

11203
1
24



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

Transplante Renal en el Hospital de Especialidades
del Centro Médico "La Raza"
1979 - 1988



TESIS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANGIOLOGIA

P R E S E N T A

Dr. Juan Ramón Barón Barrientos

MEXICO, D. F.

1988

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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

	Pág.
I. INTRODUCCION.	1
II. INCIDENCIA Y CAUSAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.	6
III. SELECCION Y PREPARACION DEL RECEPTOR.	10
A. Valoración clínica.	11
B. Valoración Inmunitaria.	13
C. Valoración psicosocial.	16
IV. SELECCION DEL RINON DONADO:	17
A. Donador vivo.	17
B. Donador cadáver.	19
V. TECNICA QUIRURGICA.	21
VI. CUIDADO PERIOPERATORIO DEL RECEPTOR DE UN TRASPLANTE.	27
VII. AGENTES INMUNOSUPRESORES.	30
VIII. VIGILANCIA DE LA REACCION AL INJERTO.	36
A. Rechazo hiperagudo.	38
B. Rechazo agudo.	39
C. Rechazo crónico.	41
IX. RESULTADOS.	43
X. CONCLUSIONES.	52
XI. BIBLIOGRAFIA.	54

INTRODUCCION

Un sueño en la medicina, es el sustituir un órgano dañado y no funcional, por otro sano, sueño que se ha ido tornando realidad, en un número cada vez mayor de pacientes. Para alcanzarlo se han resuelto innumerables problemas, como son los morales, los sociales, los aspectos éticos y los económicos.

Los programas de trasplantes de órgano, debe su inicio al entusiasmo de los médicos interesados en cubrir una necesidad terapéutica hacia la comunidad afectada por enfermedades de órganos que cesan su función y que al ser sustituidos ofrecen a los pacientes una calidad de vida mejor.

Los avances técnicos más sobresalientes que dieron la posibilidad de llevar a cabo trasplantes de órganos, fueron entre otros las anastomosis vasculares, creadas por Alexis Carrel, quien hizo el primer implante vascular hace más de 60 años.

En los inicios de 1950 y el decenio de 1960 los progresos técnicos y la tecnología permitieron el primer trasplante de riñón, en un enfermo que Lawer y Dubost realizaron en 1951.

A pesar del control en la técnica quirúrgica del trasplante renal, Carrel observó que después de haber función en

casi todos los aloinjertos, estos cesaban su función al sufrir necrosis y sugiriendo que era debido a "reacciones biológicas entre el sistema del receptor y el tejido injertado".

El primer caso de rechazo reconocido clínicamente fué en la ciudad de París, Francia en el año de 1952, días después de que un niño recibió un riñón donado por su madre.

Merril en Boston, hizo el primer trasplante de riñón entre gemelos idénticos, demostrando así que en casos anteriores había un problema de "incompatibilidad" del sistema inmunitario, entre el receptor y el riñón donado, el éxito del trasplante se debió entonces a que en gemelos idénticos los tejidos son exactos, y no se desencadenan las reacciones tisulares de rechazo.

Hamburger y Merrill señalaron la importancia de los linfocitos en la reacción de rechazo, Schartz inició el uso de Azatioprina y Woorruff introdujo una proteína, la globulina antilinfocito, estos avances modificaron la evolución de los trasplantes, entre los años de 1960 y 1980, en que se dispone de otro elemento fundamental, la Ciclosporina, se obtiene mejor sobrevida de los órganos trasplantados.

Ha habido mucha discusión en cuanto a los aspectos éticos, basado en la fisiopatología del concepto de "Muerte -

Cerebral", al plantear conceptos definidos en pruebas objetivas, no sujetas a discusión, se abrió una nueva época en los trasplantes de donador cadáver, pero esto ha planteado un --choque a la sociedad de tipo moral, religioso, no menos importante, los cuales aún hoy no se ha logrado asimilar por el humano tradicional.

El foco principal debe enfocarse al costo beneficio --real para la sociedad y para el enfermo, que aqueja una insuficiencia renal en fase terminal.

Es imposible analizar los aspectos socioeconómicos --del trasplante en forma aislada y abstracta, y en vez de ello habría que compararlos con otras posibilidades terapéuticas comunes de aceptación corriente que constituyen alternativas para el mismo candidato que no puede ser sometido en un trasplante.

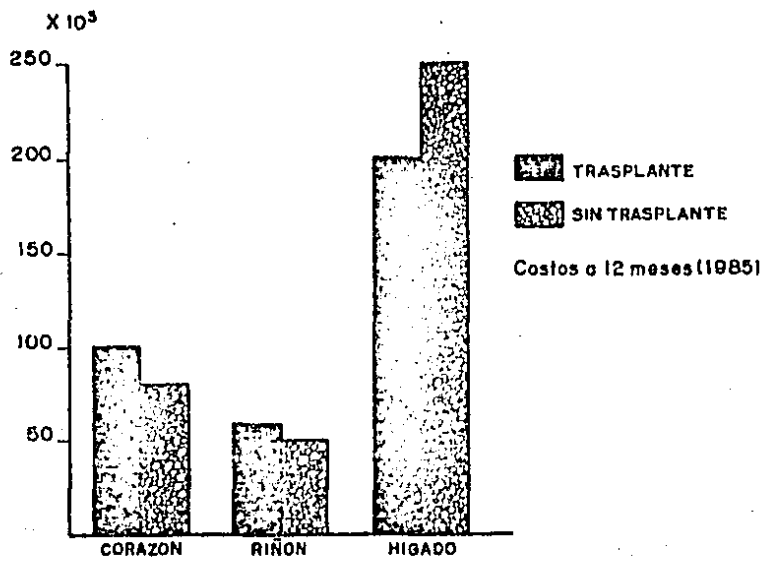


Figura 1: Gráfico que muestra los costos en dolares a un año en pacientes trasplantados y no trasplantados en los Estados Unidos en el año de 1985.

Entre los candidatos que no pueden recibir el trasplante, es muy pequeño el índice de supervivencia y la mediana calculada de supervivencia; y el costo para la sociedad de estos individuos incapacitados desde el punto de vista ocupacional es de unos 30 000 dólares al año, en cuanto a dinero que se aporta para su mantenimiento y la pérdida de contribuciones laborales; sin embargo, la meta de equilibrar los recursos limitados y el

costo de salvar una vida deben considerarse en lo que respecta a las leyes de la humanidad.

Pocas de las ramas de la medicina son tan difíciles o -- estimulantes como la del trasplante.

En México, el primer trasplante renal en humanos es llevado a cabo en Octubre de 1963 por los Doctores Quijano Narezo, Ortiz Quezada y Exaire Murad en el Centro Médico Nacional del I.M.S.S.

El primer trasplante renal realizado en el Hospital de -- Especialidades del Centro Médico "La Raza" fue de donador cadáver, haciéndose simultáneamente en dos pacientes masculinos de 19 y 20 años por los Doctores Samuel Gutiérrez Vogel y Gilberto Flores Izquierdo el 6 de Octubre de 1979, el primero hizo rechazo crónico y murió a los tres años un mes de Septicemia, el segundo paciente murió al mes, también de Septicemia, el 15 de -- Abril de 1980 se hace el primer trasplante renal de donador vivo relacionado en una paciente de 44 años, la cual hasta la fecha se mantiene con buen funcionamiento renal.

El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión -- retrospectiva de los trasplantes renales realizados en el H.E. C.N.R. desde Octubre de 1979 hasta Marzo de 1988.

II. INCIDENCIA Y CAUSAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.

La nefropatía terminal se observa en la población estadounidense con una frecuencia de unos 60 pacientes por millón de habitantes.¹⁾ En el Cuadro se señalan las principales formas de la enfermedad, en la cual se emprende el trasplante de riñón.

CATEGORIA DE ENFERMEDAD	% DE CASOS
ENF. HEREDITARIA	9
SINDROME DE ALPORT RIÑON, POLIQUISTICO, ENFERMEDAD QUISTICA MEDULAR	
GLOMERULONEFRITIS	24
1. MEMBRANOSA, MESANGIOCAPILAR, GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL, POSINFECCIOSA GLOMERULONEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA	
2. LUPUS ERITEMATOSA SISTEMICO, PURPURA DE HENOCH - SCHÖNLEIN, POLIARTERITIS NODOSA GRANULOMATOSIS DE WEGENER.	
ENFERMEDAD TUBULO INTERSTICIAL	12
NEFROPATIA POR ANALGESICOS, PIELONEFRITIS CRONICA, NEFROPATIA POR REFLUJO.	
ENFERMEDAD METABOLICA	17
DIABETES MELLITUS, OXALOSIS, AMILOIDOSIS, ENFERMEDAD DE FABRY.	
ENFERMEDAD RENOVASCULAR	12
ATEROMA, NEFROSCLEROSIS	
DIVERSOS	14
CALCULOS RENALES, VEJIGA NEUROGENA, VALVULAS EN URETRA	
CAUSAS NO DETERMINADAS	12

CAUSAS PRINCIPALES DE IRC

Canadian Renal Failure Registry, 1984.

Cuadro N° 1

Es posible identificar tres formas de nefropatía hereditaria.²⁾ La enfermedad de Alport es un trastorno familiar que se acompaña de una anomalía estructural de la membrana basal glomerular que ocasiona glomerulosclerosis y fibrosis intersticial. La transmisión se efectúa por un mecanismo dominante autosómico, con mayor penetrancia en varones. La hematuria y proteinuria pueden acompañarse de sordera neurosensorial de tonos altos, defectos oculares, hipotiroidismo y disfunción renal, el cuadro surge a veces entre el segundo y cuarto decenios de la vida en varones y el tercero y sexto en mujeres. La enfermedad poliquística del adulto también es un rasgo dominante autosómico, aunque es recesivo, se ha descrito en formas esporádicas. La arquitectura normal se deforma por innumerables quistes de diversos calibres y pueden agrandarse notablemente los riñones, lo que culmina en insuficiencia, entre el cuarto y sexto decenios de la vida. Es menos común la enfermedad quística medular, que es una forma de trastorno microquístico del riñón, pero es más destructiva y a menudo ocasiona insuficiencia renal entre el primero y segundo decenios de la vida.

