

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA
HOSPITAL DR. "MIGUEL PÉREZ CARREÑO"

**RECHAZO HUMORAL AGUDO DEMOSTRADO POR BIOPSIA EN
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de
Especialista en Nefrología

Caracas, febrero del 2012.

Ruth Dilmar Morales Lucena.

Dra. Candelaria Rodríguez
Tutora

Dra. Yorlet Moreno
Tutora

Dr. Roberto Smith
Director del curso del Postgrado de Nefrología
del Hospital Dr. "Miguel Pérez Carreño"

Dra. Yanet Ogeerally
Coordinadora docente de Postgrado de Nefrología
del Hospital Dr. "Miguel Pérez Carreño"

Dra. Nancy González
Profesora Asistente de Cátedra de Salud Pública
Universidad Central de Venezuela
Asesora Estadística

AGRADECIMIENTO

A Dios, por sobre todas las cosas, por enseñarme que es posible la vida sin odio, donde todos somos hermanos.

A mi madre, Dilcia por ser mi ejemplo a seguir, mi apoyo emocional, espiritual y económico, este proyecto de ser nefrólogo te lo debo a ti. Eres lo máximo!.

A mi padre, Hugo por enseñarme el amor al estudio y estimularme a alcanzar mayores logros.

A German, mi pocho, por preocuparse tanto por mí, apoyándome en este camino bonito, pero difícil de ser nefrólogo. Por estar Siempre presente, incluso en mis ausencias.

A mi hermano, Omar por su apoyo incondicional en mí día a día.

A mi tutora, Dra. Candelaria Rodríguez, por permitirme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia profesional, esencial para el desarrollo de este proyecto. Por sus interesantes sugerencias y su colaboración en la escritura de este trabajo, pues me enseñó muchísimo.

A mi tutora, Dra. Yorlet Moreno, por su amistad, apoyo profesional y personal durante estos tres años de mi vida en el HMPC, siempre dispuesta a ayudarme. Por su dedicación a este trabajo y por su imprescindible ayuda. Mil gracias!.

A Reyna por una estupenda amistad, por compartir el viaje de desarrollar juntas este proyecto de ser nefrólogos.

Al servicio de Nefropatología, del Instituto Anatomopatológico "José A. O'Daly" UCV. Muy especialmente a el Dr. Atahualpa Pinto, la Dra. Sandra Romero y Dra. Annie Planchart, por permitirme proyectar lo mejor de su trabajo y por su colaboración constante.

A la Dra Yanet Ogeerally por su interés en el desarrollo de este trabajo, por sus múltiples enseñanzas a nivel médico y humano. Por sus consejos profesionales, que me resultan de mucha utilidad.

Al resto de **Adjuntos del Servicio de Nefrología del HMPC**: Drs. Jorge Domínguez, Roberto Smith, Gladys Hernández, Yoselis Rodríguez, Cesar Ontiveros, Benilde Granados, Miriam Albarran, Nuris Fontana, Gildardo Guerrero, mi sincero agradecimiento, por su valiosa colaboración en mi formación, sin cuyo trabajo diario este estudio no habría podido realizarse.

A Jiovi, Gueri, Fabri, tres personas que fueron mi apoyo durante este periodo académico, por ser mis amigos, en mis momentos de felicidad, también de tristeza y de mal genio.

A Edwin, Marisol, Karelia, Alonso, Perla, Dani, Boris y Patricia, por unos buenos años de formación y afectos compartidos.

A la Dra Ninfa Guevara, Maestra... por ser mi inspiración para ser nefrólogo!, cuyo consejo me empujo a conocer otro sistema de trabajo y resulto acertada.

A Carlitos, por su paciencia y ayuda siempre!.

Al resto de **mis familiares y mis amigos**, por estar siempre conmigo, queriéndome, a pesar de mi lejanía...Los recuerdo mucho y los quiero.

A todos los pacientes, que me han enseñado humanidad y nos han presentado su historia de vida.

Ruth Morales

ÍNDICE DE CONTENIDO

Agradecimiento	3
Resumen	6
Introducción	7
Métodos	32
Resultados	34
Discusión	54
Conclusiones	57
Recomendaciones	58
Referencias	59

Rechazo humoral agudo demostrado por biopsia en pacientes trasplantados renales

Ruth Dilmar Morales Lucena, C.I. 12.704.871. Sexo: Femenino, E-mail: ruthdml@hotmail.com. Telf. 0416-7132413. Dirección: Hospital Dr. "Miguel Pérez Carreño". Especialización en Nefrología

Tutoras: **Dra. Candelaria Rodríguez** C.I. 5.971.404. Sexo: Femenino. E-mail: candelaria877@hotmail.com **Dra. Yorlet Moreno**, C.I.10.157.298. Sexo: Femenino, E-mail: Dirección: docyorlet@hotmail.com. Hospital Dr. "Miguel Pérez Carreño". Especialista en Nefrología

RESUMEN

Objetivo: Determinar la Frecuencia de Rechazo Humoral Agudo (RHA), en pacientes trasplantados renales atendidos en el Servicio de Nefrología, del Hospital Dr. "Miguel Pérez Carreño" durante el periodo enero 2007- diciembre 2010. **Métodos:** Investigación descriptiva retrospectiva. Se incluyeron todos los trasplantados renales con RHA, demostrado por biopsia. **Resultados:** De 262 trasplantados, 19 (7%) presentaron RHA. Predomino en el sexo femenino con 58% y en jóvenes 20-40años (53%). Del total (19) un 58% tenían un PRA mayor a 10%, y tenían factores previos de sensibilización. El factor de sensibilización que predominó fueron las transfusiones (47%). Un 58% recibió un injerto de cadáver. El 79% de los pacientes tenían más de 1 año en diálisis. La isquemia fría fue mayor de 12 horas en un 58%. Se presentó disfunción aguda del injerto en un 58% y un 42% función retardada del injerto. En ocho pacientes (42%), se presentó antes de la dos semanas, en 6 (32%) entre la segunda y la venticuatro semana del trasplante y 5(26%) luego de la semana veinticinco. Histológicamente 17 (89,47%) fueron rechazos mixtos, todos C4d positivos. Los hallazgos que predominaron: injuria tubular aguda y tubulitis (89,5%); neutrófilos en capilares peritubulares y glomerulares (68,4%). El 52,63% (10) recibieron solo dos esquemas de tratamiento. La totalidad de pacientes tratados presentaron mejoría de la creatinina. **Conclusiones:** Nuestra frecuencia es comparable con la literatura mundial. La sobrevida del injerto y del paciente fue del 100% al año.

