

11227

89
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

CURSO DE ESPECIALIZACION MEDICINA INTERNA
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE ISSSTE

**"LA EXPERIENCIA DEL TRASPLANTE RENAL EN
EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE"**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

QUE PRESENTA:

DR. LUIS MARCO ANTONIO CUAUHEMOC TORRES ITURBIDE



ISSSTE

1992



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 está 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

Dedicatoria

Resumen

1.	Historia.....	1 - 2
2.	Trasplante Renal en U.S.A.....	3
3.	Trasplante Renal en América Latina.....	4
4.	Trasplante Renal en México.....	5
5.	Principales Indicaciones de Trasplante.....	6 - 7
6.	Histocompatibilidad.....	8 - 11
7.	Tipificación de Antígenos H.L.A.....	12 - 13
8.	Cultivo Mixto de Linfocitos.....	14
9.	Transfusiones Sanguíneas y Trasplante.....	15
10.	Inmunosupresión.....	16 - 17
11.	Nuevas Drogas Inmunosupresoras.....	18 - 19
12.	Rechazo del Trasplante Renal.....	20 - 22
13.	Infecciones en Trasplante Renal.....	23
14.	Trasplante Renal en el Hospital "1º de Octubre".....	24 - 27
15.	Resultados y Discusión.....	28 - 31
16.	Gráficas.....	32 - 44
17.	Conclusiones.....	45
18.	Bibliografía.....	46 - 47
19.	Agradecimientos.....	48

RESUMEN

Durante un período de 47 meses, de septiembre de 1988 a agosto de 1992 se realizaron 26 trasplantes renales.

De los 26 pacientes trasplantados: 25 son de donador vivo y 1 es de donador cadaver. Los pacientes de donador vivo los subdividimos en: donador vivo relacionado 21 pacientes y donador vivo no relacionados 4 pacientes.

De los pacientes de donador vivo relacionado: 20 evolucionaron satisfactoriamente y 1 presentó trombosis de la arteria renal.

De los pacientes trasplantados de donador vivo no relacionado: 2 evolucionaron satisfactoriamente, 1 abandonó el tratamiento y 1 presentó rechazo acelerado.

El paciente que presentó trombosis de la arteria renal tuvo una histocompatibilidad H.L.A. (Human Leucocyte Antigen) del tipo "C" con un CML de 1.0% con pruebas cruzadas de linfocitos negativas, se realizó nefrectomía y actualmente está en protocolo de DPCA (Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria).

La paciente que abandonó el tratamiento, su donador fué un primo con HLA-B, CNL 2.4, pruebas cruzadas de linfocitos negativas, desarrolló Neumonía y Edema Pulmonar en su lugar de origen y finalmente falleció.

La paciente con Rechazo acelerado, su donador fué un amigo con un CML de 1.7, pruebas cruzadas de linfocitos negativas, esta en DPCA:

Al paciente trasplantado de cadaver no se hizo histocompatibilidad H:L:A: y CML (Cultivo Mixto de Linfocitos), pero las pruebas cruzadas de linfocitos fueron negativas, presentó rechazo del trasplante, desarrolló Insuficiencia renal nuevamente, presentó Neumonía por gérmenes oportunistas, sangrado de tuvo digestivo que lo llevó a choque hipovolémico y finalmente murió.

De los 26 pacientes trasplantados: 22 evolucionaron satisfactoriamente, 2 murieron y 2 regresaron a Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria.

15 pacientes fueron hombres y 11 mujeres, la edad promedio fué de 30.2 años. Pretrasplante todos los pacientes fueron manejados en D.P.C.A., con un promedio de 15.8 meses. La etiología en nuestros pacientes fué: 22 pacientes con glomerulonefritis, 2 con hipoplasia renal, 1 con Enfermedad de Alport y 1 con nefropatía hipertensiva. Se tipificó el antígeno de histocompatibilidad HLA, detectándose 12 HLA-A, 7 HLA-B, 2 HLA-C, 3 HLA-D y 1 HLA-E. Se realizó en todos CML (Cultivo Mixto de Linfocitos) y pruebas cruzadas de linfocitos.

El 50% está en régimen de inmunosupresión con Prednisona y Azatioprina (PDN+AZA) y el otro 50% está en régimen de inmunosupresión de Prednisona, Azatioprina y Ciclosporina (PDN+AZA+CsA).

El promedio de creatinina pretrasplante fué de 10 mg y promedio de creatinina postrasplante fué de 1.3 a 1 año.

El promedio de Hemoglobina pretrasplante fué de 8.4 y postrasplante fue de 13 g. a 1 año.

En conclusión el trasplante renal es el mejor tratamiento que se puede ofrecer a los pacientes con insuficiencia renal, ya que los rehabilita y los reintegra a sus labores.

De nuestros 22 pacientes, 12 volvieron a su trabajo, 5 volvieron a estudiar, 5 volvieron a sus labores domésticas.

SUMMARY

During a period of 47 months, from September 1988 to August 1992, we carried out 26 kidney transplants.

From the 26 transplanted patients: 25 were living donators and 1 was dead body. The patients of living donators were subdivided in 21 patients with relationship living donators and 4 patients non relationship living donators.

From the relationships transplanted patients 20 evolved satisfactory and 1 presented thrombosis of the kidney artery.

From the transplanted patients living donators non-relationship: 2 evolved satisfactory, 1 quite the treatment and 1 presented accelerated rejection.

The patient that present thrombosis of kidney artery had an HLA histocompatibility type "C", with 1.0% CML, with negative crossing matches lymphocytes, and we carried out a nefrectomy and currently he is in protocol with CAPD (Continued Ambulatory Peritoneal Dialysis).

The patient that leaved the treatment, her donator was her cousin with HLA-B with CML of 2.4, with negative crossing matches lymphocytes, developing pneumonia and lung edema in her place of origin and she finally died.

The patient that presented accelerated rejection, her donator was a friend with HLA-D with CML of 1.7, with negative crossing matches lymphocytes, she was nefrectomized and she is currently in protocol of C.A.P.D:

The patient with transplant from dead body the test HLA and MLC were not carried out, but the cross matches of lymphocytes were negative, presenting transplant rejection, he developed kidney insufficient, and presented pneumonia by opportunism germs, digestive tube bleeding developed hypovolemic shock and finally died.

From the 26 transplanted patients: 22 evolutioned satisfactory, 2 died and 2 return to a Continued Ambulatory Peritoneal Dialysis.

15 patients were men and 11 were women, the average age was 30.2 average of 15.8 months. The etiology of I.R.R.C: was 22 patients with glomerulonephritis, 2 with kidney hipoplasy, 1 with Alport decease and 1 with hipertensive nephropathy. it was typified HLA, detecting: 12 HLA-A, 7 HLA-B, 2 HLA-C, 3 HLA-D and 1 HLA-E. We carried out to all patients CML and crossing matching of lymphocytes.

The 50% are in inmunosupression with Prednison and Azathioprine (PDN+AzA) and the other 50% are in inmunosupression of Prednison, Azathioprine and Cyclosporine (PDN+AzA+Csa).

The average of pre transplant creatinine was 10 mg and the average of post transplant of creatinine 1.3 mg to 1 year.

The average of pre transplant hemoglobin was 8.4 g and post transplant 13 g per year.

Summarizing the kidney transplant is the best treatment that can be offered to patients with insufficient kidney, the procedure rehabilitated and incorporated to their works. From our patients: 12 patients returned to their works, 5 returned to study and 5 women returned to their home duties,

HISTORIA

El problema de la incapacidad funcional y anatómica de uno o varios órganos ha estado latente desde los albores de la humanidad. Frente a esta problemática se planteó la posibilidad de reemplazarlos por órganos sanos provenientes de otras personas; la idea fué llevada a cabo en el año 300 A.C. por el cirujano Pien Chiao, quién intercambi6 el est6mago y el coraz6n de dos pacientes, seg6n lo referido por Worshefsky en su libro "El Hombre Reconstruido". (1)

Peer refiere que en Egipto, Grecia y civilizaciones precolombinas se efectuaron con 6xito trasplantes de dientes. En el siglo XV Cosme y Dami6n trasplantaron una pierna de un negro a un hombre blanco.

Alexis Carrel y Guthrie (1902), dieron las pautas b6sicas en anastomosis vasculares, que permitieron el logro de trasplantes experimentales de diversos 6rganos. Lleg6ndose a reconocer el rechazo de 6rganos y sus experiencias las public6 en el Journal of Experimental Medicine en 1910. (1)

Investigadores como Lach, Jensen, Tizer y Little observaron el problema del rechazo, motivando su preocupaci6n por resolver: 1º Gorer, Littman y Snell reconocieron los ant6genos del rechazo y su control gen6tico; incluso avanzaron m6s al descubrir en 1948 los ant6genos H2 como un locus gen6tico que controlaba los ant6genos de la histocompatibilidad en ratas. En los estudios de Gibson y Medawer existe una aportaci6n muy importante a las investigaciones inmunol6gicas publicadas en 1943 en Inglaterra, a las que se agregaron posteriormente las de Billingham y Brent en 1954 (1)

En 1954 Murray y colaboradores efectuaron con éxito el primer trasplante renal humano entre dos gemelos univitelinos. Esta experiencia fue repetida casi en seguida por Hamburger con excelentes resultados. Esta práctica se ha desarrollado grandemente al grado que en Estados Unidos de Norteamérica se efectúan anualmente alrededor de 9,000 trasplantes renales. En 1972 se descubre la ciclosporina cambiando las perspectivas de trasplante. (1).