A pesar de lo dicho, la glomerulonefritis es la causa más común de insuficiencia renal y ataca en promedio al 25% de los pacientes que necesitarán un riñón en trasplante. Entre las formas progresivas idiopáticas están la enfermedad membranosa y mesangiocapilar, glomerulosclerosis focal y -

glomerulonefritis postinfecciosa.³⁾ La glomerulonefritis -- secundaria puede observarse en enfermedades metabólicas y en algunas formas de vasculopatias de la colágena, incluidos -- lupus eritematosistémico, poliarteritis nudosa, y granulomatosis de Wegener.³⁾

La enfermedad tubulo-intersticial crónica se diferencia de dichos trastornos por proteinuria mínima, de variedad tubular, pérdida de la capacidad de concentración, natriuresis o kaliuresis.⁴⁾ La nefropatía por analgésicos, que constituye una causa común del síndrome, es rara después del retiro del mercado de la fenacetina; sin embargo, a veces se observa en personas que reciben grandes dosis de analgésicos por enfermedades reumáticas deformantes. La pielonefritis crónica se caracteriza por el antecedente de infección bacteriana recurrente y a menudo se acompaña de anomalías -- estructurales de las vías urinarias. Los riñones pueden mostrarse pequeños y desiguales, con cicatrices en la corteza y deformidades de cálices. El reflujo vesicoureteral estéril a veces produce una lesión renal semejante, y no es fácil la diferenciación, pues a pesar de que el reflujo puede desaparecer espontáneamente durante la niñez o la vida adulta, persiste a veces el deterioro en la función renal por la aparición de nefropatía secundaria por IgM.⁵⁾ Los cálculos renales, las válvulas uretrales y la disfunción de la vejiga predisponen a obstrucción e infección, con lesión tubulo-intersticial secundaria.

Las enfermedades metabólicas se complican a veces con la insuficiencia renal.

El padecimiento más común es la diabetes mellitus y constituye la razón por la cual entre el 15-20 % de los individuos son sometidos a diálisis, la insuficiencia renal se observa en 50% de los individuos con diabetes mellitus tipo I, con un intervalo medio de 15 años desde el diagnóstico,⁶⁾ y en 10% de los sujetos con diabetes mellitus tipo II después de un promedio de ocho años.⁷⁾ La glomerulosclerosis suele acompañarse de retinopatía, neuropatía y enfermedad vascular coronaria y periférica y conlleva un pronóstico grave.

También tiene mal pronóstico la oxalosis primaria, que es un padecimiento hereditario raro del metabolismo de los oxalatos. El cuadro clínico comienza a temprana edad, con cálculos renales e hiperoxaluria recurrente, y acumulación progresiva de oxalatos en los riñones, lo que produce fibrosis intersticial y con ello, aminora la eliminación del oxalato y acelera el depósito de dicha sustancia en vasos y médula ósea.

Otros trastornos metabólicos incluyen cistinosis, enfermedad de Fabry y amiloidosis, que ocasionan también insuficiencia renal, aunque es pequeña la cifra de estos padecimientos.

III. SELECCION Y PREPARACION DEL RECEPTOR.

La mayoría de los individuos que sufren insuficiencia renal son considerados como candidatos adecuados para la - - práctica del trasplante.⁸⁾ La edad cronológica y la enfermedad sistémica grave como la diabetes mellitus tienen menor importancia como factores que regulan la adecuación para el trasplante.

La valoración se hace en etapas según se describe en el Cuadro siguiente.

ETAPA I VALORACION CLINICA SISTEMICA	ETAPA II TECNICAS Y PREPARACION
Anamnesis y exploración física	Cistouretrografía por micción
Estudios bioquímicos y hematológicos	Cistoscopia y estudios cistométricos
Antígeno de hepatitis B, HIV	Gastroscopia
Ca ⁺⁺ , PO ₄ , PTH	Angiografía con radionúclidos, endocardiografía.
Estudios de orina y cultivo	Transfusión específica de sangre que no sea del donador (1.5 - 2.5 litros)
Técnicas con isótopos y EKG	Transfusión con sangre específica del donador.
Tipo Rh, HLA - A, B, C, DR y anticuerpos citotóxicos	
Evaluación psicosocial y orientación	

Cuadro N°2 Etapas de la valoración previa al trasplante renal

A. VALORACION CLINICA Y PREPARACION.

Puede hacerse dentro o fuera del Hospital,²⁾ es importante definir con claridad la nefropatía original y buscar síntomas de enfermedad cardiovascular, infección de vías urinarias, disfunción de vejiga y otras enfermedades sistémicas. Deberá hacerse una meticolosa exploración física para corroborar padecimientos cardiovasculares, gastrointestinales, o genitourinarios coexistentes, medir la reserva respiratoria y definir las posibles fuentes de infección, que podría ser caries dental. Las valoraciones de laboratorio deben incluir estudios hematológicos comunes para corroborar trombocitopenia o leucopenia, y se harán estudios de función hepática para identificar a los pacientes en quienes el metabolismo de ciclosporina pudiera ser anormal.

La infección de vías urinarias se excluye por cultivo de orina antes de incluir al candidato en la lista para el trasplante. En todos los pacientes se hace cistouretrografía por micción y medición del volumen de orina residual; en diabéticos y pacientes con signos de disfunción vesical se practica una valoración cistométrica completa. Se corrige la obstrucción baja de vías urinarias, si es posible, antes del trasplante.

La contracción vesical puede corregirse por hidrodi--
latación; la vejiga por lo regular se agranda satisfactoria-
mente después del trasplante.

En una pequeña proporción de individuos con disfunción
estructural o neurógena irreversible puede hacerse el tras--
plante en un conducto ilial adaptado antes de practicar la -
técnica.¹⁰⁾ En la actualidad, rara vez se hace la nefrecto-
mía bilateral porque conlleva importante morbilidad y morta-
lidad, limitación consecutiva del ingreso de líquidos y ries-
go de sensibilización por transfusiones repetidas. La única
indicación definitiva es la infección persistente en vías --
urinarias superiores; ya no se considera que el reflujo vesi-
coureteral no infectado sea indicación para extirpar los ri-
ñones. La nefrectomía cuando es necesaria suele hacerse --
por vía de acceso posterior en ambos lados, con lo cual la -
recuperación es más rápida y disminuyen las complicaciones -
quirúrgicas.¹¹⁾ La enfermedad ateromatosa grave de la aor-
ta y vasos ilíacos a veces pone en peligro las posibilidades
técnicas del trasplante, en tanto que las alteraciones en --
otros sitios predisponen a la isquemia o al infarto en áreas
de riesgo. Hay que estudiar, por métodos no invasivos (como
serían la radiografía y la angiografía en ejercicio con ra-
dionúclidos) a los pacientes con cardiopatía isquémica sinto-
mática ó a quienes están expuestos a alto riesgo, como diabé-
ticos y ancianos, para definir la contractilidad ventricular
e identificar a quienes están en peligro particular. En --

estas últimas conviene practicar estudios con penetración --- corporal.¹²⁾ Sin embargo, se cuenta con pocos estudios propectivos para identificar el tratamiento apropiado en dichos pacientes. Las derivaciones en arteria coronaria antes del trasplante a veces aminoran el riesgo de la técnica, pero la morbilidad y mortalidad en término de los primeros 90 días de la derivación fueron significativamente mayores que en individuos no urémicos, lo cual limitó la utilidad del procedimiento.¹³⁾

En individuos con úlcera péptica sospechada por bases clínicas o confirmada, la gastroscopía es el método más útil para definir el sitio y la actividad de la úlcera, así como practicar biopsia a fin de excluir una neoplasia. La infección y el cancer siguen siendo contra-indicaciones absolutas para el trasplante, los individuos con tumores primarios tratados apropiadamente en otros sitios también pueden ser candidatos al trasplante, después de un período de dos años sin tumor, pero las metástasis o la presencia persistente de la masa primaria constituyen normalmente contra-indicaciones absolutas del trasplante.

B. VALORACION INMUNITARIA Y PREPARACION.

En la valoración inicial se identifica el grupo sanguíneo. ABO, y se hacen estudios completos de identificación de HLA en los loci A,B,C, Y DR.¹⁴⁾

Los anticuerpos citotóxicos en el suero del receptor se miden con un conjunto de linfocitos T y B ("panel") para precisar el grado de sensibilización,¹⁵⁾ lo cual reflejará la facilidad de selección del donador y en consecuencia, el tiempo de espera para un órgano cadáver.

Se han utilizado técnicas como drenaje de conducto -- torácico,¹⁶⁾ radiación total de tejido linfático¹⁷⁾ y esplenectomía¹⁸⁾ para reducir la inmunocompetencia y facilitar el "prendimiento" del injerto en individuos en alto riesgo, -- pero conllevan enorme morbilidad; con la inmunosupresión actual, rara vez se utiliza.

En ocasiones se necesita la esplenectomía de sujetos con trombocitopenia y leucopenia por el hipersplenismo.

Para identificar a los candidatos apropiados (Fisher et al¹⁹⁾ es útil en estudio de estimulación con base en la respuesta de neutrófilos a la hidrocortisona intravenosa.

En muchos centros especializados,^{20,21)} se ha confirmado el efecto benéfico que la transfusión de sangre específica que no sea del donador ejerce en la supervivencia del injerto en sujetos que reciben los inmunosupresores comunes, y los datos acumulados indican un efecto similar en pacientes que reciben ciclosporina.^{22,23)} No se ha precisado el mecanismo de acción de los dos fenómenos anteriores, pero la

transfusión al parecer atenúa la reacción inmunitaria al injerto, tal vez por la generación de células supresoras o de anticuerpos anti idiotipo.²⁴⁾

No se han detallado el número, momento y preparación de las transfusiones de sangre para inducir el efecto óptimo, pero muchos centros adoptan una norma de tres a cinco unidades (1.5 - 2.5 litros), antes de incluir a un candidato en la lista de trasplantes.