Palabras claves: Rechazo humoral agudo, terapéutica, biopsia.

Biopsy-confirmed acute humoral rejection in kidney transplant patients

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of acute humoral rejection (AHR) in patients with kidney transplants performed at the Nephrology Department of Dr. Miguel Perez Carreño Hospital, from January 2007 to December 2010. **Methods:** A retrospective descriptive study. All patients with kidney transplants featuring biopsy-confirmed AHR were included. **Results:** from 262 transplants, 19 (7%) had RHA. Predominance of female (58%) and young patients (20-40 y/o) was shown. From these patients (19), 58% had PRA over 10%, and had previous sensitization factors. Predominant sensitization factor was blood transfusions (47%). Fifty-eight percent received cadaveric grafts. Seventy-nine percent of the patients had been dialyzed for over 1 year. Cold ischemia was over 12 hours in 58% of the patients. Acute graft dysfunction was present in 58% and 42% had delayed graft function. In eight patients (42%), it appeared before two weeks, in 6 (32%) it did between 2nd and 24th week from transplantation and 5 (26%) after the 25th week. Histologically, 17 (89.47%) were mixed rejections, all of them were C4d+. Predominant findings were: acute tubular injury and tubulitis (89.5%); neutrophils in peritubular and glomerular capillaries (68.4%). Ten (52.63%) patients received only two treatment schedules. All treated patients showed improvement in creatinine values. **Conclusions:** Our frequency is comparable to most authors worldwide. Survival of both graft and patient was 100% after one year.

Keywords: Acute humoral rejection, therapeutics, biopsy.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) constituye en la actualidad la opción terapéutica más adecuada para los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 (ERC ST 5). Muchos obstáculos, unos superados, y otros aún no, sobre todo de carácter inmunológico, han surgido desde el primer TR realizado con éxito. El hecho de que el primer trasplante exitoso se realizara siendo donante y receptor individuos genéticamente idénticos pone de manifiesto el importante papel que juegan las diferencias antigénicas, responsables del rechazo del injerto. Hace aproximadamente 20 años, se comienza a identificar que el rechazo agudo (RA), asociado a la producción de novo de anticuerpos antidonante específicos (ADE), era una entidad clínico patológica con peor pronóstico, y comienzan los estudios para determinar incidencia, características clínicas, histológicas, y correlación de estos ADE con marcadores histológicos específicos ; dichos estudios, fueron realizados con dificultad en vista de que aun para la época, no se habían establecidos criterios claros de RHA; es hasta el 2003, donde se definen los criterios de esta entidad. El RHA es una entidad, que es posible y conviene identificar adecuadamente, dado que supone un porcentaje significativo de las pérdidas precoces del injerto renal que podemos evitar con pautas terapéuticas no convencionales.

Formulación y delimitación del problema en estudio:

El Rechazo Humoral Agudo (RHA) es una forma de rechazo del injerto mediada por la formación de anticuerpos (Ac.) citotóxicos anti-donante específicos (ADE) contra antígenos HLA clase I y en menor medida clase II ⁽¹⁾.

Durante mucho tiempo solamente se prestó atención a los mecanismos celulares en el rechazo agudo (RA), sin embargo hay cada vez más evidencias del papel fundamental que juega la respuesta humoral en el rechazo del órgano trasplantado ⁽²⁾. En los últimos años ha aumentado la incidencia de RHA por varias razones: mejor conocimiento de la entidad, mejores técnicas de detección de ADE, aumento del número de trasplantes, aumento de trasplantes con incompatibilidad ABO ⁽³⁾.

El RHA, conlleva, en general, un peor pronóstico que el Rechazo Celular Agudo (RCA), con una pérdida del injerto de un 27- 40 % al año ⁽³⁾. Sin embargo algunos autores han demostrado que si se instaura un tratamiento temprano y adecuado, el pronóstico es similar al RCA ⁽⁴⁾.

Su incidencia alcanza un 10% según la serie ⁽³⁾, está directamente relacionado con la exposición a antígenos extraños. La población de mayor riesgo son los trasplantados y los pacientes que han recibido transfusiones y embarazos previos⁽²⁾. El diagnóstico se basa en tres criterios: clínico, dado por la evidencia de aumento de la creatinina; serológico, dado por la presencia sérica de ADE e histológico se basa en la presencia del C4d en capilares peritubulares (CPT). Dos de tres criterios hacen el diagnóstico de RHA sospechoso ⁽⁵⁾. En el país, solo contamos con criterios: clínico e histológico, estos últimos desde el 2006.

Importancia y justificación

El RHA, es una situación clínica temida por su infausto pronóstico, ha mejorado su diagnóstico gracias a la detección de C4d en la biopsia, el cual fue estandarizado en Venezuela a partir del 2006. En nuestro centro desde octubre del 2007 y la frecuencia de RHA no se conocía antes de la realización del presente trabajo.

El estudiar la frecuencia del RHA, permitió ampliar el conocimiento de esta entidad y ofrecer información relevante en acciones encaminadas a la reducción del mismo de nuestro centro.