TRASPLANTE RENAL EN U.S.A.

En los Estados Unidos de Norteamérica surge en mayo de 1988 la USRDS (The United States Renal Data System), que colecta y analiza la información de incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad renal (ESRD) en los Estados Unidos (2, 3)

Durante 1989 alrededor de 190,000 americanos fueron tratados por enfermedad renal, incluyendo todas las modalidades de tratamiento, diálisis, hemodiálisis y trasplante. (2, 3)

El número de centros de trasplante tiene un crecimiento anual de 4.6%, en el período comprendido de 1982 a 1990 el incremento fué de 156 a 224 centros de trasplante. (2, 3)

En los Estados Unidos de Norteamérica un centro grande de trasplante realiza un promedio de 200 trasplantes por año, un centro mediano de trasplantes en 1982 realizó 26, en 1986 realizó 36. Se estima que por año se realizan aproximadamente 9,000 trasplantes renales. (2, 3).

TRASPLANTES EN AMERICA LATINA

En América Latina se realizan trasplantes desde hace 25 años. Argentina fué el primer país en realizar un trasplante renal en 1957, seguida por México en 1963, Brasil y Colombia en 1965. El resto de Sudamérica y Centroamérica siguieron el ejemplo. Veamos la cantidad de trasplantes en el período de 1970 a 1988 siguiendo la tabla que a continuación se detalla. (4, 5).

País	<u>Porcentaje</u>						
	LRD		CD		LURD		TOTAL
Argentina	927	(60%)	618	(40%)	0	-	1546
Bolivia	19	(68%)	1	(3%)	8	(20%)	28
Brasil	4898	(73%)	1230	(18%)	593	(9%)	6721
Chile	652	(66%)	335	(34%)	0	-	988
Colombia	221	(44%)	277	(56%)	0	-	498
Costa Rica	220	(100%)	0	-	0	-	220
Cuba	28	(24%)	1133	(98%)	0	-	1161
Rep. Dominicana	9	(100%)	0	-	0	-	9
Ecuador	138	(97%)	5	(3%)	0	-	143
El Salvador	7	(100%)	0	-	0	-	7
Guatemala	18	(100%)	0	-	0	-	18
México	1858	(91.5%)	170	(8%)	10	(0.5%)	2028
Panamá	30	(61%)	19	(39%)	0	-	49
Paraguay	15	(100%)	0	-	0	-	15
Perú	176	(33%)	175	(33%)	184	(34%)	535
Puerto Rico	161	(60%)	107	(40%)	0	-	268
España	7383	(100%)	0	-	0	-	7383
Uruguay	24	(17%)	120	(83%)	0	-	144
Venezuela	411	(50%)	406	(50%)	0	-	817
Total							15195

LRD - Donador Vivo Relacionado

CD - Donador Cadáver

LURD - Donador Vivo no relacionado

TRASPLANTE RENAL EN MEXICO

REGISTRO NACIONAL DE TRASPLANTES

ESTADISTICAS DE TRASPLANTE RENAL POR INSTITUCION (4,5)

TRASPLANTES ANUALES	N° DE CENTROS					
	1989	1990	1991	1989	1990	1991
SSA	81	87	112	6	11	11
IMSS	125	207	282	13	16	18
ISSSTE	34	41	42	5	6	6
HOSP. PRIV.	70	92	81	14	18	21
HOSP. MILITAR	12	13	15	2	2	2
HOSP. PEMEX	14	13	12	2	1	1
HOSP. UNIV.	7	9	6	2	1	1
SEP	1	1	2	1	1	1
TOTAL	344	463	552	45 B	56	61

ORGANO	1963-74	1975	1976	1977	1978	1979
TX RIÑON TOTAL	93	46	67	78	83	90
TX RIÑON ACUM.	93	139	206	284	367	457

ORGANO	1980	1981	1982	1983	1984	1985
TX RIÑON TOTAL	108	127	142	153	194	202
TX RIÑON ACUM.	565	692	834	987	1181	1383

ORGANO	1986	1987	1988	1989	1990	1991
TX RIÑON TOTAL	235	270	305	344	463	552
TX RIÑON ACUM.	1618	1888	2193	2537	3000	3552

ORGANO	1992	TOTAL
TX RIÑON TOTAL	6	3558
TX RIÑON ACUM.	3558	3558

PRINCIPALES INDICACIONES DE TRASPLANTE RENAL

Pacientes con insuficiencia renal crónica por:

- a) **Insuficiencia renal crónica irreversible:**
 - Glomerulonefritis crónica
 - Pielonefritis crónica
 - Nefropatía diabética
 - Nefroesclerosis hipertensiva
 - Nefropatía lúpica
 - Nefritis hipocomplementémica
 - Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides

- b) **Malformaciones congénitas**
 - Aplasia renal
 - Hipoplasia renal
 - Reflujo vesicoureteral

- c) **Nefropatías hereditarias:**
 - Síndrome de Alport
 - Enfermedad poliquística renal
 - Enfermedad quística medular

- d) **Uropatía obstructiva**
 - Congénita
 - Adquirida

- e) **Enfermedades vasculares renales:**
 - Oclusión de arteria renal
 - Trombosis de vena renal

- f) **Insuficiencia renal aguda irreversible:**
 - Necrosis cortical
 - Síndrome hemolítico urémico
 - Púrpura anafilactoide (Síndrome de Hemoch-Schönlein)
 - Necrosis tubular aguda

- g) **Trauma que requiere nefrectomía:**

- h) **Transtornos metabólicos:**
 - Nefropatía gotosa
 - Nefrocalcinosis

- i) Nefropatía por toxicidad:
Nefropatía por plomo
Nefropatía por analgésicos

- j. Otras:
Poliarteritis nodosa
Escleroderma
Enfermedad de Wegener

TIPOS DE TRASPLANTE

El trasplante renal lo podemos clasificar en:

Trasplante de donador vivo:

- A) Donador vivo relacionado

- B) Donador vivo no relacionado

Trasplante de donador cadáver

El donador vivo relacionado se lleva a efecto cuando es entre familiares cercanos, padre, madre, hermanos (1).

El donador vivo no relacionado. También llamado emocionalmente relacionado se lleva a efecto cuando no se cuenta con un familiar cercano, el donador puede ser un familiar lejano, esposo (a), una amistad. No debe de existir remuneración económica y debe ser voluntario.

Donador cadáver. Se realiza en protocolos de esta modalidad.

HISTOCOMPATIBILIDAD

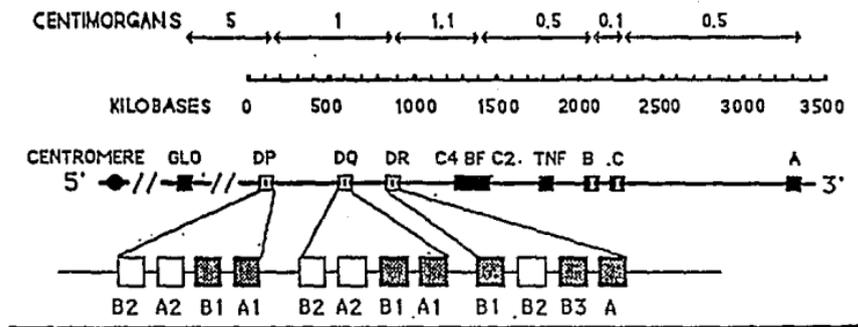
La estimulación antigénica para la iniciación y progresión de la respuesta inmune en los tejidos es provocada por las moléculas superficiales celulares.

Los antígenos son clasificados de acuerdo a sus potencias en mayores o menores. (6, 7, 8)

El antígeno mayor de Histocompatibilidad (MHC) fué definido inicialmente por Gorer y Snell en ratones, fue llamado H-2. En el hombre se denomina HLA (Human Leukocyte Antigens), el cuál se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y está compuesto por 3 millones de pares de nucleótidos. El área específica de sustitución del HLA (Human Leukocyte Antigens) la cuál es responsable de antigemicidad es llamado epitopo.

Se conocen cuatro grupos de antígenos HLA-A, B, C y DR: (6, 7,8) (Ver mapa 1).

Las moléculas clase I denominadas HLA-A, B y C, son glucoproteínas heterodímeras constituidas por una cadena pesada alfa con peso molecular de 45 KDa, formada por tres dominios extracelulares (alfa 1, alfa 2, alfa 3), una región hidrofóbica trasmembrana y una cola intracitoplasmática corta. La cadena alfa se asocia en forma no covalente en la superficie celular a una cadena invariable de beta 2 microglobulina (6, 7, 8) (Diagrama 1).