Con base en estudios experimentales, la transfusión de sangre del donador específico de riñón se usa antes del trasplante a efecto de mejorar la supervivencia del órgano injertado en caso en que se ha obtenido el riñón de un donador vivo relacionado.²⁵⁾ Se transfunden en tres ocasiones, a intervalos de 15 días, 250 ml de sangre completa recién obtenida, o el equivalente de "concentrado eritrocítico" (paquete globular) y se mide con todo detenimiento la sensibilización en el receptor. Los resultados después del trasplante en dichos pacientes han sido excelentes y la supervivencia anual del injerto de 94%, corresponde a la de los receptores de riñones HLA - idénticos (Tipo A).²⁵⁾

Las transfusiones de sangre no son totalmente inócuas pudiendo aparecer hepatitis post-transfusional en 5% de los pacientes por virus de la hepatitis No A No B o citomegalovirus, además el riesgo de contagio del Síndrome de Inmuno-defi

ciencia adquirida.

Tiene importancia cuantitativa cada vez mayor la inducción de anticuerpos contra HLA, que se observa en 40% de los pacientes que reciben once o más transfusiones²⁶⁾ este riesgo es mínimo en varones y nuliparas y alto en multiparas y -- pacientes que han recibido un aloinjerto renal y ha sido rechazado.²⁷⁾

C. VALORACION PSICOSOCIAL.

En etapas tempranas se hace la valoración psicosocial del receptor, parientes y familia, para identificar aquellos en quienes pudieran surgir problemas graves, como resultado del Stress ó la cirugía, y reforzar el apoyo emocional en ese lapso.

Hay que identificar a los pacientes con medios económicos insuficientes y hacer los arreglos para cubrir los gastos de la técnica y de los medicamentos por largo tiempo.

La orientación o educación del enfermo son de máxima importancia para asegurar que comprenda la técnica, mejore su capacidad de seguir las órdenes médicas y aminore la angustia, a través de los medios audiovisuales o mediante el contacto personal directo.²⁸⁾

IV. SELECCION DEL RION DONADO

A. DONADOR VIVO.

El empleo de donadores vivos en trasplantes renales se justifica en tres aspectos: 1) La mejoría en la supervivencia que excede de la obtenida con trasplantes de cadáver en - - - 10 - 15% al año y aumenta con la vigilancia persistente;²⁷⁾ - 2) La capacidad de hacer el trasplante en forma expedita en el momento óptimo, lo cual facilita la preparación del receptor cuando se requiere la intervención quirúrgica, y 3) La incapacidad constante de obtener órganos de cadáver para satisfacer la demanda cada vez mayor de órganos.²⁹⁾

El empleo de un órgano de donador vivo es aceptable, - siempre que el acto altruista, no se acompañe de morbilidad o mortalidad importante, los estudios de supervivencia indican que ello no siempre ocurre, pues la nefrectomía unilateral en el adulto sano lleva un riesgo de muerte menor de 1.07%³⁰⁾, - con una esperanza quinquenal de vida similar a la de la población normal. Los estudios de vigilancia, hechos en 10 a 15 - años en gran número de donadores, no han aportado datos de deterioro funcional por hiperfiltración continua del riñón residual.

La selección continua del donador vivo se basa en criterios clínicos, inmunológicos y emocionales. El donador - -

suele tener entre 18 y 65 años, salud excelente, y carece de signos de nefropatía estructural o funcional. La hipertensión y la diabetes mellitus contraindican la donación, y la enfermedad cardiopulmonar puede conllevar riesgo excesivo. - Es esencial la compatibilidad ABO entre donador y receptor, y a pesar de que los buenos resultados se aseguran con el -- trasplante de órganos de gemelos con H L A idéntico, en la actualidad puede obtenerse supervivencia de 90% del injerto, entre sujetos incompatibles en cuanto H L A, sin relación -- genética con el empleo de la inmunosupresión.³¹⁾

El donador debe ser emocionalmente estable, motivado y no estar sometido a coacciones.

La valoración preliminar de la adecuación del donador se hace fuera del hospital.

En ella se emprende un análisis físico, inmunológico y psicológico, una vez que se han confirmado la adecuación - se emprende una valoración más intensiva para corroborar los parámetros de salud, eliminar hipertensión no sospechada y diabetes subclínica así como, confirmar la función renal normal. Por último se hacen urografía excretora, cistoureterograma por micción, para conocer la estructura renal y descartar el reflujo ureteral, también se realiza una angiografía renal con cateterismo selectivo para demostrar los vasos renales.

La Angiografía requiere de técnicas depuradas evitando al máximo el empleo de inyectores; colocación del cateter en el ostium de la arteria renal, a la inyección manual no se le debe imprimir mucha presión, ya que produce "Tatuaje" del - - parenquima y ello conducirá a daño renal, manifestado en un - - gran porcentaje por hemoglobinuria.³²⁾

B. ORGANOS OBTENIDO DE CADAVER.

En 75% de los pacientes es imposible contar con un donador vivo adecuado, y en estos casos se recurre a un órgano de cadáver.

La muerte cerebral se establece por criterios clínicos estandar y se recomienda sea hecha por dos médicos calificados que no sean miembros del grupo de trasplantólogos.³³⁾

De preferencia se extraen los riñones en bloque, se -- lavan con solución refrigerada de collins para que el enfriamiento sea uniforme y se almacenan en un aparato de riego -- pulsatil o hipotermia simple.³⁴⁾

La selección del receptor se basa en la compatibilidad A B O y las pruebas de "igualamiento cruzado negativo" contra linfocitos T del donador.

En algunos centros se utilizan técnicas adicionales --

para mejorar la sensibilidad de las pruebas cruzadas, incluidas la prueba de microtoxicidad estimulada por antiglobulina,³⁵⁾ la citotoxicidad dependiente de complemento, y la citotoxicidad mediada por linfocitos, para detectar sensibilización mediada por células.³⁶⁾ La selección final se hace con base en la necesidad clínica de histocompatibilidad donador - receptor, en los loci B y DR.

V. TECNICA QUIRURGICA

La preservación renal principia desde el mismo momento en que se inicia el estudio del donador y se continúa con la extracción del órgano, perfusión cuidadosa y una técnica depurada en el implante.³²⁾

Benedict Cosimi recomienda proteger al riñón de la isquemia perfundiendo en el donador al momento de la disección furosemida y manitol.

El hilio renal debe ser intervenido con sumo cuidado evitando lesiones de la arteria ureteral, la que se desplaza muy cerca del ureter en la grasa periureteral.³²⁾ El período en que hay suspensión de la circulación en el órgano hasta -- iniciar la perfusión con líquidos adecuados, fríos, que evitan la destrucción e inflamación del órgano se llama ISQUEMIA CALIENTE.³²⁾

La ISQUEMIA FRIA es el período en que el órgano sufre un lavado del contenido sanguíneo remanente, con una solución de perfusión adecuada fría, hasta que se reinicie el flujo de sangre una vez realizada las anastomosis vasculares.³²⁾

Los períodos de isquemia caliente mayores de 60 minutos prácticamente deben excluir el riñón para su uso, ya que

es de esperar una necrosis tubular aguda o necrosis cortical de gran magnitud, no susceptible de recuperación.^{32,37)}

La perfusión se realiza con "soluciones intracelulares" y es probable que entre ellas la eficacia sea muy similar son aceptables las soluciones de collins C 2, Solución Euro-Collins, solución de Exaire o las soluciones de citrato hipertónica o isotónicas. Habrá que utilizar una presión que no sea menor de 60 Torr para asegurar la eliminación eficaz de sangre, y -- la temperatura debe ser promedio de 5°C. Se recomienda que el lavado se continúe hasta que haya pasado por el riñón cuando menos un litro de solución y en el líquido de salida no -- haya absolutamente sangre.³⁹⁾

COMPOSICION DE LAS SOLUCIONES "INTRACELULARES"

CONSTITUYENTES mmol/L (Por litro)	SOLUCION COLLINS C ₂	SOLUCION EURO-COLLINS	SOLUCION HIPER- TONICA DE CITRATO
Na ⁺ (mmol)	10.0	10.0	83.7
K ⁺ (mmol)	115.0	115.0	79.5
Mg ⁺ (mmol)	30.0	—	40.6
CITRATO (mmol)	—	—	54.4
SO ₄ ⁼⁼ (mmol)	30.0	—	40.6
H ₂ PO ₄ ⁻ (mmol)	15.0	15.0	—
H PO ₄ ⁼⁼ (mmol)	42.5	42.5	—
CL ⁻ (mmol)	15.0	15.0	—
H CO ₃ ⁻ (mmol)	10.0	10.0	—
Manitol (mmol)	—	—	185.5
GLUCOSA (mmol)	140	194	—
Osmolaridad (mmol)	360	375	400

Cuadro N°3. Diferentes tipos de soluciones intracelulares utilizadas para la Perfusión Renal.

Para el cirujano vascular existen dos puntos de interés primordial: 1) conocer el calibre y longitud de la arteria renal y si existen una o más arterias renales así como - polares, lo cual se presenta en una tercera parte de los riñones. 2) Conocimiento de las subdivisiones de la arteria renal y su distribución por segmentos, lo cual es de importancia al momento de la perfusión.³⁹⁾

La técnica quirúrgica se caracteriza por tres pasos - fundamentales:³⁹⁾

1. Una adecuada vía de acceso
2. Anastomosis vascular
3. Anastomosis uretero-vesicales

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico -- "La Raza" se realiza el acto quirúrgico con dos equipos quirúrgicos, el abordaje, anastomosis vasculares y cierre de -- pared lo realiza el cirujano vascular y el urologo extrae el riñón del donador y realiza la anastomosis uretero-vesical.