Antecedentes

El trasplante de órganos es uno de los avances más importantes de la medicina moderna. Sin embargo, como parte del camino que llevo al conocimiento de la histocompatibilidad tuvieron que desarrollarse trabajos como el del francés Alexis Carrel, en 1914, implanto varias técnicas vasculares para trasplante aun empleadas en la actualidad. Su investigación, demostró que el autoinjerto puede sobrevivir indefinidamente, pero el aloinjerto rápidamente cesa sus funciones. En 1933 se efectuó el primer TR humano por el cirujano ucraniano YuYuVoronoy, aunque nunca funciono⁽⁶⁾.

Los aportes de Gorer en los años 40 y 50 sentaron las bases de la respuesta alogénica humoral y abrieron las puertas para los descubrimientos de Medawar y desde luego, dejaron fuera de toda duda la formación de Ac, después del trasplante experimental. Pero la controversia se centro en si estos Ac eran realmente perjudiciales o simplemente un epifenómeno, y enfrente a las escuelas de estos dos pilares básicos de la inmunología del trasplante. Medawar, comenzó pensando que los anticuerpos tenían una importancia secundaria y que la reacción a los injertos estaba mediada por linfocitos sensibilizados, mientras que Gorer, les otorgaba gran importancia. Las discusiones iniciales, en inmunología del trasplante durante los años 50 se centraban precisamente en si los órganos eran rechazados por los Ac producidos por el receptor o directamente por las células inmunes. Existía la aceptación implícita de que los rechazos eran predominantemente celulares, basado no solo en datos histológicos, sino

en el prestigio de alguno de los investigadores que defendían esta teoría. De este modo, es lógico concluir que ambas ramas, tanto celular como la humoral, siempre están implicadas en el rechazo ⁽⁶⁾.

En 1952, Jean Dausset describe el complejo de genes de histocompatibilidad en los humanos (HLA), lo que permitió avanzar en la investigación genética de las poblaciones y una de las más importantes el conocimiento para entender el mecanismo molecular individual en el reconocimiento de lo propio y lo extraño ⁽⁶⁾.

En los 60, varios autores relacionaron el “rechazo hiperagudo” de TR con la existencia de Ac. preformados en el suero del receptor frente a antígenos del donante en el campo del trasplante ^(7,8), estos antígenos fueron identificados progresivamente como pertenecientes al sistema sanguíneo ABO (conocidos por los trabajos de Landsteiner en 1901) o HLA . Los siguientes esfuerzos se centraron en la detección, cuantificación y cualificación de los Ac., y en cuales eran realmente dañinos para el trasplante, inofensivos e incluso protectores ⁽²⁾.

Se definieron los Ac. que eran autorreactivos, los Ac. que efectivamente no eran anti-HLA, y se definieron las subclases de Ac. antiHLA I y II. Así mismo, sobre esta base se fijaron las causas y las formas de prevenir la sensibilización. Igualmente, se dedico mucho tiempo en la determinación del tipo de inmunoglobulina que constituían los anticuerpos. Se determino que, en general, los anticuerpos antiHLA eran de la clase IgG y los anticuerpos no HLA de la clase IgM⁽²⁾.

El estudio histológico de los injertos destruidos de forma prácticamente inevitable en minutos u horas después del trasplante en presencia de ADE reveló la presencia de un intenso infiltrado intersticial constituido por neutrófilos (Neu) y trombos de fibrina en

capilares, asociados en ocasiones con necrosis fibrinoide arterial (NFA). La ausencia de infiltrado mononuclear (Mon) sugería una patogenia diferente de la atribuida al clásico “Rechazo Celular Agudo” (RCA) ⁽⁹⁾.

En 1968 y 1970, en el *New England Journal of Medicine* publicaron casos de rechazo hiperagudo, en los que destacaban la presencia de Neu en CPT y glomerulares, datos que anticipaban algunas de las características histológicas de lo que hoy llamamos RHA ^(10,11).

En 1969, Patel y Terasaki publicaron un artículo sobre el significado de una prueba cruzada (PC) positiva en el TR, estos autores revisaron la experiencia acumulada durante cuatro años de varios centros de los EEUU y observaron que aquellos pacientes que se trasplantaban con una PC positiva, perdían el injerto en forma precoz (24/30) frente aquellos que no tenían anticuerpos pretrasplante (8/195). La aplicación de la compatibilidad ABO y la indicación de obtener pruebas cruzadas “negativas” pretrasplante recomendada desde entonces han hecho prácticamente desaparecer el rechazo hiperagudo ⁽¹²⁾. Sin embargo, estos casos iniciales permitieron conocer y describir con detalle los datos clínicos, inmunológicos e histológicos básicos de este tipo de rechazo, puramente humoral, en el riñón trasplantado.

En 1970, M. Jeannet en el grupo de trasplante de Boston analizaron 12 injertos perdidos de forma precoz en 16 pacientes cuya PC se positivizaba en el post TR, frente a solo dos pérdidas de 12 pacientes que mantenían un PC negativa en todo momento. Esta es la primera publicación que sugiere que la aparición de ADE de novo post TR implica un mal pronóstico para la supervivencia del injerto y que el daño renal se caracteriza en estos casos por una llamativa presencia de lesiones vasculares ⁽¹¹⁾.

Fue el grupo de P. Halloran, el que a principios de los años 90 profundizó en el interés por los mecanismos humorales del rechazo y señaló que el rechazo agudo asociado con el desarrollo de ADE de novo es una entidad clínico-patológica que implica mal pronóstico ⁽¹²⁾.

Una situación realmente curiosa era que las correlaciones clínico-patológicas nos enseñaban que los rechazos no se solían acompañar de inmunofluorescencia (IF) positiva y todo esto iba en contra de la importancia de los Ac en la respuesta alogénica. Pero el cambio importante sucedió en 1993, en Alemania, el grupo de Feucht evidenció que un producto final del complemento, el C4d podía demostrarse en los CPT y los pacientes que presentaban este depósito tenían una supervivencia del injerto claramente inferior (57% vs 90%) ⁽¹³⁾. Fueron los primeros en evidenciar el C4d, en CPT de injertos con RA, fundamentalmente en enfermos sensibilizados pretrasplante y especularon que este marcador distinguiría rechazos celulares puros, de mixtos, con mecanismos humorales de lesión tisular.