Tomado de Brenner. The Kidney.

Mapa 1

Mapa esquemático de regiones HLA en el brazo corto del cromosoma 6.

Las moléculas clase II del (MHC) complejo mayor de histocompatibilidad son también heterodímeros expresados en la superficie celular formados por una cadena alfa y una beta, cada uno con dos dominios extracelulares, uno transmembrana y uno intracitoplasmático. La cadena alfa pesa 34,000 daltons y la cadena beta 28,000 daltons. Han sido reconocidos HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR.

Se han encontrado otros productos en la región HLA denominados MHC clase III. Intervienen en la síntesis de la enzima hidrolasa esteroidea 21, su deficiencia produce una hiperplasia adrenal congénita, así como genes que influyen en la producción de dos factores de necrosis tumoral denominados TNF-alfa y TNF-beta. (6, 7, 8).

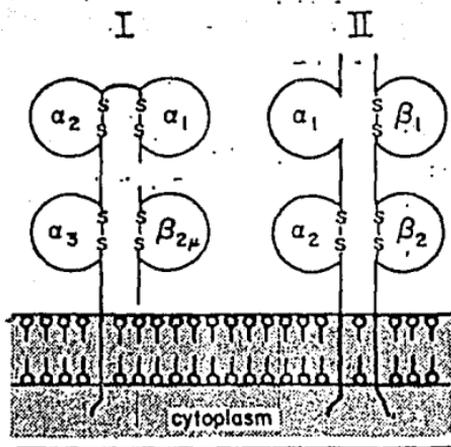


Diagrama 1

Tomado de Brenner. The Kidney.

Diagrama de moléculas clase I y clase II.

TIPIFICACION DE ANTIGENOS HLA

Los estudios de tipificación de antígenos HLA permiten seleccionar al donador más idóneo de acuerdo al número de antígenos haplotipos que comparten en el receptor. Esta tipificación de antígenos incluye las series, HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DR.

Los resultados obtenidos en trasplantes entre hermanos con identidad en el sistema HLA han mostrado con clara evidencia la importancia de estos estudios en el campo de los trasplantes. Los trasplantes renales entre hermanos con HLA idénticos han funcionado durante mayor tiempo y son los más exitosos. Este estudio se realiza mediante la técnica de microlinfocitotoxicidad descrita por Terasaki. Su interpretación clasifica los grados de compatibilidad de acuerdo al número de antígenos o haplotipos de diferencia entre el donador y el receptor.

Se denomina Histocompatibilidad A cuando todos los antígenos son iguales. Histocompatibilidad B, el receptor tiene un antígeno que no tiene el donador. Histocompatibilidad C, el donador tiene un antígeno que no tiene el receptor. Histocompatibilidad D, el donador tiene dos antígenos que no tiene el receptor. Histocompatibilidad E, el donador tiene tres antígenos que no tiene el receptor. Histocompatibilidad F, lo mismo que la E, pero prueba cruzada positiva. (6, 7, 8).

Ejemplo:

Receptor: Héctor Z. G A+ A2+28 B15 CW8 A30+31 B27

Donador: Elizabeth Z. G A+ A2+28 B15 CW8 A30+31 B27

(MCL) = 1.0%

El ejemplo corresponde a un HLA-A, con CML de 1.0%, ambos con tipo sanguíneo A.

CULTIVO MIXTO DE LINFOCITOS (MCL)

El cultivo mixto de linfocitos se efectúa rutinariamente en todos los casos de donador vivo, y representa un requisito importante para poder efectuar un trasplante renal. La reacción del MCL se encuentra controlada en el hombre por las diferencias genéticas en el locus HLA-D. También parte del complejo mayor de histocompatibilidad localizada en el cromosoma número 6. (9, 10).

La elección de un donador con idénticos HLA y con MCL (Cultivo Mixto de Linfocitos), muestra una baja estimulación, pudiéndose realizar exitosamente el trasplante. Sin embargo, si una pareja donador-receptor tiene una mala histocompatibilidad HLA y un CML con alta estimulación no se recomienda realizar el trasplante. (9, 10).

TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS Y TRASPLANTE

Hasta hace pocos años se consideraba perjudicial el uso de transfusiones en los pacientes candidatos a trasplante renal por la posibilidad de inmunizarlos a los antígenos HLA, prefiriéndose la transfusión de paquetes globulares sin capa leucocítica, práctica utilizada por muchos centros hasta la actualidad. (9, 10, 18).

Sin embargo en los últimos años, uno de los temas más controversiales en la clínica de trasplantes, lo constituye las transfusiones sanguíneas intencionales en futuros receptores. Opelz y colaboradores mencionan el efecto positivo de las transfusiones que se refleja en una mejor sobrevida de los injertos (9, 10, 18).

Posteriormente el mismo Opelz y Terasaki mencionaron la existencia de una correlación entre el número de transfusiones y la sobrevida de los injertos. Estos hallazgos han sido confirmados por varios grupos. Persisten las controversias. (9, 10, 18).

Los estudios de Rusell y colaboradores muestran la importancia de la formación de anticuerpos linfocitotóxicos preformados en los candidatos a trasplante renal, posterior al uso de transfusiones. (9, 10, 18).

INMUNOSUPRESION

Corticosteroides: Son usados en inmunosupresión desde hace 25 años. el mecanismo de acción no es totalmente conocido. Causan leucopenia en fase temprana favoreciendo la disminución de células T helper. Inhibe la producción de linfocinas en particular interleucina 1, interleucina 2, alfa y gama interferón. (12, 13, 14, 15).

La dosis de manejo es 1 mg. por kilograma de peso. En caso de rechazo se valora su uso y su dosis (12, 13, 14, 15).

Entre los efectos colaterales están psicosis, cataratas, intolerancia a la glucosa, disminución de la resistencia a las infecciones y osteoporosis. (12, 13, 14, 15).

Azatioprina: Fué sintetizada en 1950 por Elion y Hitchings. Tiene múltiples acciones inhibición de la síntesis de DNA, RNA y proteínas interfiriendo con coenzimas y enlaces de varios aminoácidos. La dosis de manejo es de 2 mg./kg./día. La droga se metaboliza en el hígado. Dentro de los efectos colaterales tenemos anemia y ocasionalmente trombocitopenia. Se ha mencionado colestasis, rash, y se incrementan los riesgos de malignidad. (12, 13, 14, 15).

Ciclosporina: Metabolito descrito en 1970 por Jean Borel. El mecanismo de acción se atribuye en la inhibición de interleucina-2, RNA mensajero. La ciclosporina se puede usar oral o bien I.V. El pico de concentración ocurre de 2 a 4 horas después de su administración oral. Es metabolizado en el hígado por el sistema microsomal P-450. Se han identificado 24 metabolitos. La dosis inicial es de 8 a 15 mg/kg/día. Las dosis de mantenimiento suelen ser mucho más bajas 4 a 10 mg/kg/día. (12, 13, 14, 15).

:Complicaciones: hiperkalemia, acidosis hiperclorémica, hepatotoxicidad, hiperglucemia, hiperruricemia, disestesias, temblores, hipertensión. (12, 13, 14, 15).

La ciclosporina tiene interacciones con otros medicamentos. Incrementan sus niveles: Eritromicina, Ketoconazole, Diltiazem, Nicardípina, Anticonceptivos orales, Metoclopramida. Decrementan sus niveles: Fenitoína, Fenobarbital, Carbamacepina, Rifampicina e Isoniacida. (12, 13, 14, 15).

NUEVAS DROGAS INMUNOSUPRESORAS

En 1980 la introducción de la ciclosporina y anticuerpo monoclonales representó un gigante avance terapéutico. En 1990 se vislumbran nuevos agentes inmunosupresores promisorios en el horizonte. (16, 17).

FK-506 fué descrito por primera vez en 1987. Semejante a la ciclosporina, es lipófilico, se disuelve en solventes orgánicos, es insoluble en agua. Después de su administración oral sus picos de concentración se alcanzan al cabo de 1 a 4 horas. La droga es metabolizada ostensiblemente en el hígado, es excretada en bilis y en orina. Los efectos inmunosupresores son semejantes a la ciclosporina. La droga inhibe aloantígenos y la estimulación mitogénica de células T en proliferación. Son inhibidas la interleucina 2, interleucina 3, interleucina 4, interferón (IFN) factor de estimulación de colonias (GM-CSF). En estudios clínicos de la Universidad de Pittsburgh de 125 pacientes la sobrevida a un año ha sido del 92%. Los efectos adversos se incluyen nefrotoxicidad, neurotoxicidad, síntomas gastrointestinales, inducción de diabetes, infección y trastornos linfoproliferativos. (16, 17).