La incisión que utilizamos es de tipo Gibson en alguna de las fosas iliacas, la disección se hace por vía extra peritoneal y con hemostasia cuidadosa por planos. Al rechazar medialmente el peritoneo se hacen evidentes los vasos -- iliacos los cuales se aíslan y se refieren con cintas umbilicales, la arteria iliaca interna o hipogástrica se disecciona --

hasta sus divisiones más importantes, las cuales se seccionan previa ligadura por transfixión, en la emergencia de la arteria hipogástrica se coloca un clamp vascular, generalmente se obtiene un segmento de 5 a 8 cms.,³⁹⁾ en caso de encontrar placas de aterosclerosis se puede realizar endarterectomía, -- como segundo paso se disecciona la vena refiriendo con cintas -- umbilicales la vena iliaca primitiva y externa, ligando todas sus ramas aferentes con lo cual se obtiene una movilización adecuada de la misma.

La disección de los vasos debe hacerse con mucho cuidado, ya que la lesión de los vasos trae con sí fracasos en la viabilidad del injerto, deben de manejarse con sumo cuidado los vasos linfáticos y si se seccionan, ligar sus extremos, ya que en el pos-operatorio inmediato, de no ligarse, se puede producir linfocelos, lo que aumenta la morbilidad.

El implante se realiza en las fosas iliacas siempre -- contralaterales, riñón derecho a la fosa iliaca izquierda y viceversa, por la situación anatómica prevaeciente entre la arteria y la vena.³⁹⁾

La vena es la primera en anastomosarse y se realiza -- mediante una sutura continua termino-lateral de vena renal a vena iliaca externa, se recomienda al realizar la venotomía la resección de un labio para favorecer el flujo venoso, a -- continuación se realiza la anastomosis de la arteria renal a

La arteria hipogástrica termino-terminal con sección en diagonal u oblicua para prevenir la estenosis.

En caso de la presencia de más de dos vasos, venosos o arteriales, deberán efectuarse anastomosis adicionales a diferentes alturas o realizar cirugía de banco con técnicas microquirúrgicas para las anastomosis de los vasos entre sí.

En el caso de donador cadáver, sin arteriografía, la sección de los vasos debe incluir sendas porciones de aorta y vena cava inferior que permitan simplificar las anastomosis múltiples.³⁹⁾

El restablecimiento de las vías urinarias, ureteroneocistostomía, se hace con modificaciones de las técnicas descritas por Politano y Leadbetter⁴⁰⁾ ó Ritchie.⁴¹⁾

En la primera se abre la pared anterior de la vejiga, en sentido lateral a la línea media y se introduce el úreter por un tunel submucoso creado en la pared lateral, en la segunda, el músculo vesical se secciona sobre la cúpula en la pared superior o antero-lateral y se hace una incisión de un centímetro en la mucosa, en el extremo seccionado del úreter se practican incisiones contrarias en su pared "Espatulación" y se anastomosa al orificio distal del tunel submucoso, una vez efectuada la ureteroneocistostomía se cierra la vejiga en tres planos.

En caso de deformidad estructural irreparable o disfunción de vejiga neurógena, el úreter puede implantarse en un conducto ileal hecho para ese fin.¹⁰⁾ Se despega una pequeña asa de ileon terminal, con su pedículo vascular y se coloca el estoma ileal en el cuadrante inferior derecho o izquierdo. Cuatro a seis semanas después, una vez que ha cicatrizado el conducto ileal, puede colocarse normalmente el trasplante en la fosa contralateral.

A pesar del flujo de orina contra la gravedad, es rara la infección con este sistema de baja presión y éstas técnicas de derivación de la orina normalmente funcionan de manera apropiada.

Esta contra indicado el uso de drenajes abiertos, tipo Penrose, por el elevado riesgo de infección en el sujeto inmunodeprimido, es preferible, de necesitarse, un sistema de drenaje cerrado.

VI. CUIDADO PERIOPERATORIO DEL RECEPTOR DE UN TRASPLANTE

Se recomienda hospitalizar al paciente seis horas antes de efectuar el trasplante obtenido de cadáver; 24 a 48 -- horas antes de injertarle el órgano proveniente de donador -- vivo relacionado, al momento de su ingreso se hace un interrogatorio y exploración física muy detenida, a fin de descartar problemas médicos no sospechados o infección activa. La diálisis se hace si se necesita, de tal manera que el paciente -- tenga 1 kg más del peso óptimo. En sujetos sometidos a diálisis peritoneal se drena el abdomen y se sella el catéter. La profilaxia con antibióticos contribuye a disminuir notablemente la infección pos-trasplante. Antes de la operación en la mayoría de los centros especializados en trasplante se administra por vía intravenosa 1 g. de cefazolina y 80 mg. de -- tobramicina, fármacos que se continúan en las primeras 48 horas, a menudo se administran 50 g. de manitol y 80 mg de furosemida en el momento de la anastomosis arterial, para llevar al mínimo la falta de función inicial del aloinjerto. En -- las primeras 36 horas, es posible dejar in situ una sonda en vejiga para comodidad del paciente, pero normalmente no se -- necesita drenaje a largo plazo.

En el pos-operatorio, el tratamiento más adecuado se -- hace en una Unidad especializada en el cuidado del paciente -- inmunodeprimido. Hay que prestar atención a la ventilación

adecuada y a la recuperación completa de la conciencia después de la anestesia. La analgesia se logra con la administración de nalbufina o meperidina.

La capacitancia venosa aumenta después del trasplante, mediada tal vez por la liberación de sustancias vasodilatadoras solubles del aloinjerto, y es esencial conservar el volumen plasmático adecuado, para que no se deteriore la función renal en la fase inicial. En el momento de la operación o previa a ésta se coloca un catéter venoso central para la vigilancia sistemática. En las 36 horas que siguen a la operación, se miden cada seis horas los parámetros bioquímicos en suero y sangre y se ajustan las medidas de reposición para conservar el estado volumétrico y el equilibrio de electrolitos.

La reposición de líquidos es igual al volumen de orina cada hora a la cual se suman 30 ml. por hora, y los líquidos comprenden dos terceras partes de solución glucosada al 5% y una tercera parte de solución salina normal, para reponer las pérdidas sensibles e insensibles. A veces se necesitan entre 2 a 4 litros para restaurar el volumen plasmático circulante y conservar la presión venosa central en límites de 5 a 10 cms. H₂O. En 10 a 30% de los operados hay anuria después de la intervención, según la manipulación del riñón, el estado volumétrico y el inmunosupresor utilizado.

La oliguria persistente después de la reexpansión volumétrica es un hecho importante cuyo origen debe precisarse inmediatamente y corregirse en la medida de lo posible.

La sonda de foley se lava en forma suave, para excluir la obstrucción por coágulos y puede retirarse y volverse a colocar si es necesario. Es preferible el ultra-sonograma de riñón para excluir la obstrucción del uréter o definir un derrame por él. Se hará un estudio del flujo sanguíneo con radionúclidos para descartar la oclusión de la arteria injertada que a veces obliga a efectuar de inmediato una nueva intervención quirúrgica.

En las primeras 36 horas después de la operación, particularmente en el anciano con enfermedad del miocardio, se necesitan medidas de asistencia intensiva y vigilancia cardíaca continua. Después de ese lapso, la movilización se hace poco a poco, y se permite la ingestión de líquidos cuando reaparece el peristaltismo intestinal. Tan pronto sea posible, para llevar al mínimo el riesgo de infección, se quitan los catéteres endovenosos y el paciente puede ser trasladado de la Unidad del Trasplante a otro sitio idóneo.

VII. AGENTES INMUNOSUPRESORES

Los principales agentes inmunosupresores que más se utilizan en el trasplante de riñón son corticosteroides, Azatioprina, Ciclofosfamida, ciclosporina y anticuerpos anti linfocito.

Los corticosteroides penetran la membrana del linfocito y se unen a un receptor citoplasmático específico de gran afinidad.⁴²⁾ El complejo activado esteroide/receptor así formado llega al núcleo, sitio en que se liga a la cromatina nuclear, y disminuye la incorporación a nucleósido y la síntesis de DNA y RNA por las células. También disminuye la liberación de interleucina-1, dependiente de macrófagos, y se evita la expansión clonal de linfocitos T citotóxicos activado por antígeno, debido a la inhibición ulterior en la producción de interleucina-2.⁴³⁾ Los corticosteroides inhiben la generación de células anamnéscas después de estimulación con aloantígeno, sin inducir falta de respuesta permanente, y disminuyen las respuestas secundarias. También poseen una potente acción anti-inflamatoria,⁴⁴⁾ disminuyen la quimiotaxia y la fagocitosis de macrófagos, inhiben la liberación de ácido araquidónico de la membrana celular después de activación, y con ello aminoran la producción de prostaglandinas y suprimen la liberación excitada de los radicales oxi-.

Los dos corticosteroides más utilizados en clínica son la metilprednisolona y la prednisona, administrados respectivamente por vías intra-venosa y oral. Los fármacos se absorben rápidamente y en una o dos horas se alcanzan concentraciones máximas en sangre.⁴⁵⁾ Los corticosteroides se administran una vez al día, y sus efectos biológicos persisten de 12 a 24 horas. Los innumerables efectos adversos guardan relación con la dosis y la duración del tratamiento.

La Azatioprina es el derivado imidazol de la 6-mercaptopurina (6-MP), que a su vez es el análogo de la base purínica hipoxantina.⁴⁶⁾ Durante la degradación metabólica de 6-MP se produce ácido tiainosínico que compete con el ácido inosínico para su conversión en ácido xantílico.⁴⁶⁾ El paso anterior es importante en la síntesis de DNA, y su inhibición afecta profundamente a la síntesis de RNA, a la síntesis de purinas de Novo, proteínas, y a la proliferación de linfocitos. El linfocito T al parecer es el "blanco" preferente de la acción de la azatioprina, y hay inhibición de la proliferación de linfocitos y la generación de linfocitos T citotóxicos. La azatioprina puede aplicarse por vía intravenosa u oral, sin necesidad de modificar su dosis. En el hígado se hace su biotransformación y los metabolitos inactivos se excretan por riñones.⁴⁶⁾

La azatioprina se administra en la dosis máxima tolerada, sin leucopenia, y entre otros efectos adversos - -

están supresión medular y hepatitis.