A mediados de los 90, a partir de publicaciones de Halloran, el grupo de trasplante renal del Massachusetts General Hospital (MGH) de Boston, retomó el interés por los mecanismos humorales del rechazo, describieron la triada disfunción del injerto, Neu en CPT y presencia de ADE del tipo HLA I, que definían una nueva entidad distinta al RCA. El grupo se interesó por la identificación de forma prospectiva de rechazos agudos severos refractarios al tratamiento habitual (esteroides y anticuerpos policlonales), con PC positiva post-trasplante (con PC negativa pre-trasplante), y presencia de Neu en CPT en la biopsia ⁽¹⁾. En 1998, este grupo propuso como tratamiento alternativo del RHA la combinación de plasmaféresis (PF) y rescate con

los nuevos fármacos inmunosupresores: Tacrolimus (Tac) y MofetilMicofenolato (MMF), y la combinación de dosis bajas de gammaglobulina policlona. En definitiva esta experiencia sugería que aunque el pronóstico del injerto con RHA ha sido tradicionalmente peor que el del injerto que sufre RCA, la supervivencia del injerto renal a medio plazo, cuando se controla la respuesta humoral, puede resultar comparable ⁽⁴⁾.

Este mismo grupo de Boston decidió evaluar la posible correlación entre la presencia del C4d en CPT sugerida por Feucht en Alemania y la presencia de ADE en el post trasplante. R. Collins et.al, en 1999 publicaron esta experiencia, en la que comparaban una serie de 16 biopsias, con diagnóstico prospectivo RHA (rechazo refractario precoz con PC positiva post trasplante), con 24 biopsias de pacientes sin RHA, las 16 biopsias de los pacientes con RHA, demostraban C4d en CPT difuso y brillante y solo 1 de las 24 biopsias sin RHA presentaban estos depósitos ⁽⁴⁾.

Como resultado de los múltiples estudios realizados en la Séptima Conferencia de Banff, celebrada en Aberdeen, en el año 2003, estableció unos criterios histopatológicos diagnósticos de RHA que han sido modificados en reuniones posteriores del grupo ⁽⁵⁾.

Marco Teórico

Definición actual

La clasificación de Banff vigente 2007, propone la nomenclatura de rechazo agudo mediado por anticuerpos:

Para etiquetar una Disfunción Aguda del Injerto (DAI) de RHA se basa en los siguientes criterios:

1. Evidencia serológica de ADE circulantes de novo o preformados.
2. Evidencia morfológica de lesión aguda en el tejido renal: Se han descrito tres tipos histológicos de RHA: 1: Daño tubular agudo, necrosis tubular aguda (NTA), mínima inflamación, 2: inflamación (neu y/o mon) en CPT y/o glomerulares y/o trombosis capilar y 3: arterial, arteritis intimal, NFA, inflamación transmural en arterias.
3. Evidencia inmunopatologica : C4d + en CPT intenso y difuso (mayor del 50%) en la biopsia renal.

Son necesarios los tres criterios para hacer un diagnostico definitivo de RHA. Si existen criterios morfológicos indicativos y C4d positivo, pero falta la demostración de ADE debe informarse como sospechoso de RHA. En el caso de presentar signos histológicos sospechosos y evidencia de ADE, pero ausencia del C4d, debe considerarse como sospechoso o consistente con RHA⁽⁵⁾.

Fisiopatología del RHA

Si bien los mecanismos por los cuales la inmunidad humoral producía destrucción del injerto, no estaban claros, algunos estudios proponían que la unión de los ADE a antígenos presentes en la pared vascular activaba la cascada del sistema del complemento con atracción de polimorfonucleares y plaquetas. Los linfocitos B, al

transformarse en células plasmáticas, son capaces de sintetizar Ac, es decir inmunoglobulinas capaces de unirse de forma específica a otras moléculas concretas.

En la reacción inmunológica post-trasplante la activación de las células B depende de tres tipos de señales. Por un lado, la unión del antígeno al receptor de la célula B, por otro una segunda señal que las células T envían a las células B a través de la interacción CD40 ligando CD40 y finalmente la liberación de citoquinas por parte de los linfocitos T. Un proceso de apoptosis mantiene la regulación estrecha del desarrollo de células B activadas y las de memoria. Existe la posibilidad de que las células B puedan activarse sin la intervención de las células T en algunos casos de antígenos (Ag.) no proteicos. Existen Ac. secundarios derivados de linfocitos B de memoria, que requieren un contacto previo con el antígeno, como los antiHLA. La aparición de Ac antiHLA se desencadena tras transfusiones de hematíes (no desleucotizadas), embarazos, y trasplante de órganos, y también parece que algunas infecciones virales o vacunas son capaces de producir sensibilización. Un segundo contacto con Ag. HLA presentes en un órgano puede desencadenar daño tisular. La lesión puede ser consecutiva a la activación del sistema de complemento (que produce contracción del músculo liso, quimiotaxis y fagocitosis) o citotoxicidad celular directa dependiente de Ac. (células NK son capaces de destruir células recubiertas por Ac. sin intervención de las células T)⁽⁹⁾.