Mizoribine. Es un imidazol nucleósido, fue usado en Japón por 10 años, causa inhibición de la síntesis de DNA y RNA. El mecanismo de acción así como la potencia es semejante a la azatioprina. Se ha estudiado en animales de experimentación. La eliminación depende de la función renal y la dosis se debe ajustar en períodos de disfunción. Se espera que en el futuro ingrese dentro de las listas de agentes inmunosupresores. (16, 17).

RS-61443. Es un potente inhibidor de la biosíntesis de las purinas. La síntesis del monofosfato de guanosina es inhibido. Disminuye la proliferación de linfocitos T y B, bloquea formación de anticuerpos y regula a la generación de células T citotóxicas. Se ha usado en animales en un estudio clínico con 48 pacientes con un cuádruple esquema junto con (MALG) globulina antiinflamatoria de Minnesota, ciclosporina y prednisona. En un seguimiento de nueve meses encontraron trastornos gastrointestinales. No hay evidencia de nefrotoxicidad. Se esperan resultados promisorios en el futuro. (16, 17).

Rapamicina. es un antibiótico macrólido. Tiene estructura similar al FK-506. Inhibe a la IL-1, IL-2, IL-4, y IL-6, inhibe la proliferación y diferenciación de las células T. Sus efectos se sinergizan con la ciclosporina. Se ha estudiado en animales de experimentación aún no llegando a la fase clínica. (16, 17).

15-Deoxypergualina. Su mecanismo de acción inmunológico no es aún claro. Se sabe que inhibe la producción de radicales libres en monocitos. Bloquea la producción de interleucina 1, disminuye la proliferación de células T citotóxicas. Se han hecho estudios clínicos en Japón y recientemente se está estudiando en los Estados Unidos de Norteamérica. Entre sus efectos secundarios se ha reportado depresión medular, trastornos gastrointestinales. (16, 17).

SKF-105685. Se ha usado en modelos animales de inmunomodulación. Actúa como un supresor celular no específico, en forma similar a la irradiación total de linfocitos. (16, 17).

RECHAZO DEL TRASPLANTE RENAL

El rechazo del trasplante renal se divide en cuatro formas según el momento en que sucede.

Rechazo Hiperagudo: Aparece al cabo de minutos u horas después de la revascularización. La base fisiopatológica es la rápida interrupción del flujo urinario y la aparición de un injerto flácido y cianótico llamado riñón azul. El rechazo se asocia con el depósito de IgG, complemento y plaquetas en el endotelio capilar del órgano injertado y una infiltración masiva de leucocitos polimorfonucleares, seguido de microtrombosis extensa en los capilares glomerulares y peritubulares que conducen a isquemia progresiva e irreversible de la corteza renal. (10, 11).

Este tipo de rechazo tiene lugar cuando anticuerpos presentes en la circulación del huésped como consecuencia de una sensibilización previa o de una incompatibilidad mayor, se fijan a los aloantígenos efectores sobre el endotelio vascular del injerto. Estos aloantígenos incluyen productos MHC clase I; los cuales se encuentran ampliamente expresados en el riñón y los antígenos ABO. (10, 11).

Está comprobado el papel patogénico desempeñado por anticuerpos contra productos MHC clase II. Los títulos de anticuerpos anti-MHC, evaluado en forma seriada a través de la reactividad con un panel estandarizado de linfocitos múltiples de donador, pueden variar con el tiempo y el trasplante se lleva a cabo sin riesgos. Esta supresión de los títulos de anticuerpos es la consecuencia de la emergencia de un segundo anticuerpo o de anticuerpos antiidiotipo, con especificidad para el anticuerpo anti-MHC1. (10, 11).

Rechazo Acelerado: Sucede antes de una semana y generalmente acarrea la pérdida del mismo. Se observa una brusca disminución del flujo renal, la necrosis arteriolar extensa es un hallazgo histológico común, se considera por algunos autores como un equivalente de la respuesta llamada "second set" en el animal experimental implica una sensibilidad previa del sistema inmunecelular del receptor. (10, 11).

Rechazo Agudo: Es una respuesta inmune activa mediada por células principalmente mononucleares a un aloinjerto, sucede generalmente después de una semana, habitualmente responde al uso de esteroides en dosis altas. Se observa con frecuencia en el curso de las primeras 6 semanas posttrasplante renal, sin embargo el injerto siempre corre peligro si la inmunosupresión es inadecuada. La manifestación clínica del rechazo agudo es fiebre, dolor en el sitio del injerto y disfunción del aloinjerto. la histopatología del rechazo agudo se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfocítico y en menor grado monocítico que rodea los capilares y las vénulas. Las células asesinas participan en el proceso en fase temprana, sobre todo en el rechazo del injerto renal. De 4 a 7 días el infiltrado se extiende al intersticio y pueden apreciarse grados variables de lesiones del endotelio vascular. La población infiltrante es heterogénea y está compuesta por células T y B, monocitos y macrófagos actividos y una menor cantidad de células asesinas. (10, 11).

Rechazo Crónico: La función del órgano injertado se va deteriorando gradualmente en meses o años con posterioridad al trasplante sin evidencias histológica de un proceso inflamatorio activo. Las manifestaciones clínicas son: hipertensión, retención de agua y sal, disminución del índice de filtración glomerular y grado variable de proteinuria. Los riñones paulatinamente muestran arteroesclerosis progresiva severa, fibrosis intersticial con atrofia celular focal. Las alternaciones glomerulares pueden ser limitadas o afectar la mayor parte de los glomérulos, se puede presentar expansión de las regiones mesangiales, hiper celularidad mesangial y endotelial y engrosamiento de la membrana basal glomerular. Se detectan depósitos inmunes IgM, IgG, C3 y fibrinógeno en las paredes capilares y el mesangio. (10, 11).

INFECCIONES EN PACIENTES TRASPLANTADOS

Es una de las principales complicaciones en los pacientes trasplantados, favorecida por inmunosupresión y exposición a gérmenes o bien por oportunistas. Las podemos clasificar de acuerdo a etiología:

Virales: Los virus implicados son el de herpes el más frecuente es el citomegalovirus, virus de la hepatitis, virus del S.I.D.A. Las manifestaciones clínicas por citomegalovirus de 1 a 4 meses posterior al trasplante son: fiebre, neumonía, hepatitis, ulceración gástrica, leucopenia y trombocitopenia. Tardíamente coriorretinitis. (19, 20).

Bacterianas: Se clasifican en infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias, celulitis, infecciones por oportunistas: Listeria, nocardia y especies de microbacterias. (19, 20).

Micóticas: Las especies implicadas son cándida, aspergillus, criptococcus neoformans y mucor.

Protozoarios: El más conocido el Neumocístis carini. (19, 20).

Infecciones parasitarias: Principalmente se han implicado gérmenes como Strongiloides Stercolaris, Toxoplasma Gondii (19, 20).

TRASPLANTE RENAL EN EL HOSPITAL "1° DE OCTUBRE"

En el año de 1988 se integra un comité de trasplantes el cual está integrado por el Director del Hospital, el Jefe de Cirugía General, el Jefe de Medicina Interna, un Nefrólogo, dos Anestesiólogos, un Inmunólogo, un Cirujano de Trasplantes, un Cirujano Vascular, dos Cirujanos Generales, un Urólogo, una Trabajadora Social, un Médico de Medicina Interna, Enfermeras del Servicio. Su función es analizar los casos de pacientes que desean trasplantarse, decidir fecha de internamiento, día en que se realizará la cirugía de trasplante, sugerir estudios que sean necesarios.

El primer trasplante de la Unidad Médica fué el día 28 de Septiembre de 1988. Hasta el momento actual se han efectuado 26 trasplantes. Son candidados para el trasplante renal todos los pacientes con insuficiencia renal que cumplan con los siguientes criterios internacionales de inclusión y el donador cumpla también con los requisitos:

Criterios de Inclusión del Donador:

(Donador vivo relacionado o emocionalmente relacionado).

1. Debe actuar voluntariamente.
2. Pruebas de histocompatibilidad adecuadas.
3. Sano física y mentalmente.
4. Tener riñones sanos.
5. Mayor de 18 años y menor de 65.
6. Tendrá el derecho a rehusar en cualquier momento.

Criterios de Inclusión del Receptor:

1. Edad entre 5 y 65 años.
2. Psíquicamente sano.
3. Ausencia de lesiones malignas.
4. Ausencia de infecciones.
5. Sin úlcera péptica.
6. Sin hepatitis.
7. Sin S.I.D.A. (HIV-).

Material y Métodos:

Los pacientes que son ingresados al protocolo de trasplante cubren los siguientes requisitos:

Receptor:

Exámenes de laboratorio:

1. Biometría Hemática completa.
2. Química sanguínea.
3. Electrolitos sericos.
4. Tiempos de coagulación.
5. E.G.O.
6. Reacciones febriles.
7. Serología de Hepatitis.
8. Serología de H.I.V.
9. B.A.A.R.
10. Cultivos.
11. Inmunológicos.

Gabinete:

1. Placa de torax.
2. Senos paranasales.
3. Tomografía renal.
4. S.E.G.D.
5. Endoscopia.
6. Rectosigmoidoscopia.
7. Cistouretrografía.
8. Electrocardiograma.