La ciclofosfamida, agente alquilante, es inactivo in vitro, pero en el hígado es biotransformado en metabolitos activos que muestran enlaces cruzados con DNA; de ese modo, interfieren en la pérdida de células inmunológicamente competentes.⁴⁷⁾ La ciclofosfamida muestra especificidad en el ciclo celular, aunque a diferencia de la azatioprina su actividad no se limita a una fase, y puede ocasionar la muerte inmediata de las células ó hacer que queden susceptibles de morir durante la mitosis.⁴⁷⁾ El fármaco puede administrarse por vía intravenosa ó oral en dosis de 1 a 2 mg. por kg. de peso al día. Es tóxico y mielosupresor, y los estudios comparativos con azatioprina no han mostrado superioridad en su proporción tóxica-terapéutica en el trasplante de órganos.⁴⁸⁾ La ciclofosfamida es el agente preferido para tratar la granulomatosis de Wegener;⁴⁹⁾ a veces se necesita en individuos que la padecen después del trasplante de riñón.

La ciclosporina es un nuevo inmunosupresor extraído de hongos que inhiben la activación linfocítica en numerosos sitios. La penetración en el ciclo celular se detiene en la fase G-0 ó G-1, y hay decremento extraordinario en la síntesis de DNA, RNA y proteínas.⁵⁰⁾ El fármaco opera predominantemente a nivel del linfocito auxiliar e inhibe la producción de interleucina - 1, dependiente de macrófagos, y la --

liberación de interleucina -2 del linfocito auxiliar,⁵¹⁾ con lo cual evita la proliferación de linfocitos y la generación de linfocitos T citotóxicos. Aminorar la liberación de linfocinas, al igual que la activación de la cascada de coagulación y el depósito de fibrina, pero no influye en la propia vía de coagulación, aún en grandes concentraciones. Además de su acción en la reacción inmunológica mediada por células, el fármaco tiene enorme eficacia para evitar la generación de anticuerpos específicos después del trasplante.⁵²⁾ La ciclosporina en todas las especies estudiadas ha prolongado en grado significativo la supervivencia de un injerto sólido, y en circunstancias apropiadas permite la generación de anticuerpos específicos después del trasplante, y la generación de células supresoras, con lo cual se elimina la reacción por largo tiempo.⁵³⁾ Puede administrarse por vía intravenosa u oral, aunque es pequeña la absorción, y su biodisponibilidad es de 30% en promedio. Se metaboliza y excreta ampliamente por el hígado, y se han descubierto interacciones con múltiples fármacos.

Los anticuerpos antilinfocito heterólogos, se preparan en el animal de experimentación, como conejos, cabras o caballos, por inyección de células de bazo, timocitos ó linfoblastos aislados del hombre. Se recupera el suero antilinfocito y la globulina antilinfocito se separa por fraccionamiento.

liberación de interleucina -2 del linfocito auxiliador,⁵¹⁾ con lo cual evita la proliferación de linfocitos y la generación de linfocitos T citotóxicos. Aminora la liberación de linfocinas, al igual que la activación de la cascada de coagulación y el depósito de fibrina, pero no influye en la propia vía de coagulación, aún en grandes concentraciones. Además de su acción en la reacción inmunológica mediada por células, el fármaco tiene enorme eficacia para evitar la generación de anticuerpos específicos después del trasplante.⁵²⁾ La ciclosporina en todas las especies estudiadas ha prolongado en grado significativo la supervivencia de un injerto sólido, y en circunstancias apropiadas permite la generación de anticuerpos específicos después del trasplante, y la generación de células supresoras, con lo cual se elimina la reacción por largo tiempo.⁵³⁾ Puede administrarse por vía intravenosa u oral, aunque es pequeña la absorción, y su biodisponibilidad es de 30% en promedio. Se metaboliza y excreta ampliamente por el hígado, y se han descubierto interacciones con múltiples fármacos.

Los anticuerpos antilinfocito heterólogos, se preparan en el animal de experimentación, como conejos, cabras o caballos, por inyección de células de bazo, timocitos ó linfoblastos aislados del hombre. Se recupera el suero antilinfocito y la globulina antilinfocito se separa por fraccionamiento.

La globulina suele administrarse diariamente en inyección endovenosa mediante un catéter central, para evitar la esclerosis de venas periféricas. Induce una notable linfopenia periférica y puede emplearse para ajustar y calcular la dosis terapéutica, que se modifica para conservar un recuento linfocítico de 50 a 250 células por mm³,^(54,55) aunque el estudio específico del "Fondo común" de linfocitos heterogéneos por empleo de anticuerpos monoclonales permite obtener a veces un índice más exacto de la inmunosupresión.⁽⁵⁶⁾

El suero antilinfocito común tiene diversas limitaciones importantes: reactividad amplia, variación de un lote a otro y una cantidad notable de anticuerpos pocos importantes. A diferencia de ello, la tecnología del hibridoma permite -- producir anticuerpos con especificidad selecta dirigida a -- subpoblaciones de linfocitos individuales⁽⁵⁷⁾ (Ver Cuadro a -

continuación):

ANTICUERPOS	DISTRIBUCION DE ANTIGENOS EN SANGRE	EFFECTO EN CELULA REACTIVA
<u>Anticuerpos IgM</u>		
CBL - 1	monocitos y linfoblastos	Eliminación
Anti T12	Linfocitos T (100%)	Eliminación
<u>Anticuerpos IgG2</u>		
OKT3	Linfocitos T (95%)	Modulación y eliminación
OKT4	Linfocitos T (60%); subgrupo auxiliador/inductor	Recubrimiento
OKT8	Linfocitos T (30%); subgrupo citotóxico/supresor	Eliminación
OKT14	Linfocitos (100%) receptores de rosetas E	Recubrimiento

Anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de linfocitos humanos. Subclase de inmunoglobulina y efecto en la célula reactiva. Cuadro N° 4

El efecto de la reacción inmunitaria *in vivo* es muy variable y depende del "blanco" antigénico, la interacción en la superficie celular y la subclase de anticuerpos. Algunos anticuerpos eliminan por completo las células reactivas en sangre periférica, otros recubren el subgrupo de linfocitos reactivos e inhiben la función sin inducir la eliminación completa, o inducen la movilización o pérdida del ciclo antigénico, de la superficie celular, sin mayor influencia en la población de células. Cabe administrar globulina antilinfocito por repetidos períodos, pero los anticuerpos monoclonales murinos son intensamente inmunógenos y la duración del tratamiento en práctica es limitada por que se presenten anticuerpos alotípicos o idiotípicos en el receptor, contra inmunoglobulina murina, que elimina su efecto.⁵⁸⁾

VIII. VIGILANCIA DE LA REACCION AL INJERTO.

El rechazo agudo del aloinjerto se refleja clínicamente por una reacción inflamatoria y lesión del trasplante. Después de la operación, diariamente se hace el estudio clínico para obtener datos de dolor a la palpación en el injerto, fiebre y cambio en el volumen de orina o en el peso corporal. Se hace ultrasonografía para detectar obstrucción -- o derrame por uréter, el flujo sanguíneo y la función tubular de riñones pueden valorarse en forma seriada con gammagrafía a base de tecnecio 99 y Yodohipurato 131. La creatinina sérica es el índice más utilizado, aunque también se han estudiado otros parámetros. La proteína C reactiva es un reactivo de fase aguda que suele encontrarse en infima cantidad, - pero cuya concentración aumenta rápidamente en el rechazo - del injerto u otras inflamaciones. La microglobulina beta-2 (B2M) es una glogulina de bajo peso molecular, liberada por - células nucleadas, filtrada libremente en el glomérulo y - - reabsorbida casi por completo en el túbulo proximal. El rechazo agudo se acompaña de incremento de B2M que antecede a la elevación de la creatinina sérica en uno a cinco días, -- aunque también surge con infección y en la toxicidad por - - aminoglicosidos.⁵⁹⁾ La liberación de enzimas por orina, N acetil B-D glucosaminadasa, también facilita el diagnóstico del rechazo.⁶⁰⁾

La inflamación en el riñón injertado puede ser vigilada en forma seriada por biopsia con aspiración con aguja fina (Calibre 23).⁶¹⁾ Se ha demostrado que la acumulación de linfocitos, linfoblastos y monocitos guarda relación con la intensidad del rechazo; la expresión del antígeno HLA-DR en células del endotelio o túbulo renal puede medirse con inmunofluorescencia como índice de la lesión inmunitaria. En el momento de la biopsia por aspiración por aguja fina, se medirán por manometría⁶²⁾ la presión intersticial dentro del riñón, si excede de 40 mm Hg, indica rechazo agudo.

El deterioro de la función renal después del trasplante tiene varias causas, puede reaparecer la enfermedad primaria glomerular en una proporción importante de pacientes, -- pero rara vez se ha alterado la función del riñón trapiantado, a pesar de que se han observado histológicamente glomerulonefritis membrano-proliferativa, nefropatía por IGA, glomerulosclerosis focal y enfermedad contra membrana basal glomerular.^{63,64)} La obstrucción de vías urinarias se debe a factores intraluminales, intramurales o extrínsecos, como estenosis del uréter ó compresión de dicho conducto por un linfocelo. Sin embargo la causa principal de disfunción es el rechazo.

Pueden diferenciarse tres formas de rechazo atendiendo al mecanismo de lesión, cuadro histológico y cuadro clínico:⁶⁵⁾

A. RECHAZO HIPERAGUDO.

Depende de la presencia de anticuerpos preformados contra los antígenos del donador en el momento del trasplante, lo que ocasiona la destrucción rápida o inmediata del riñón trasplantado. En término de las primeras 24 horas cesa la función, el riñón se hincha y es doloroso al tacto, hay fiebre con leucocitosis y trombocitopenia. En sangre u orina surge fibrina y sus productos de degradación, lo cual denota el depósito activo de dichas sustancias, los estudios con radionúclidos señalan un deterioro intenso en el flujo sanguíneo.