Incidencia y factores de riesgo

En el estudio desarrollado en Boston, en el Massachusetts General Hospital (MGH), encontraron una incidencia de RHA del 7,7%, es decir 18 casos de una población de 232 TR, entre 1995 - 1999, que recibían inmunosupresión con corticoides (Prednisona), ciclosporina (CsA), azatioprina (AZA) en (1997) y

MofetilMicofenolato(MMF) en (1997-1999). La experiencia del Hospital Clínico de Barcelona (HCB) identifico 18 casos de RHA entre 538 TR (una incidencia del 3,3%) entre 2002 y 2005, con diversos esquemas terapéuticos. La población de mayor riesgo está constituida especialmente por los receptores de un retrasplante y los enfermos sensibilizados en algún momento de la historia. En la experiencia del MGH, 7 de los 18 enfermos diagnosticados con RHA habían recibido previamente injertos renales. Solo 2 de los 18 no presentaban sensibilización previa. Los datos del HCB, 15 de los 18 pacientes presentaron evidencias de sensibilización pretrasplante y/o recibían un retrasplante. Únicamente 3 mujeres mostraban un PRA: 0% de forma persistente pretrasplante, aunque dos de ellas habían sufrido embarazos previamente. El hecho de recibir un injerto procedente de donante de cadáver (DC) también resulto más frecuente en el grupo del MGH que sufrió RHA (14 de 18 trasplantes). En una población en la que la que aproximadamente el 50% de los injertos procedían de donante vivo (DV), este dato resultaba significativo, si bien otra series no lo han confirmado. Varios autores han sugerido que el daño secundario a la isquemia fría favorece la expresión de moléculas HLA-DR, y esta a su vez el rechazo ⁽¹⁵⁾.

Características clínicas

Se ha demostrado que el RHA es habitualmente una disfunción severa en el periodo inicial postrasplante renal, resistente al tratamiento con bolos de esteroides y frecuentemente resistente al tratamiento con Ac. policlonales, que puede condicionar a la pérdida del injerto hasta un 50 - 85% de los casos con tratamiento estándar del rechazo corticorresistente. En el MGH de Boston 1995 y 1999, encontraron una tendencia al inicio más precoz del RHA (entre los día 1 y 22) en comparación con los

rechazos celulares corticosensibles (días 2 al 68) y corticoresistente (días 2 al 37) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Este dato apoyaba la teoría de muchos grupos que pensaban que una buena parte de los hasta entonces denominados “rechazos agudos acelerados” eran rechazos humorales agudos⁽¹⁵⁾.

P. Halloran, en una publicación 1998, distinguió tres tipos de presentación clínica del RHA:

Precoz o rechazo agudo acelerado: La que consideramos “típica presentación del RHA” corresponde a un RA severo precoz que aparece en la primera semana TR, con oliguria e incluso anuria tras una buena función inicial del injerto. Esta fue la manifestación clínica del 40% de los casos en MGH. Estos casos presentan con mayor frecuencia características histológicas de RAH puro sin componente celular, tal vez correspondientes a una respuesta anamnesica del receptor⁽¹⁵⁾.

Clásico: También es frecuente esta presentación clínica. Otro 40% de los pacientes del MGH presentaron un RAH clínicamente semejante al RAC, esto es un episodio de disfunción que aparece tras la primera semana TR con disminución del volumen de diuresis, pero sin otra sintomatología acompañante. Desde el punto de vista histológico estos casos presentan con gran frecuencia mixta de celular y humoral⁽¹⁵⁾.

Función retardada del injerto (DGF): Se define como la necesidad de diálisis la primera semana del trasplante, se debe a una necrosis tubular aguda (NTA), o mecanismos humorales del rechazo. En la experiencia del MGH, el RHA se presentó en cuatro enfermos (20% de los casos) como DGF⁽¹⁹⁾. Se ha propuesto que esta DGF, pudiera estar en relación con la presencia no detectada de ADE preformados pretrasplante⁽¹⁵⁾.

Aunque algunos estudios parecen sugerir que el RHA tiende a presentarse de forma más precoz, ninguna serie ha demostrado que el día de inicio del rechazo sea significativamente diferente al de los RCA. Se han comunicado casos de RHA, fuera del periodo tradicionalmente considerado, en casos que coinciden con reducción de la inmunosupresión, mala adherencia al tratamiento o protocolos de minimización de inmunosupresión, así como al inicio del tratamiento con interferon. En la serie del HCB, observaron dos casos de DAI tardía acompañada de C4d, pero sin ADE, que respondieron al tratamiento de RHA ⁽⁹⁾.

Se sugirió además que el Rechazo Humoral (RH) sufriría varias fases o estadios que van desde la respuesta humoral latente hasta el RH con disfunción del injerto.

Fases del RH

- I. Respuesta humoral latente: ADE (sin lesiones histológicas, ni DAI).
- II. Rechazo humoral silente: ADE + depósito de C4d (pero sin cambios histológicos, ni DAI).
- III. Rechazo humoral subclínico: ADE + C4d+, lesiones histológicas (pero sin DAI).
- IV. Rechazo humoral: ADE, C4d +, histología +, DAI ⁽¹⁶⁾.

Técnicas de diagnóstico serológico

Hoy en día existen múltiples técnicas que permiten estudiar la presencia en el suero del receptor de anticuerpos frente a los antígenos HLA del donante. Fundamentalmente se distingue entre técnicas directas o serológicas (dependientes de complemento) e indirectas (no dependientes del complemento).

Prueba Cruzada: Permite detectar la presencia de Ac. dirigidos contra el donante en el suero del receptor. En la clínica el estado de sensibilización se determina a través de la detección de anti-HLA preformados en el momento de la selección mediante la realización de la PC, con la finalidad de evitar el rechazo hiperagudo. El resultado de una PC positiva, contraindica el trasplante. La presencia de una PC positiva se asocia a una pérdida del injerto renal en las primeras 48 horas del trasplante en el 80% de los casos, mientras que si es negativa solo se pierde el 4% de injertos de forma precoz. Puede realizarse mediante diferentes técnicas: Microlinfotoxicidad o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). El hecho de que la PC no tenga sensibilidad cercana al 100% ha originado el desarrollo de nuevas técnicas más sensibles: citometría de flujo, luminex y ELISA⁽¹⁷⁾. En nuestro país, se utiliza la prueba de microlinfotoxicidad dependiente de complemento (CDC), la cual consiste en lo siguiente: en la placa de Terasaki, se añade en cada pocillo: suero del receptor (histórico y actual) posteriormente los linfocitos del donante, posterior se añade suero de conejo (fuente de complemento), y luego colorante: eosina, y se visualiza al microscopio de fase invertida, si existe lisis celular, se observan células grandes y negras, y se considera un PC positiva. El ensayo estándar ha sido modificado en aras de mayor sensibilidad. Las variaciones implican tres lavados de las células T y/o B del donante antes de añadir el complemento y/o prolongación de los tiempos de incubación, y se añade antiglobulina