Interconsultas:

1. Psiquiatría.
2. Otorrinolaringología.
3. Cardiología.
4. Urología.
5. Oftalmología.
6. Ginecología.
7. Trabajo social.
8. Bucodentomaxilar.

Donador:

Exámenes de laboratorio:

1. Biometría Hemática completa.
2. Química sanguínea.
3. Examen general de orina.
4. Pruebas de funcionamiento Hepático.

5. Tiempos de coagulación.
6. Reacciones febriles.
7. B.A.A.R.
8. Cultivos.
9. Serología de Hepatitis.
10. Serología del H.I.V.

Gabinete:

1. Placa del tórax.
2. Urografía excretora.
3. Arteriografía renal.

Interconsultas:

1. Cardiología:
2. Urología.
3. Psiquiatría.

Material:

1. Estudios de Histocompatibilidad.
2. Estudios de laboratorio básicos.
3. Médicos adiestrados.
4. Radiología.
5. Banco de sangre.
6. Enfermeras adiestradas.
7. Dos quirófanos.
8. Personal de anestesia.
9. Cirujanos.
10. Nefrólogo.
11. Medicamentos inmunosupresores, antihipertensivos y antibióticos.

RESULTADOS:

Se realizó trasplante renal en 26 pacientes en el período comprendido entre el 28 de septiembre de 1988 y el 15 de agosto de 1992.

La etiología de la insuficiencia Renal Crónica en 22 pacientes fué glomerulonefritis, en 2 hipoplasia renal, en 1 enfermedad de Alport y en 1 Nefropatía hipertensiva. Ver Gráfica 0.

15 pacientes trasplantados fueron del sexo masculino que representan un 57.64% y 10 son del sexo femenino que representan el 42.31% del total como se representa en la Gráfica 1.

En cuanto a la edad, el paciente más joven fué de 17 años y el de mayor edad fué de 61 años. El promedio de edad fué de 30.2 años como se esquematiza en la Gráfica 2.

Todos nuestros pacientes antes de ser trasplantados fueron manejados en D.P.C.A. (Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria). El menor tiempo en este programa es de 3 meses y el mayor tiempo es de 50 meses con un promedio de 15.8 meses. como se representa en la Gráfica 3.

El tipo de donador utilizado fué: 21 donador vivo relacionado (80.76%), donador vivo no relacionado 4 (15.38%) y 1 donador cadáver (3.8%) ver Gráfica 4.

En cuanto a los antígenos de histocompatibilidad H.L.A., se identificaron: 12 HLA-A, 7HLA-B, 2 HLA-C, 3 HLA-D y 1 HLA-E esquematizándose en la Gráfica 5.

En el 50% se utilizó como esquema inmunosupresor Prednisona y Azatioprina (PDN+AzA) y en el otro 50% Prednisona, Azatioprina y ciclosporina (PDN+AzA+CsA), como se ve en la Gráfica 6.

Como parte del tratamiento de Hipertensión Arterial Sistémica de difícil control se realizó nefrectomía pretrasplante en 5 pacientes (19.2%) como lo vemos esquematizado en la Gráfica 7.

El promedio de creatinina pretrasplante fué de 10 y el promedio de creatinina postrasplante fué de 1.3 mg a 1 año. Ver Gráfica 8.

El promedio de Hemoglobina pretrasplante fué de 8.4g. y el promedio de Hemoglobina postrasplante fué de 13g. a 1 año, como se representa en la Gráfica 9.

6 pacientes presentaron complicaciones transitorias: 5 Necrosis tubular aguda (N.T.A.) y 1 infección por citomegalovirus como se ve en la Gráfica 10.

DISCUSION:

El paciente más joven fué de 17 años y el de mayor edad fué de 61 años, quedando ambas edades dentro de los criterios de inclusión adoptados por la mayoría de los centros de trasplante.

La experiencia de nuestro hospital es aún pequeña por el número de pacientes y por el tiempo de desarrollo del protocolo, sin embargo, en el corto tiempo se han cosechado muchos frutos, quedando el camino abierto a futuros estudios en este campo.

La paciente que abandonó el tratamiento inmunosupresor desarrolló una neumonía y edema agudo pulmonar en su lugar de origen, la principal causa de abandono del tratamiento fué la ignorancia y el sentirse clínicamente asintomática.

En el paciente que recibió una donación de Riñón de cadáver fueron múltiples las causas que motivaron su muerte, entre las que jugaron un papel importante están: Rechazo del trasplante que lo condujo a insuficiencia renal nuevamente con toda la gama de alteraciones metabólicas que esto implica, presentó una Neumonía por gérmenes oportunistas, sangrado de Tubo Digestivo y secundariamente Choque hipovolémico.

La paciente que desarrolló Trombosis de la arteria renal fué nefrectomizada, pero vive siendo manejada en protocolo de DPCA.

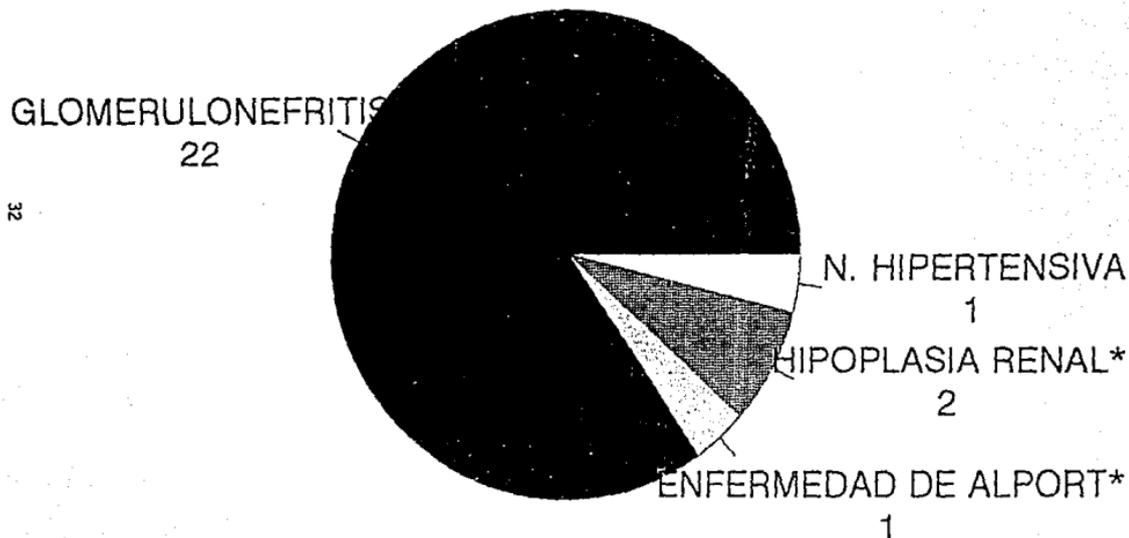
En la paciente que desarrolló un rechazo acelerado jugaron varios factores para este desenlace, del donador era del tipo no relacionado, su CML era 1.7 y su HLA-D que no eran condiciones idóneas para el trasplante.

Queda la posibilidad de trasplantar a pacientes con otras etiologías de Insuficiencia renal crónica como son la Diabetes Mellitus y el Lupus Eritematoso Sistémico.

A mejor histocompatibilidad H.L.A., así como a un menor índice CML el porcentaje de éxito es mayor.

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1º DE OCTUBRE

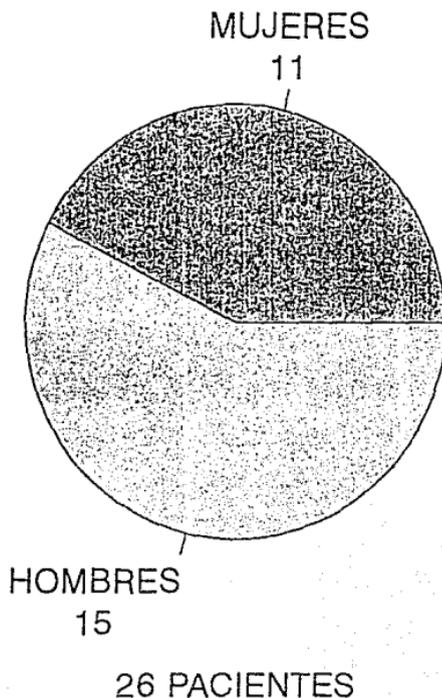
ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENTE RENAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS



GRAFICA 0

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1º DE OCTUBRE

SEXO DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS

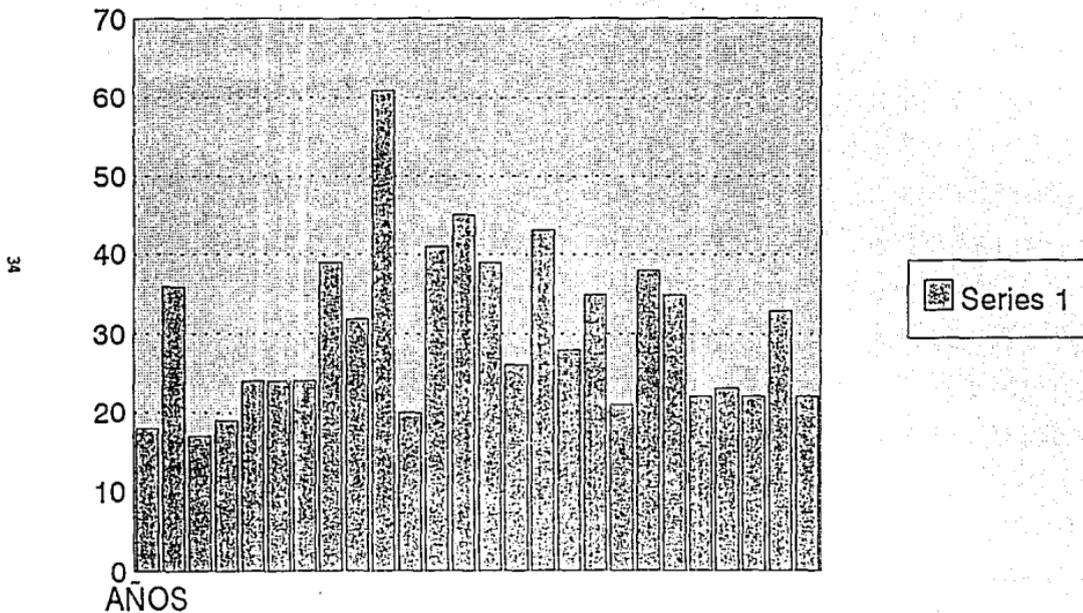


33

GRAFICA 1

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1º DE OCTUBRE

EDAD DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS

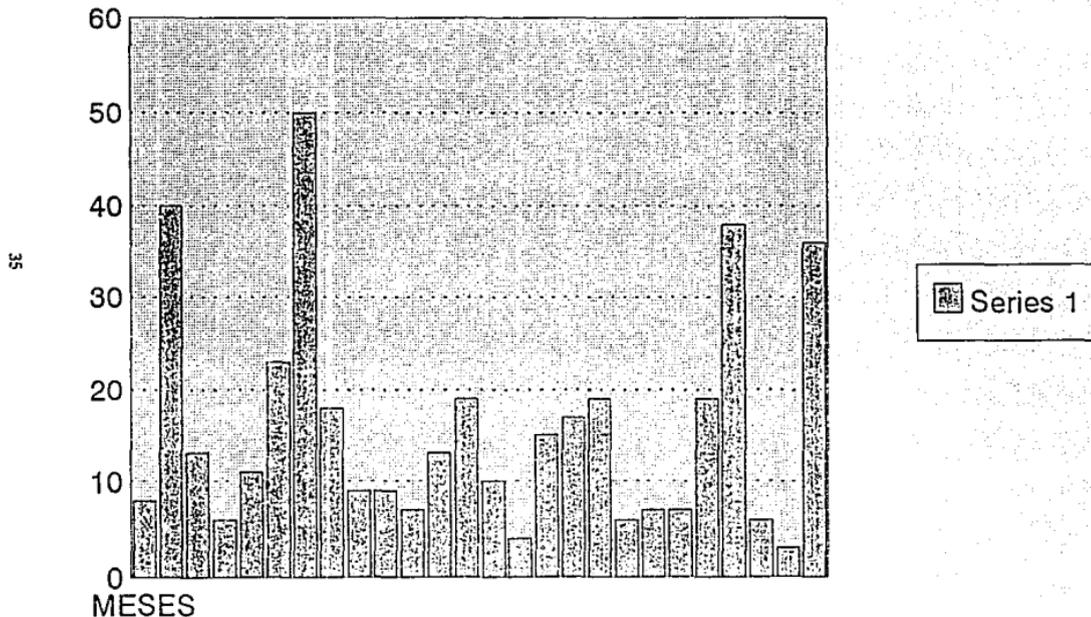


GRAFICA 2

PROMEDIO DE EDAD 30.2 AÑOS

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1° DE OCTUBRE

D.P.C.A. PRETRASPLANTE EN MESES

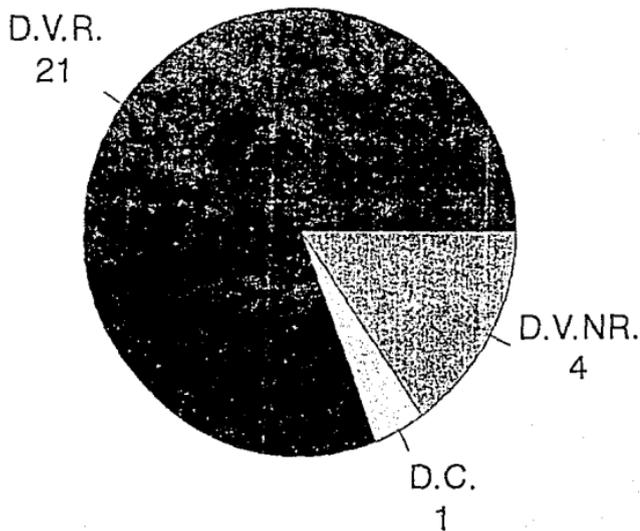


GRAFICA 3

PROMEDIO 15.8 MESES

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1° DE OCTUBRE

TIPO DE DONADOR PARA TRASPLANTE

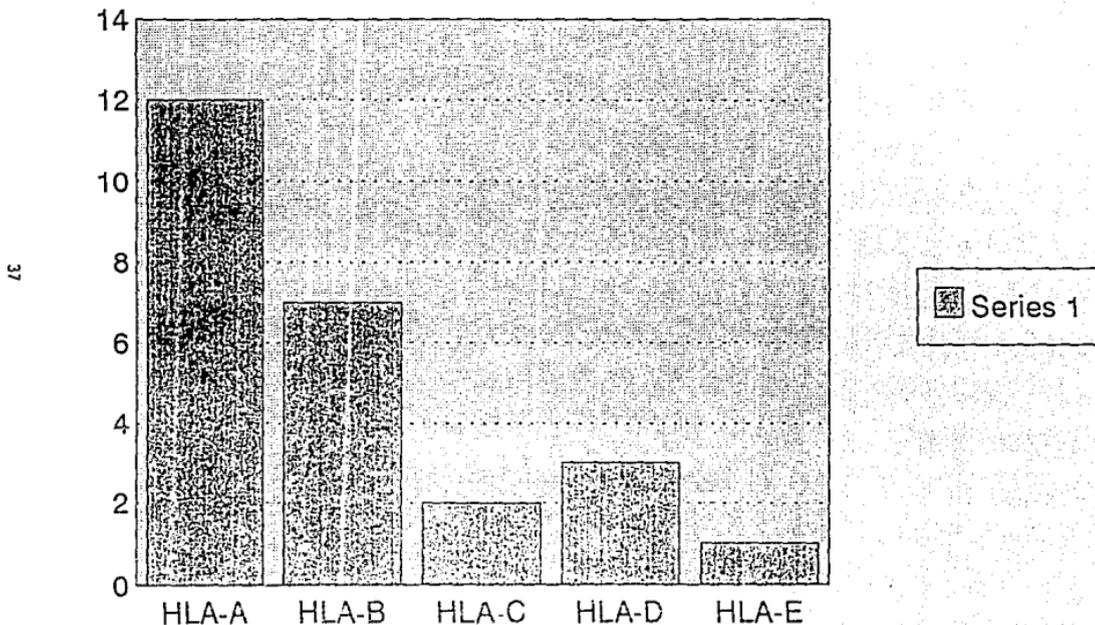


D.V.R. DONADOR VIVO RELACIONADO, D.C. DONADOR CADAVER, D.V.NR. DONADOR VIVO NO RELACIONADO

GRAFICA 4

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1º DE OCTUBRE

ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD H.L.A. EN PACIENTES TRASPLANTADOS

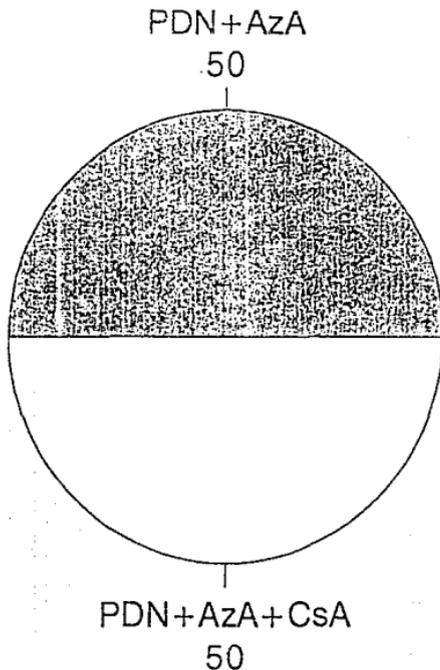


GRAFICA 5

H.L.A. (HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENS)

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1º DE OCTUBRE

PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESION EN PACIENTES TRASPLANTADOS