Desde el punto de vista histológico, hay ingurgitación intensa de capilares glomerulares y peritubulares, con acumulación de eritrocitos y plaquetas. En el tejido intersticial se identifican zonas hemorrágicas y a las 24 horas ya hay necrosis tubular manifiesta, con trombosis de vasos finos y necrosis fibrinoide de las paredes.⁶⁵⁾

Su frecuencia es menor de 1%, suele ser desbastador por su intensidad y rapidez, es poco el tiempo disponible para efectuar un intervención terapéutica, y suele ser rebelde al tratamiento.

B. RECHAZO AGUDO.

Se observa en 40 a 60% de los pacientes después de recibir riñones de cadáver, con mayor frecuencia durante el primer mes de la operación,⁶⁶⁾ su aparición antes de 5 días después del trasplante, esto es, rechazo agudo acelerado indica normalmente sensibilización inmunológica y una reacción anamnésica, es más bien una reacción mediada por células, aunque a veces se detectan en el receptor anticuerpos específicos y se depositan inmunoglobulinas en el injerto. El deterioro funcional surge en cuestión de 2 a 4 días, y se acompaña de disminución en el volumen de orina e hipertensión mínima. La fiebre se observa en 25% de los pacientes aproximadamente, pero son raros el dolor a la palpación en el injerto y la leucocitosis.⁶⁶⁾

En el cuadro histológico se advierte que hay edema intersticial e intensa infiltración focal con linfocitos, plasmacitos y monocitos. A veces se identifica turgencia de células endoteliales de capilares glomerulares y arterias, y conlleva un pronóstico de lesión más intensa y progresiva.⁶⁵⁾

El rechazo agudo se trata con pulsos de metil-prednisona, a razón de 250 mg a 500 mg por vía intravenosa al día, durante 3 a 4 días, seguido a menudo por un incremento en la dosis de prednisona ingerible; dicho procedimiento suele producir buenos resultados, esto es, corrección de 60 a 75% de -

la crisis de rechazo agudo.

Los estudios clínicos no muestran mayor eficacia de -- dosis ultragrandes de metil prednisolona endovenosa a razón -- de 20 a 30 mg por kg. al día, que sean igualmente eficaces -- que 2 a 4 mg. por kg. de peso al día, para revertir el recha-- zo agudo.⁶⁷⁾

De hecho, la administración de más de 2 g. de metil -- prednisolona en crisis de rechazo se acompaña de un incremen-- to notable en la mortalidad y morbilidad. La globulina anti-- linfocito también se ha utilizado sola o en combinación con -- metil prednisolona intravenosa, o pudiera ser eficaz en el -- rechazo resistente a los esteroides.

Los anticuerpos monoclonales tienen la ventaja prácti-- ca de su facilidad de administración por inyección intraveno-- sa periférica, aspecto de particular importancia en el trata-- miento extra-hospitalario del rechazo agudo. Se ha valorado -- ampliamente y tiene gran eficacia el anticuerpo OKT-3 que en -- casi todos los casos revierte el rechazo agudo en término de 2 -- a 7 días.⁴³⁾ Hay un decremento rápido en el recuento total -- de linfocitos en sangre periférica, con desaparición casi --- completa de las células reactivas OKT-3 de la circulación. -- Sin embargo, el empleo de este anticuerpo tiene las limitacio-- nes de la aparición de signos sistémicos como fiebre, escalofríos y broncoespasmo, que acompañan a su administración, y --

la generación de anticuerpos contra la inmunoglobulina murina, que anula el efecto terapéutico e impide emplear de nuevo el preparado en crisis siguientes de rechazo. Se han utilizado también otros anticuerpos monoclonales como GBL-1 y anti T-12 con el fin de revertir el rechazo agudo, y aunque son menos eficaces producen a veces menos síntomas sistémicos.

C. RECHAZO CRONICO.

Suele surgir después de seis meses de la operación con deterioro progresivo de la función renal injertada, que se acompaña de hipertensión y proteinuria mínima. Desde el punto de vista clínico, no hay dolor a la palpación, agrandamiento del riñón, fiebre, leucocitosis ni trombocitopenia. La gammagrafía con radio núclidos señalan flujo sanguíneo normal, pero decremento de la amplitud de la excreción de yodohipurato, compatible con pérdida de la masa de nefronas, y pérdida gradual de la función en un lapso de meses a años.

Desde el punto de vista histológico, el riñón muestra edema, con notable palidez de la corteza, fibrosis intersticial y engrosamiento de los vasos interlobulillares y arqueados.⁶⁵⁾ En la microscopía común es frecuente observar mayor globularidad de los ovillos capilares, acompañado de expansión de la matriz mesangial, similar a la glomerulonefritis membrano-capilar, e isquemia glomerular manifiesta por

decremento del tamaño del glomerulo con engrosamiento y plegamiento de la membrana basal. Los signos histológicos hacen sospechar que la lesión inmunitaria de la isquemia puede causar lesión del riñón en este rechazo.

El rechazo que nos ocupa es sin dolor, aunque rebelde al tratamiento. Las grandes dosis de metil prednisolona -- por vía intravenosa mejoran temporalmente la función del riñón, pero no modifican el avance del cuadro. Se desconoce si la ciclosporina es benéfica para evitar el deterioro en pacientes con el rechazo establecido.

R E S U L T A D O S

La frecuencia con la cual se realiza hoy día el trasplante renal permite analizar con cuidado los factores que influyen en los resultados y en la culminación de esta técnica.

La incidencia de rechazo disminuye con el empleo de la globulina anti-linfocito o la ciclosporina, pero ello debe compararse con el mayor riesgo de infección por citomegalovirus o de nefrotoxicidad por ciclosporina. Por tal razón, en términos generales, los inmunosupresores básicos en estos enfermos siguen siendo la prednisona y la azatioprina en combinación, y se reserva la globulina anti-linfocito o la ciclosporina para tratar el rechazo grave o refractario.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron los expedientes de los pacientes trasplantados de riñón de octubre de 1979 al 08 de marzo de 1988, que suman en total noventa y cinco trasplantados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza".

De los noventa y cinco pacientes trasplantados, el órgano donado ha provenido de donador vivo relacionado en un 92.6% (88 pacientes) y de donador cadaver en un 7.3% (7 pacientes). ver cuadro 5 y figura 2.

	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
ENE				1					2	1
FEB	—	—	1	—	2	2	2	—	4	4
MAR	—	—	2	—	1	1	—	1	6	2
ABR	—	1	—	2	2	—	1	1	—	
MAY	—	1	1	—	1	1	1	2	1	
JUN	—	—	—	1	—	1	2	—	3	
JUL	—	1	—	1	—	1	2	—	1	
AGO	—	1	1	1	—	1	4	1	1	
SEP	—	—	—	—	—	—	1	—	—	
OCT	2	—	1	1	—	2	3	1	1	
NOV	—	—	2	1	1	—	—	4	2	
DIC	—	—	—	2	1	—	—	1	—	
TOTAL	2	4	8	10	8	9	16	11	21	

Relación de número de trasplantes renales por mes y año.

Cuadro N° 5

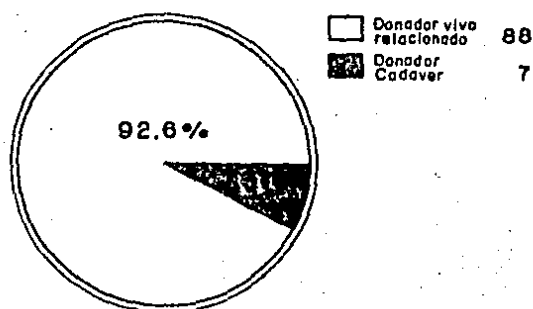


Figura N° 2

Gráfico que muestra el número y porcentaje de la procedencia del órgano donado.

El aumento del número de trasplantes renales ha sido progresivo y es en el año de 1987 cuando se llevaron a cabo el mayor número, obteniendo una mortalidad relativamente baja. Ver cuadro 6.

	Nº DE TRASPLANTES	Nº MUERTOS	MORTALIDAD %
1979	2	2	100
1980	4	1	25
1981	8	2	28.8
1982	10	4	40
1983	8	5	62.5
1984	9	0	0
1985	16	4	25
1986	11	1	9.1
1987	21	2	9.5
1988	7	0	0

Cuadro N° 6 Relación del N° de trasplantes y mortalidad por año en el HECMR 1979-1988.

De los noventa y cinco pacientes trasplantados cincuenta y ocho se realizaron en pacientes masculinos (61%) y treinta y siete en pacientes femenino (38.9%), la edad promedio en los hombres fue de 27.3 años y en las mujeres de 28.8 años, el rango de edad varió de 10 a 51 años. Ver Fig. 3 y cuadro 7.

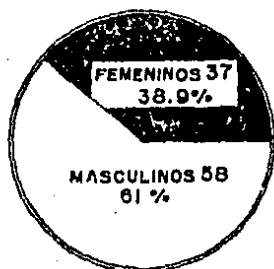


Fig. 3 Número y porcentaje de pacientes por sexo en trasplante renal en el HECMR.

Años	N°	%
0 - 9	0	0
10 - 19	20	21
20 - 29	40	42.1
30 - 39	28	29.5
40 - 49	6	6.32
50 +	1	1.05

Edad \bar{X} Masc. \approx 27.3
Fem. \approx 28.2

Cuadro 7 Frecuencia de realización del trasplante renal por edad.

La etiología de la insuficiencia renal crónica que -- llevó a practicar el trasplante renal, tal como se reporta en la literatura, fué la Glomerulonefritis en un 66.3% de pacientes, siguiendo la enfermedad tubulo-intersticial en un 21%. Ver Cuadro 8.

	N° de pacientes	%
Enf. hereditaria	1	1.05
Glomerulonefritis	63	66.3
Enf. tubulo-intersticial	20	21
Enf. metabólica	0	0
Enf. renovascular	8	8.42
Diversos	3	3.16

Cuadro 8 Etiología que llevó a la realización del trasplante renal en el HECMR.

De todos los pacientes, el 80% requirieron diálisis -- peritoneal previo al trasplante de riñón, 57.9% requirieron -- hemodiálisis (55 pacientes) y 49 pacientes (51.6%) utilizaron ambos procedimientos en un momento previo al trasplante. Para efectuar la hemodiálisis, en 33 pacientes se utilizó la --fistu la arteriovenosa externa (34.7%) y 25 pacientes requirieron -- la fistula arterio venosa interna (26.3%), en seis pacientes se emplearon ambos procedimientos en forma alterna. Ver cuadro 9.