humana (AHG), para amplificar la reacción de citotoxicidad, con el objetivo de eliminar falsos negativos, para sensibilizar aun más la prueba ⁽¹²⁾. En los casos de una prueba cruzada positiva es importante descartar la presencia de autoanticuerpos no HLA, los cuales son irrelevantes para trasplantar y se traducen como resultados falsos positivos. Estos anticuerpos son del tipo IgM. La manera más efectiva para confirmar un resultado positivo es tratar el suero del receptor con DTT (ditiotreitrol), los cuales inactivan los Ac. IgM (6). En la actualidad se han desarrollado pruebas más sensibles para la PC convencional. Estas técnicas, conocidas también como métodos indirectos o no dependientes del complemento son la citometría de flujo o ELISA. Permite detectar Ac. no fijadores de complemento, niveles bajos de antiHLA o anti CDC negativos. La citometría de flujo detecta anticuerpos unidos a la membrana de células; usa IgG antiinmunoglobulina humana para detectar anticuerpos (IgG o IgM), y anticuerpos anti-CD3 y anti-CD19 para identificar células T y B respectivamente. Aunque la prueba por citometría de flujo es más sensible, su alto costo no permite su uso rutinario, al menos en nuestro medio ⁽⁶⁾. Las técnicas de ELISA, utiliza Ag. HLA solubles sintetizados o purificados en el laboratorio, el suero se incuba con el HLA pegado en la placa. Si existen Ac. que reconozcan moléculas HLA se unirán a ellas y quedarán fijados en la placa. En caso contrario, todas las inmunoglobulinas se eliminarán con los lavados. En un paso posterior la presencia de los anticuerpos fijados se determinó tras incubación con un anticuerpo dirigido frente a inmunoglobulina G (IgG) humana conjugado a una enzima. En caso de que haya anticuerpos anti-HLA esa enzima produce una reacción colorimétrica al actuar sobre su sustrato en el último paso de la técnica. Esa reacción se cuantifica en un espectrofotómetro. Mediante ELISA se

detectan todos los anticuerpos anti-HLA, tanto fijadores de complemento como no fijadores.

Una vez que se ha detectado la presencia de anticuerpos anti-HLA (clase I o II), la especificidad frente a la que se dirigen esos anticuerpos se puede determinar también mediante un ELISA con placas de alta definición o de antígenos únicos, con la misma metodología⁽⁶⁾

PRA (panel de reactivación de antígenos): es un método importante en el momento de seleccionar un receptor adecuado para un injerto. El método (CDC) consiste: en cada pocillo de una placa de Terasaki, se coloca suero de cada receptor en lista de espera y posteriormente se añaden linfocitos de un pool de donantes, luego se coloca complemento y posteriormente colorante: eosina vital y se observa al microscopio de fase invertida, con el objeto de visualizar si hay lisis celular y en que porcentaje. El monitorear periódicamente la presencia de antiHLA en los sueros de los pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante es sin duda uno de los mayores logros clínicos en el laboratorio de histocompatibilidad. La información que se obtiene sirve para conocer el grado de sensibilización de cada receptor y se expresa como porcentaje, siendo el máximo 100. En términos generales mientras que mayor sea el PRA, mas sensibilizado se encuentra el paciente y son menores las posibilidades de tener una prueba cruzada negativa con un potencial donante. Dentro de las técnicas empleadas para medir estos Ac tenemos: CDC, ELISA, CMF, estos dos últimos pueden identificar antiHLA determinado, merced al uso de bolas portadoras de un AgHLA aislado o purificado. A lo largo de los años se han producido avances en el campo de la

CMF y actualmente es el luminex, el instrumento más utilizado para el estudio de Ac post trasplante ⁽⁹⁾.

En nuestro país, contamos con PC y PRA realizado con CDC solamente.

Características histológicas

El grupo de P. Halloran, de forma consecutiva a la presentación de los primeros casos de RHA, analizó detalladamente las características histológicas de 44 pacientes con RA, encontraron una mayor incidencia de vasculitis severa y glomerulitis en los enfermos con ADE postrasplante, así como presencia de polimorfonucleares en CPT, trombos de fibrina, NFA, dilatación de CPT. Sin embargo, las biopsias de los enfermos sin ADE mostraban con mayor frecuencia tubulitis moderada a severa (95%) que aquellos de los enfermos con ADE (50%) ⁽¹⁵⁾. Estudios publicados más recientemente por Colvin, confirman y amplían estas características histológicas que define RHA, en una comparativa de hallazgos morfológicos entre rechazo humoral y celular agudo: Neu en CPT 65% en los pacientes con C4d positivos vs un 9 % en C4d negativos, glomerulitis 55 % vs 4 %, NTA 75 % vs 9 %, NFA y glomerular 20 % vs 0 % y tubulitis 75 vs 100 %. Entre estos marcadores histológicos cabe destacar la necrosis fibrinoide, tanto glomerular como arterial, ya que su presencia es casi patognomónica, a pesar de su baja incidencia en la biopsia, y además, indica un malo pronóstico del RAH. Mauiyyediet.al, observan un 40 % de pérdidas del injerto en el primer año en los casos con Necrosis fibrinoide frente al 27 % en las biopsias sin necrosis Además observa una sensibilidad de los Neu en CPT de 76% y una especificidad de 86% y por otro lado, respecto a los Neu en glomérulos evidencia una sensibilidad de 47% y especificidad de 91%. ⁽⁵⁾.