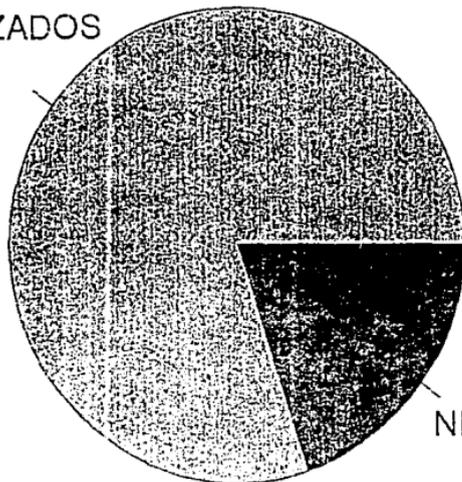
PDN+Aza (PREDNISONA + AZATIOPRINA) PDN+Aza+CsA (PREDNISONA+AZATIOPRINA+ CICLOSPORINA)

GRAFICA 6

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1º DE OCTUBRE

NEFRECTOMIA PRETRASPLANTE EN PACIENTES CON H.A.S. (DIFÍCIL CONTROL)

NO NEFRECTOMIZADOS
20



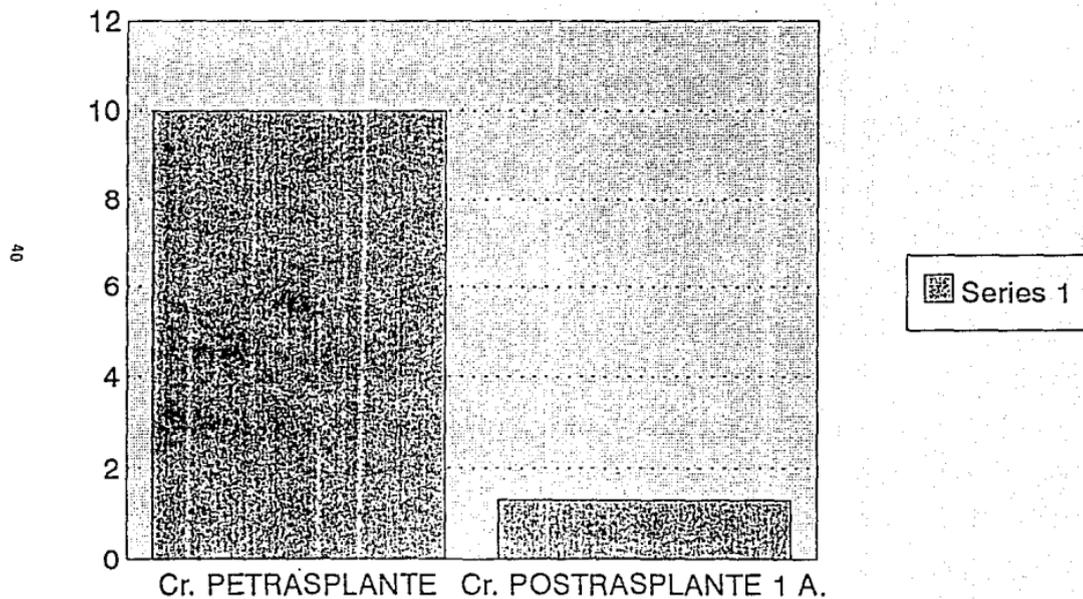
NEFRECTOMIZADOS
5

GRAFICA 7

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TRASPLANTE EN H.R. 1º DE OCTUBRE