	N° de pacientes	%
Dialisis Peritoneal	76	80
Hemodiálisis	55	57.9
Fistula A/v interna	25	26.3
Fistula A/v externa	33	34.7

Cuadro 9 Número de pacientes y porcentaje que utilizaron en diferentes tipos de diálisis previos al trasplante renal en el HECMR.

De los trasplantes en estudio (95), sobreviven en la -- actualidad 71 pacientes que representa el 74.7%, siendo la -- sobrevivida mayor hasta el momento de ocho años, de estos, 64 -- pacientes se manejan a base de inmuno supresión obteniendo -- una buena función renal a pesar del rechazo crónico que -- presentan, siete pacientes desarrollaron nuevamente insuficien-- cia renal crónica por lo que se manejan en la actualidad cin-- co con hemodiálisis y dos con diálisis peritoneal, un pacien-- te se ignora su evolución actual pues provenía de El Salvador,

el total de pacientes muertos es de 23 que corresponde a 24.2%.
Ver cuadro 10 y 11.

	N° de pacientes	%
Pacientes vivos	71	74.7
Pacientes muertos	23	24.2
Se ignora	1	1.05

Cuadro 10 Relación de número de pacientes vivos y muertos hasta la actualidad pos trasplante renal en el HECMR.

	N° de pacientes	%
Inmunosupresión	64	90.1
Hemodialisis	5	7.0
Dialisis Peritoneal	2	2.8
Se ignora	1	1.4

Cuadro 11 Relación que muestra el manejo actual de los pacientes pos trasplantados en el HECMR.

Las complicaciones más frecuentes fueron de tipo infeccioso y se presentaron en 53 pacientes (55.8%), siendo la infección de vías urinarias la más frecuente, le sigue en orden de frecuencia las complicaciones urológicas no infecciosas -- que se presentaron en 31 pacientes (32.6%), predominando el hematoma peri renal en un 9.5% y la dehiscencia de la anatomía uretéro-vesical en un 7.4%. Las complicaciones vasculares se presentaron en 13 pacientes (13.75%) siendo la más frecuente el linfocèle en un 6.3% seguido de la tromboflebitis -

ilio femoral ipsilateral al trasplante en un 3.11.

El rechazo agudo se presentó en 45 pacientes que representa un 45.31, se reporta un caso trasplantado en agosto de 1985 con un HIV positivo, por problemas técnicos se reportan tres trasplantes renales fallidos que representa un 3.15%.

Varios pacientes presentaron simultáneamente diferentes tipos de complicaciones sobre todo las urológicas, unas secundarias a otras. Ver cuadros 12 a 15.

COMPLICACION	Nº DE PACIENTES	%
INFECC. DE VIAS URINARIAS	17	17.9
HEPATITIS CRONICA ACTIVA	12	12.6
HEPATITIS NO A NO B	6	6.3
HEPATITIS B	5	5.3
INFECC. DE VIAS RESPIRATORIAS	4	4.2
CANDIDIASIS	4	4.2
INFECC. POR CITOMEGALOVIRUS	1	1.05
INFECC. DE HERIDA QUIRURGICA	1	1.05
INFECC. POR HERPES ZOSTER	1	1.05
NOCARDIOSIS	1	1.05
SIDA	1	1.05

Cuadro 12. Numero de pacientes y porcentaje de complicaciones infecciosas pos trasplante renal en el H.E.C.M.R.

COMPLICACION	Nº DE PACIENTES	%
HEMATOMA PERI RENAL	9	9.5
DEHISCENCIA DE ANASTOMOSIS URETERO / VESICAL	7	7.4
FISTULA URINARIA	6	6.3
URINOMA	5	5.3
OBST. DE SONDA DE FOLEY	2	2.1
ESTENOSIS URETERO / VESICAL	1	1.05
NECROSIS PIELICA	1	1.05

Cuadro 13. Número de pacientes y porcentaje de complicaciones urológicas no infecciosas pos trasplante renal en el H.E.C.M.R.

COMPLICACION	Nº DE PACIENTES	%
LINFOCELE	6	6.3
TROMBOFLEBITIS ILIOFEMORAL	3	3.15
LINFEDEMA IPSILATERAL AL T.R.	2	2.1
TROMBOSIS DE A. RENAL	1	1.05
TROMBOSIS DE V. RENAL	1	1.05

Cuadro 14. Número de pacientes y porcentaje de complicaciones de tipo vascular pos trasplante renal en el H.E.C.M.R.

COMPLICACION	Nº DE PACIENTES	%
RECHAZO AGUDO	43	45.3
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	12	12.6
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO	7	7.4
DEHISCENCIA DE HERIDA QUIRURGICA	6	6.3
POLIGLOBULIA	5	5.3
TRANSAMINASEMIA PERSISTENTE	5	5.3
IRA POR NECROSIS TUBULAR AGUDA	4	4.2
DIABETES ESTEROIDEA	4	4.2
TRASPLANTE RENAL FALLIDO	3	3.15
HEMATOMA DE HERIDA QUIRURGICA	2	2.1
BRADICARDIA SINUSAL	1	1.05

Cuadro 15. Otros tipos de complicaciones pos trasplante renal en el H.E.C.M.R. numero de pacientes y porcentaje.

CONCLUSIONES

1. El trasplante renal se debe de realizar con la técnica -- más depurada posible, a fin de disminuir las complicaciones tanto trans como post-operatorias.
2. La selección tanto del donador como del receptor debe -- llevarse a cabo en base a un protocolo ya establecido.
3. El diagnóstico debe ser exacto y las condiciones genera-- les del paciente óptimas a fin de mejorar la morbilidad.
4. Se debe de implementar el trasplante renal proveniente de donador cadaver, ya que la población de pacientes con insuficiencia renal crónica es numerosa.
5. El trasplante renal de donador cadaver ha fallado hasta - el momento por problemas de indole socio-económico.
6. El incremento en el número de trasplantes renales en los últimos años se debe a un mejor estudio y manejo del pa-- ciente trasplantado.
7. En nuestro medio, el trasplante renal es fundamentalmente proveniente de donador vivo relacionado.
8. Fué mas frecuente en el sexo masculino con un promedio de edad de 27. 3 años.

9. La glomerulonefritis y la enfermedad tubulo-intersticial fueron las patologías más frecuentes que llevaron a realizar el trasplante renal por insuficiencia renal crónica tal como lo describe la literatura.
10. La mayoría de los pacientes (80%) se han manejado con diálisis peritoneal previo al trasplante en base al protocolo del servicio de nefrología.
11. La supervivencia pos trasplante renal en estos momentos es de 74.7%.
12. Los pacientes manejados con inmunosupresión (64 pacientes) son los correspondientes al rechazo crónico.
13. El porcentaje obtenido de rechazo agudo está de acuerdo con los porcentajes que señalan la literatura mundial.
14. La infección de vías urinarias es la mayor complicación desde el punto urológico infeccioso y único, ya que las complicaciones infecciosas por problemas hematológicos el porcentaje es mayor.
15. De las complicaciones urológicas no infecciosas la de mayor frecuencia fue el hematoma peri-renal.
16. Desde el punto de vista vascular la complicación más frecuente fue el linfocelo en un porcentaje de 6.3%.

B I B L I O G R A F I A

- 1) Canadian Renal Failure Registry: 1984 report, Montreal, The Kindney Foundation of Canada, 1985.
- 2) Kiddane, J.M.: Congenital and hereditary diseases of - - the Kidney. In Hamburger, J., Crosnier, J., Grunfeld, - - J.P., eds.: Nephrology. New York, John Wiley and Sons, - 1979, P. 887.
- 3) Glasseik, R.J., Cohen, A.H. Bennett, C.M., et al.: Primary glomerular diseases. In Brenner, B.M., and Rector, F.C., eds.: The Kidney. Philadelphia, W.B. Saunders - - Company, 1981, P 1373.
- 4) Cotran, R.S.: Tubulointerstitial diseases. In Brenner, - B.M., and Rector, F.C., eds.: The Kidney, Philadelphia, W.B. Sauders Company, 1981, P. 1633.
- 5) Kincaid-Smith, P.: Glomerular Lesions in atrophic Pyelonephritis and reflux nephropathy Kidney int., suppl. - - 4:581-3, 1975.
- 6) Goldstein, D.A., and Massary, S.G.: Diabetic nephropaty: clinical course and effect of hemodialysis. Nephron, - - 20:286-296, 1978.
- 7) Burton, B.T., and Hirschaman, G.H.: Diabetic renal-retinal Syndrome. In: Friedman, E.A., and L'Esperance, F.A., Jr.: Diabetes in the U.S.A.: A Demographic Overview. - - New York, Grune and Strahan, 1979, pp. 5-18.

- 8) Keown, P.A., and Stiller, C.R.: An integrated approach to the management of end stage Renal disease. Proceedings of the Contemporary Management of Renal Failure, Marrakech, Morocco, 1985.
- 9) Steinmuller, D.R.: Evaluation and Selection of candidates for renal transplantation. Urol. Clin. North. Am., 10: 217-229, 1983.
- 10) Firlit, C.F., and Merkel, F.K.: The application of - - Ileal conduits in Pediatric Renal Transplantation. J. Urol., 118: 647, 1977.
- 11) Lee, H.M.: Surgical techniques of renal transplantation In Morris, P.J., ed.: Kidney Transplantation: Principles and Practice. London, Academic Press, 1979, P. 145.
- 12) Manyan, D.E., Nolewajka, A.J., Purves, P., et al.: - - Comparative value of the cold pressor test and supine - bicycle exercise to detect subjects with coronary artery disease using radionuclide ventriculography. Circulation, 65: 571-579, 1982.
- 13) Buszta, C.: Open heart procedures in patients with end stage renal failure. Am. J. Kidney Dis., 1981.
- 14) Kissmeyer-Nielsen, F.: Matching for H.L.A. in Morris, P.J., ed.: Kidney Transplantation: Principles and - - practice. London, Academic Press, 1979, P. 107.
- 15) Braun, W.E.: Histocompatibility testing in clinical - - renal transplantation. Urol. Clin. North. Am., - - - 10:231-242, 1983.