Depósitos de la fracción C4d del complemento: en los últimos años se ha establecido un marcador histológico de rechazo humoral: el depósito tisular C4d. La fracción C4d del complemento es un producto de la degradación del factor C4 de la vía clásica de activación del complemento. En los últimos años, se ha establecido como marcador de RHA en los CPT. Es posible detectar C4d de forma constante en los glomérulos, a nivel mesangial sobre todo, pero también en la membrana basal y algunos vasos arteriolas de riñones normales, probablemente como vestigio de mecanismos fisiológicos de aclaramiento de inmunocomplejos. Estudios han demostrado su unión covalente a los tejidos ⁽¹⁸⁾. Utilizando técnicas de inmunohistoquímica (IMQ), el grupo de Feucht fue el primero en evidenciar un depósito importante de C4d en vasos intersticiales, especialmente en CPT de injertos con RA. Se desconoce por qué razón los CPT son la diana fundamental de los ADE ⁽¹⁸⁾.

Existen dos métodos disponibles para la detección de C4d en las biopsias renales, que pueden ser incluidos en la práctica clínica habitual. El método más extendido es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con tres pasos, en el se aplica un anticuerpo monoclonal de ratón anti-C4d sobre tejido congelado. También se pueden emplear técnicas de IMQ con anticuerpos policlonales sobre secciones de parafina, ofrece una tinción más débil y probablemente más sujeta al ojo del observador. Estudios realizados, para comparar ambos métodos de análisis del C4d, han demostrado que la técnica por IMQ es menos sensible que por IF. Estos resultados han llevado al grupo Banff a establecer un cuadro básico para la interpretación de los resultados de C4d con ambos métodos. La detección difusa (en cada capilar peritubular) o focal (en algunos capilares) de C4d podrían reflejar el curso dinámico de este tipo de depósitos. La

detección focal puede indicar un estado transicional, un proceso humoral en fase precoz que da lugar a una tinción difusa más adelante, la fase del lavado de una lesión humoral aguda previa o la activación de mecanismos humorales de baja intensidad “sin trascendencia clínica”. Algunos autores otorgan valor a la detección focal de C4d, si bien la detección difusa es el criterio diagnóstico más ampliamente aceptado. En la reunión de Banff, realizada en junio de 2003, se subrayó el hecho de que el depósito de C4d debe ser difuso, cualquiera sea la técnica empleada, para ser diagnóstico. En general, los estudios realizados en este campo encuentran una correlación positiva entre la presencia de C4d en los CPT y un peor pronóstico o función del injerto a medio plazo ⁽¹²⁾. Mauiyyediet.al, evidencio una sensibilidad de 95% y especificidad de 96% del C4d difuso en CPT⁽⁵⁾.

La presencia de C4d en CPT y ADE, sin histología de RHA, la inclusión de esta nueva categoría, se basa en estudios realizados en Biopsias de protocolo en los que observan C4d positivo en el 2 y 80% de los Trasplante ABO incompatibles sin evidencia de rechazo. Estos depósitos incidentales de C4d, según los expertos de Banff no presagian la presencia de RHA. Hass, concluye que esto puede ser un indicador de acomodación del injerto, al menos en los trasplantes ABO incompatibles ⁽⁵⁾.

Estudios recientes liderados fundamentalmente por el grupo Halloran han introducido la posibilidad de realizar estudios moleculares en el diagnóstico de RAH. En estudios de microensayos han identificado una serie de genes de actividad endotelial que se expresan en el RH y además predicen un mal pronóstico ⁽⁵⁾.

Bases para la terapéutica: los objetivos del tratamiento son los siguientes:

1. La extracción de ADE mediante Plasmaferesis (PF) o inmunoadsorción (IA).
2. La prevención de la resíntesis posterior de estos aloanticuerpos mediante la proliferación de células B:

- a. Alta dosis de Inmunoglobulina.
- b. Tacrolimus.
- c. Micofenolato Mofetilo.
- d. Rituximab.

Algunos estudios han demostrado que si se consigue revertir el daño rápido, la supervivencia del injerto a medio plazo es comparable a la de los pacientes que no sufren este tipo de rechazo. Los responsables directos de la lesión en el rechazo humoral son los ADE. Algunas técnicas de depuración, como la PF o la IA, se recomiendan habitualmente, con el objetivo de disminuir el título de anticuerpos ⁽¹⁵⁾.

PF: consiste en la eliminación de un volumen de plasma generalmente circulante y con él, todas aquellas moléculas de distinto peso molecular que forman parte de la composición del mismo y que por convección, pasan a través de los poros de una membrana semipermeable. El mismo volumen de plasma extraído se sustituye por una solución de albumina. La duración del proceso es de dos horas y media a tres horas. ⁽¹⁹⁾

M. Pascual y M. Crespo: en el MGH, valoraron un plan terapéutico consistente en PF combinada con Tac y MMF, a lo largo de un periodo de cuatro años; 10 de 232 receptores de TR, el 4,4% fueron diagnosticado de RHA refractario al tratamiento convencional y tratados entonces con dicho protocolo terapéutico como medida de rescate. La respuesta fue francamente satisfactoria ya que se obtuvo una remisión del

RA en 9/10 pacientes. La supervivencia de los pacientes e injertos durante un periodo medio de seguimiento de 3,5 años fue del 100% y del 80%, respectivamente y niveles de ADE y C4d se mantuvieron indetectables ⁽¹⁹⁾.

IA: Consiste en la absorción selectiva de ciertas inmunoglobulinas del plasma que al pasar a través de unas columnas con propiedades adsorptivas, quedan retenidas especialmente la IgG, lo que permite la reinfusión del resto del plasma al paciente (9).

Han sido numerosos los ensayos que se han llevado a cabo con el fin de comprobar la eficacia de la PF sobre el RHA ⁽¹⁹⁾.