CREATININA EN PACIENTES TRASPLANTADOS

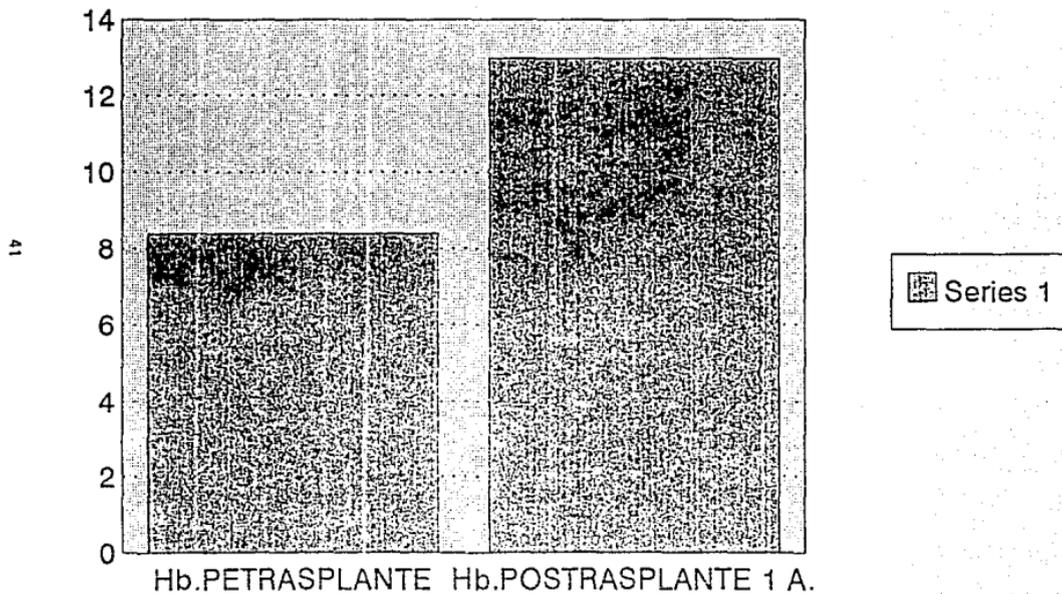


GRAFICA 8

CREATININA (Cr.) EN MILIGRAMOS

TRASPLANTE EN H.R. 1° DE OCTUBRE

HEMOGLOBINA EN PACIENTES TRASPLANTADOS



GRAFICA 9

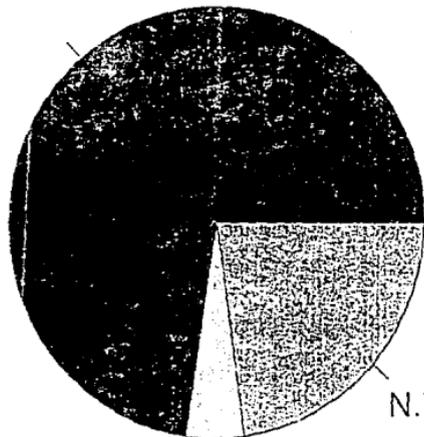
HEMOGLOBINA (Hb.) EN GRAMOS

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1º DE OCTUBRE

COMPLICACIONES MEDICAS EN 22 PACIENTES

SIN COMPLICACIONES

16



N.T.A.
5

CITOMEGALOVIRUS

1

SIN COMPLICACIONES MEDICAS ACTUALMENTE

GRAFICA 10

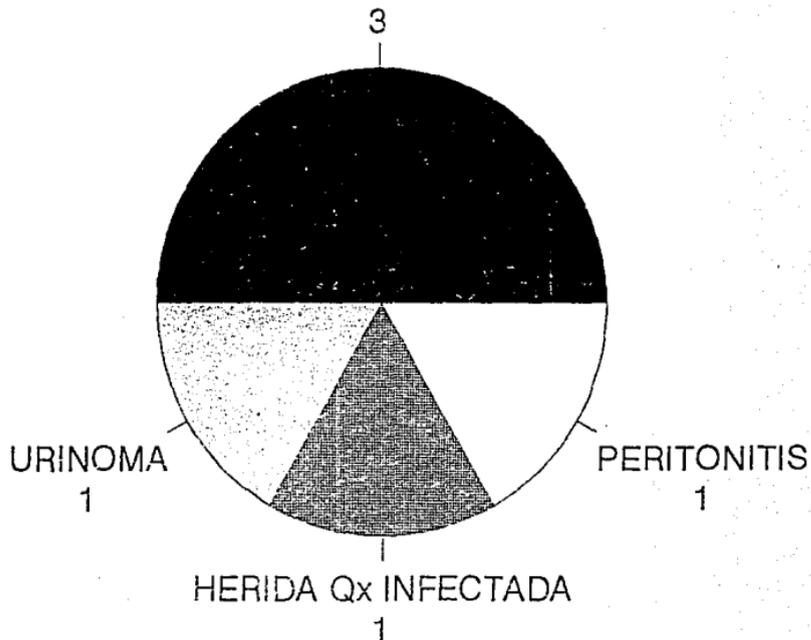
N.T.A. NECROSIS TUBULAR AGUDA

42

TRASPLANTE RENAL EN H.R. 1º DE OCTUBRE

COMPLICACIONES QUIRURGICAS

FISTULO URETEROVESICAL



GRAFICA 11

LA EXPERIENCIA DEL TRASPLANTE RENAL EN EL HOSPITAL PRIMERO DE OCTUBRE

<u>No.</u>	<u>NOBRE</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>DX</u>	<u>CAPD</u>	<u>DONADOR</u>	<u>HLA</u>	<u>CML</u>	<u>TRASPLANTE</u>	<u>INMUNOSUP.</u>	<u>NEFRECT.</u>	<u>T.A.</u>
1	REHA 250718	M	18	GMN	8m	Hermano	A	1.0	280988	PDN+AzA	No	130/80
2	ROVI 480731	F	36	GMN	40m	Hermano	A	1.4	071188	PDN+AzA	No	160/90
3	NOAS 510225	F	17	GMN	13m	Primo	B	2.4	221188	PDN+AzA	No	160/100
4	CARO 200113	F	19	GMN	6m	Hermano	A	3.0	170189	PDN+AzA	Si	130/80
5	RIAV 640723	M	24	GMN	11m	Hermano	B	1.0	280289	PDN+AzA	Si	170/100
6	CALE 650110	M	24	GMN	23m	Hermano	B	1.0	040489	PDN+AzA	No	110/80
7	SEQJ 610807	F	24	GMN	50m	Hermano	A	1.1	250489	PDN+AzA	No	120/90
8	CRRR 491206	F	39	GMN	18m	Hermano	B	2.0	130689	PDN+AzA	No	150/90
9	HERR 571027	M	32	GMN	9m	Hermana	D	2.2	220889	PDN+AzA	Si	160/100
10	MARM 290329	M	61	GMN	9m	Hijo	A	1.9	240190	PDN+AzA+Csa	No	120/80
11	GUNL 691106	F	20	GMN	7m	Padre	A	1.0	130290	PDN+AzA+Csa	No	130/80
12	ROJS 480612	M	41	E.A*	13m	Cuñado	E	1.0	130590	PDN+AzA+Csa	No	160/100
13	GARJ 440208	M	45	GMN	19m	Hijo	A	1.0	240790	PDN+AzA+Csa	No	130/90
14	ISHT 451028	F	39	GMN	10m	Prima	B	1.6	040990	PDN+AzA	No	140/90
15	AGMB 640115	F	26	GMN	4m	Hermano	B	1.0	091090	PDN+AzA+Csa	No	120/80
16	JORJ 470801	M	43	GMN	15m	Cadáver	-	-	231090	PDN+AzA+Csa	Si	110/70
17	MAAM 620407	F	28	GMN	17m	Hermano	C	1.0	271190	PDN+AzA	No	140/90
18	MOHR 560704	F	35	GMN	19m	Amigo	D	1.7	200191	PDN+AzA+Csa	No	130/80
19	RAGN 421213	M	21	GMN	6m	Hermano	D	3.0	140591	PDN+AzA+Csa	Si	130/80
20	ZUYH 530304	M	38	HpR*	7m	Hermano	A	2.6	051191	PDN+AzA+Csa	No	110/70
21	MORV 560214	M	35	NH*	7m	Hermana	A	1.0	100392	PDN+AzA	No	120/90
22	CAQE 500617	M	22	HpR*	19m	Madre	B	3.0	170392	PDN+AzA+Csa	Si	120/80
23	LOGN 440808	M	23	GMN	38m	Hermana	A	1.0	120592	PDN+AzA+Csa	No	110/90
24	COMG 691012	M	22	GMN	6m	Padre	C	1.0	020692	PDN+AzA+Csa	No	120/80
25	LORJ 580120	M	33	GMN	3m	Hermano	A	2.0	150692	PDN+AzA	No	130/100
26	LUME 350705	F	22	GMN	36m	Hermana	A	1.0	140892	PDN+AzA+Csa	No	130/80

*GMN=GLOMERULONEFRITIS. E.A=ENF. DE ALPORT. HpR=HIPOCLASIA RENAL. NH=NEFROPATIA HIPERTENSIVA.

CONCLUSIONES:

El trasplante renal es el mejor tratamiento que se puede ofrecer a un paciente con insuficiencia renal crónica basándonos en los cambios clínicos y de laboratorio que monitorizamos en este protocolo: la diuresis adecuada, se normalizan las cifras de creatinina, desaparece la anemia y con ello desaparece la pigmentación urémica, disminuye la fatiga, mejora los síntomas de la uremia que no se controlan con la diálisis como lo es la osteodistrofia, libera al paciente de un programa de diálisis en cualquiera de sus modalidades. En pocas palabras, el trasplante renal ofrece una mejor calidad de vida.

El éxito de los trasplantes renales realizados en el Hospital Regional Primero de Octubre se basa en los adelantos de las técnicas quirúrgicas, adelantos en el conocimiento inmunológico, inmunosupresión, nuevos medicamentos, el uso de transfusiones, el mejor cuidado pretrasplante y postrasplante.

El trasplante renal es una labor de equipo médico y quirúrgico, el cual, puede ser llevado a cabo en otros hospitales institucionales, siempre y cuando exista un adecuado protocolo de trasplante.

El trasplante renal rehabilita a los pacientes y los reintegra a su trabajo, llevando nuevamente una vida productiva. De los 22 pacientes rehabilitados: 12 pacientes nuevamente trabajan, 5 amas de casa regresaron a sus labores y los 5 estudiantes volvieron a los estudios.

BIBLIOGRAFIA:

1. Romero R., et al: Tratado de Cirugia 2a. Ed. Interamericana. 1991: 2617-2618.
2. Held P.I., et al: The United States Renal Data System's. Am. J. Kidney Dis. 1991;18(5): 1-127.
3. Terasaki P.I., et al: A report from the UNOS Scientific Transplant Registry. Transplant Proc. 1991; 23(1):53-54.
4. Santiago E.A., et al: Transplantation in Latin America; Transplant Proc. 1991; 23(2): 1855-1856.
5. Santiago E.A., et al: Histocompatibility profile of selected Latin America Countries; Transplant Proc. 1991; 23(4):2039-2042.
6. Takemoto S., et al: H.L.A. peptid matching; Transplant Proc. 1991, 23(4): 2043-2049.
7. Terasaki P.I., et al: Histocompatibility testing in transplantation; Arch. Pathol. Lab. Med. 1991; 115(3):250-259.
8. Kerman R.H., et al: The role of crossmatching in organ transplantation; Arch Pathol Lab. Med. 1991; 15(3): 283-287.
9. Ratner L.E., et al: Immunology of renal allograft rejection; Arch. Pathol Lab. Med. 1991; 115(3): 289.
10. Sedmak D.D., et al: The role of Vascular Endothelial Cells in Transplantation; Arch. Pathol Lab. Med. 1991; 115(3): 260-265.
11. Colving R.B., et al: The Pathogenesis of Vasular Rejection; Transplant Proc. 1991; 23(4): 2052-2055.
12. Mitchell L.H., et al: Immunosupression Transplantation Procedures and Clinical Management 1ª. Ed. Livingstone 1992: 187-204.
13. Borel J.F., et al: The Discovery and Development of Cyclosporine; Transplant Proc. 1991; 23(2): 1867-1874.

14. Opelz G., et al: Comparación of Inmunosuppressive Protocols in Renal Transplantation; *Transplant Proc.* 1991, 20(6): 31-36.
15. Frey F.J., et al: Pharmacokinetic Determinants of Cyclosporine and Prednisone in Renal Transplantpatients; *Kidney Inter.* 1991, 39(1): 1034-1050.
16. Brent L. et al: Tolerance: Past, Present and Future; *Trasplant Proc.* 1991, 23(4): 2056-2060.
17. First M. R., et al: New Inmunosuppressive Drugs; *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 19(1): 3-9.
18. Ruiz J.C., et al: Transfusion Protocol in Kidney Transplantation; *Trasplant Proc.* 1991, 24(1):45.
19. Rubin R.N., et al: The Impact of Infection on the Outcome of Transplantation; *Transplant Proc.* 1992, 23(4): 2068-2074.
20. Venkaswara K., et al: Long-Term Results and Complications in Renal Trasplant Recipients; *Transplantation.* 1989, 45(1); 45-52..
21. Mannien D.L., et al: The Costs and Outcome of Kidney Transplant Draft Failure; *Transplant Proc.* 1991, 23(1), 1312-1314.
22. Hill M.N., et al: Changes in Causes of Death after Renal Transplantation *Am. J. Kidney Dis.* 1991, 17(5), 512-518.
23. Najarian J.S., et al: The Present, Past and Future of Kidney Transplantation; *Transplant Proc.* 1991, 23(4): 2075-2082.
24. Rivera M., et al: Kidney Transplantation in Systemic Lupus Chritematosus Nephritis *Nephron.* 1990, 56(2): 148-151.
25. Schulak J.A., et al: Transplantation in Diabetic Patients undergoing Combined Kidney-Pancreas or Kidney only: *Transplantation*, 1992, 53(3), 685-687.
26. Brenner B.M., *The Kidney*, 2^a. Ed. Livingstone 1991: 2336-2407.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a las Autoridades de la Subdirección Médica del ISSSTE Hospital Regional "1º de Octubre", Maestros, Compañeros Residentes, Enfermeras, su colaboración para la realización de esta obra.

Gracias.