- 16) Starzl, T.E., Weil, R., Koep, L.J., et al.: Thoracic -- duct fistula and renal transplantation. *Ann Surg.*, - - 190:474, 1979.
- 17) Sutherland, D.E.R., Ferguson, R.M., Simmons, R.L. et al.: Total lymphoid irradiation. *Urol. Clin. North. Am.*, - - 10:277-288, 1983.
- 18) Roher, R., Meller, J., Rockard, C.R., et al.: Splenectomy revisited: More restricted indications for pre-transplant splenectomy. *Transplant. Proc.* XVII:132, 1985.
- 19) Fisher, K.A., Mahan, S.K., Hill, J.L., et al.: Prediction of azathioprine intolerance in transplant patient. *Lancet*, 1: 823, 1975.
- 20) Opelz, G., Sengar, D.P.S., Mickey, M.R., et al.: Effect - of blood transfusion on subsequent kidney transplants. - *Transplant. Proc.*, 5: 253, 1973.
- 21) Werner-Faure, C., Keannet, M., Harder, F., et al.: Blood transfusion, cytotoxic antibodies, and kidney graft survival. *Transplantation*, 28: 343, 1979.
- 22) Keown, P.A.: The canadian transplant study group. Examination of parameters influencing the benefit: Detriment - ratio of cyclosporine in renal transplantation. *Am. J. -- Kidney Dis.*, 5: 328, 1985.
- 23) Opelz, G.: Results of the international study on renal -- transplantation. Presented at the 2nd Dutch Congress on - Cyclosporine, Maastricht, Netherlands, 1985.

- 24) Singal, D.P., Joseph, S., Szewchuk, M.R.: Possible - - mechanism of beneficial effect of pretransplant blood - transfusions on renal allograft survival in man. Transplant. Proc., 14, 1982, P. 316.
- 25) Salvatierra, O., Vicenti, F., Amend, W.J.C., et al.: - The role of blood transfusion in renal transplantation. Urol. Clin, North. Am., 10: 243-252, 1983.
- 26) Terasaki, P.I., Perdue, S., Avoub, G., et al.: Reduc--- tion of accelerated failures by transfusion. Transplant. proc., 14: 251, 1982.
- 27) Keown, P.A., Stiller, C.R., Howson, W., et al.: - - - Allosensitization by blood transfusion enviado para publicación.
- 28) Johnson, J.E., Rice, V.H., Fuller, S.A., et al.: Sensory information, instruction in a coping strategy, and recovery from surgery. Res. Nurs. Health 1: 4-17, 1978.
- 29) Robinette, M.A., and Stiller, C.R.: Background to the task force: Health care and financial implications. - - Transplant. Proc., XVII (Suppl. 3): 5, 1985.
- 30) Leary, F.J., and De Weerd, J.H.: Living donor nephrectomy. J. Urol., 109: 947-948, 1973.
- 31) Belzar, F.O., Glass, N.R., Miller, D.T..., et al.: Should the advisability of live-donor renal transplantation be - reappraised? Dial. Transplant., 13:26, 1984.

- 32) Flores Izquierdo G., Gutiérrez Vogel....: Trasplante -- Renal Técnica Quirúrgica. Copia de artículo original, comunicación personal.
- 33) Cosimi, A.B.: The Donor and donor nephrectomy. In Morris, P.J., ed.: Kidney transplantation: principles and practice. London, Academic Press, 1979, P. 69.
- 34) Barry, J.M.: Procurement and preservation of cadaver -- kidneys. Urol. Clin. North. Am., 10: 205-216, 1983.
- 35) Fuller, T.C., Cosimi, A.B., Russell, P.S.: Use of an -- antiglobulin ATG reagent for detection of low levels -- of alloantibody-Improvement of allofrat survival in -- presensitized patients. Lancet, 1: 573, 1973.
- 36) Garovoy, M.R., Franco, V., Zschaecck, D., et al: Direct lymphocyte-mediated cytotoxicity as an assay of presensitization. Lancet, 1: 573, 1973.
- 37) Andrews, P.M., and Caffey, A.K.: Factors that improve -- the preservation of nephron morphology during cold -- storage. Lab. Invest., 46: 100-120, 1982.
- 38) Jablonski, P., Howden, B.O., Rae, D.A., et al.: An -- experimental model for assessment of renal recovery -- from warm ischaemia, transplantation, 35: 198-204, 1983.
- 39) Gutiérrez Vogel S., et al.: Trasplante Renal con arterias múltiples. Copia de artículo original, comunicación personal.

- 40) Politano, V.A., and Leadbetter, W.F.: operative techniques for the correction of vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 79: 932, 1958.
- 41) Lich, R., Howerton, L.W., and Davis, L.A.: Recurrent urosepsis in children. *J. Urol.*, 86: 554, 1961.
- 42) Neilfeld, J.P., Lippman, M.E., and Tormey, D.C.: steroid hormone receptors in normal human lymphocytes. *J. Biol. Chem.*, 252: 2972, 1977.
- 43) Larson, E.L.: Cyclosporine A and dexamethasone suppress T cell responses by selectively acting at distinct sites of the triggering process. *J. Immunol.*, 124:2828, 1980.
- 44) Hong, S.L., and Levine, L.: Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical actium of anti-inflammatory corticosteroids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 73: 1730, 1976.
- 45) Schwartz, S., and Dluhym R.G.: Corticosteroids: Clinical pharmacy and therapeutic use. *Drugs.*, 16: 238, 1978.
- 46) Ellison, G.B.: Biochemistry and pharmacology of purine analogues. *Fed. Proc.*, 26: 989, 1967.
- 47) Salaman, J.R.: pharmacological immunosuppressive agents. In Salaman, J.R. (ed.): *Immunosuppressive therapy.* Lancaster, England, MTP press, 1981, P.3.
- 48) Jeffery, J., Downs, A.R., Lye, C., et al.: Immunosuppression with azathioprine, prednisone, and cyclophosphamide, transplantation, 28: 10, 1979.

- 49) Wolf, S.M., Favri, A.S., Horn, R.G., et al.: Wegener's granulomatosis. *Ann. Int. Med.*, 81:515, 1974.
- 50) Borel, J.F., and Lufferty, J.K.: Cyclosporine: Speculation about its mechanism of action. *Transplant. Proc.*, XV: 1881, 1983.
- 51) Bounjes, D., Rollinghoff, M., et al.: Cyclosporin A mediates immunosuppression of primary cytotoxic T cell responses by impairing the release of interleukin 1 and interleukin 2. *Eur. J. Immunol.*, 11: 656, 1981.
- 52) Keown, P.A., Stiller, C.R., Ulan, E.A., et al.: Inhibition of the donor-specific immune response by cyclosporin A following renal transplantation. *Transplant. Proc.*, XIII: 1669, 1981.
- 53) White, D.J.G., and Calne, R.Y.: The effect of cyclosporin A on immunosuppression in organ grafting. *Immunol. Rev.*, 65: 115, 1982.
- 54) Halloran, P.F., Lien, J., Aprile, M., et al.: Preliminary results of a randomized comparison of cyclosporine and Minnesota anti-lymphoblast globulin. *Transplant. Proc.*, XIV: 627, 1982.
- 55) Keown, P.A., and Stiller, C.R.: Control of rejection of transplanted organs. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, pp. 17-46.
- 56) Cosimi, A.B., Colvin, R.B., Burton, R.C.: Use of monoclonal antibodies to T cell subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allograft. *N. Engl. J. Med.*, 305: 1981.

- 57) Kohler, G., Milstein, C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256: 495, 1975.
- 58) Norman, D.J., Barry, J.M., Hennel, K., et al.: Reversal of acute allograft rejection with monoclonal antibody. *Transplant. Proc.*, XVII: 39, 1985.
- 59) Schweitzer, R.T., Moore, R., Bartus, S.A., et al.: Beta-2-microglobulin monitoring after renal transplantation. *Transplant. Proc.*, XIII: 1620, 1981.
- 60) Wellwood, J.M., Davis, D., Leighton, M., et al.: Urinary N-acetyl-B-D-glucosaminidase assay in renal transplant recipients. *Transplantation*, 26:396, 1978.
- 61) Hayry, P., and von Willebrand, E.: Practical guidelines for fine needle aspiration biopsy of human renal allograft. *Ann. Clin. Res.*, 13: 283, 1981.
- 62) Salaman, J.R., and Griffin, P.J.A.: The use of fine-needle intrarenal manometry in the management of renal transplant patients receiving cyclosporine. *Transplantation*, 39:523, 1985.
- 63) Leumann, E.P., Briner, J., Danckerwolcke, R.A.M. et al.: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in the transplanted kidney. *Nephron*, 25:65-71, 1980.
- 64) Hamburger, J., et al.: Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation. *Ann. Rev. Me.*, 29:67, 1978.

- 65) Dunnill, M.S.: Histopathology of rejection in renal - - transplantation. In Morris, P.J., ed.: Kidney Trans---plantation: Principles and Practice. London, Academic - Press, 1979, P.225.
- 66) Klinthmalm, G., Ringden, O., Growth, C.G.: Clinical and laboratory signs in nephro-toxicity and rejection in -- cyclosporine treated renal allograft recipients. In - - Kahan, B.D., ed.: Cyclosporine: Biological Activity and Clinical Applications. New York, Grune and Stratton, -- 19:84, P. 599.
- 67) Zhang, J., Munda, R., and Glas-Greenwalt, P.: Prolongation of survival of a heart xenograft by defibrination with anicrod. Transplantation., 35:620, 1985.
- 68) Flecher, S.M., Van Buren, C., Kerman, R.H., et al.: -- The nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. In Kahan, B.D., ed.: Cyclosporine: Biological Activity and Clinical Applications. New York, Grune and Stratton, 1984, pp. 473-478.