R. Montgomery et.al: En el Johns Hopkins Hospital trataron desde 1994, a base de PF más Ig IV; 10 fueron diagnosticados de RAH (2,17%). El tratamiento consistía en una sesión de PF en días alternos seguida de una dosis de IgIV (100 mg/Kg) y se interrumpían ante la mejoría clínica y/o cuando la tasa de anticuerpos era indetectable. De los 10 pacientes, seis respondieron sin perder el injerto. Los resultados de la mayoría de estos trabajos se puede deducir que la combinación de PF y de IgIV junto con un tratamiento inmunosupresor básico con TAC, MMF es segura y altamente eficaz en el tratamiento del RHA.

Por este motivo, el tratamiento actual del RHA que propuso este grupo era basarse en el esquema de PF e IgIV. Se programan en días alternos un total de cinco sesiones de PF. Al finalizar cada sesión de PF, se administrara una dosis de Ig IV de 500 mg/Kg durante las primeras sesiones y a continuación 250 mg/Kg en las dos sesiones restantes. Si no se obtiene una respuesta satisfactoria al final de las cinco sesiones se recomienda volver a biopsiar o suspender dicha terapia ⁽¹⁹⁾.

Jordan, en 1998, publica sus resultados sobre una serie de 10 pacientes receptores de TR con rechazo agudo severo (cuatro de ellos con ADE a títulos altos), que son tratados con Ig IV, muestran buenos resultados con la mejoría del rechazo a los pocos días de iniciado el tratamiento ⁽²⁰⁾.

Diversos grupos han empleado dosis altas de inmunoglobulina intravenosa: 1 o 2 gr/ kg para tratar RHA con buenos resultados. Otros grupos emplean dosis bajas y lo hacen con combinación con sesiones de PF con el objeto de evitar el rebote en la síntesis de Ac. ⁽²⁰⁾.

El anticuerpo monoclonal quimérico antiCD20 (Rituximab), dirigido contra un antígeno presente en la mayoría de los linfocitos que se emplea en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin(LNH) de células B y de ciertas enfermedades autoinmunes. CD20, el antígeno de diferenciación restringido a los linfocitos B humanos, es una proteína hidrofóbica transmembrana. Se expresa en más del 90% de las células B del LNH, pero no se expresa ni en el estadio de la célula pro – B ni en la célula plasmática. La dosis que puede emplearse normalmente es de 375 mg/m². En teoría el Rituximab podría eliminar los ADE en el RAH, aunque esta hipótesis es prácticamente imposible de demostrar puesto que el tratamiento con Rituximab, siempre se acompaña con PF. Es una terapia disponible para los casos de refractariedad a las otras terapias ⁽²¹⁾.

La experiencia del HCB recoge los beneficios potenciales de este Ac en la resolución de RHA resistentes al tratamiento con PF con una mediana de 7 recambios. Entre 2002 y 2005, diagnosticaron 18 casos de RAH; 7 pacientes refractarios al tratamiento. Recibieron 2 - 4 dosis semanales de 375 mg/m² con resolución del episodio ⁽²¹⁾.

Variables

– Edad: al momento del episodio de rechazo.

–Sexo, masculino o femenino.

–Causa de ERC.

– PRA: (Panel de reactivación de antígenos): es un método que consiste, en hacer reaccionar sueros de probables receptores (lista de espera de trasplante), con linfocitos de un pool de donantes (que representan la población en general), con el objetivo de conocer el porcentaje con el cual un receptor hace reacción positiva (interacción Antígeno- Anticuerpo) con el pool de donantes. La información que se obtiene sirve para conocer el grado de sensibilización y se expresa como porcentaje, siendo el máximo 100. En términos generales mientras que mayor sea el PRA, mas sensibilizado se encuentra el paciente. Mayor de 10%, se considera alto riesgo inmunológico.

–Disfunción Aguda del injerto (DAI): Aumento de creatinina mayor o igual a 0,3mg/dl, en cualquier momento del post-trasplante.

–Rechazo Humoral Agudo: Para etiquetar un aumento de la creatinina de RHA se basa en los siguientes criterios: Evidencia serológica de ADE circulantes de novo o preformados. Evidencia morfológica de lesión aguda en el tejido renal: Se han descrito tres tipos histológicos de RAH: 1: Daño tubular agudo, necrosis tubular aguda (NTA), mínima inflamación, 2: inflamación (neu y/o mon) en CPT y/o glomerulares y/o trombosis capilar y 3: arterial, arteritis intimal, NFA, inflamación transmural en arterias.

Evidencia inmunopatológica: Presencia de C4d, en forma difusa (mayor del 50%) en CPT. Son necesarios los tres criterios para hacer un diagnóstico definitivo de RHA. Si existen criterios morfológicos indicativos y C4d positivo, pero falta la demostración de ADE debe informarse como sospechoso de RHA.

-Tiempo de isquemia fría: Período transcurrido en el almacenamiento en frío o perfusión automatizada; cuando se prolonga en exceso (mayor de 24h) se correlaciona con retraso en la función inicial del injerto e influye en su pronóstico a corto plazo, sobre todo si el donante es mayor de 50 años.

-Retrasplante: Trasplante renal que perdió su primer injerto y es sometido a un segundo trasplante renal.

- Embarazo: Factor de riesgo descrito para el desarrollo de RHA. Con el embarazo se desarrollan Ac. contra los distintos antígenos (Ag) fetales que pasan a través de la placenta. Algunos de estos antígenos son de origen paterno.

- Transfusiones previas: Factor de riesgo descrito para el desarrollo de RHA. En vista de la sensibilización ante Ag. leucocitarios de otro individuo.

- DGF: necesidad de diálisis en la primera semana del trasplante.

- Evolución con la terapéutica. Descenso de la creatinina, posterior al tratamiento instaurado.

- Sobrevida del injerto: definido como independencia de diálisis o pérdida de la función del injerto sin requerir diálisis.

- Sobrevida del paciente; asumiendo la muerte como evento final, ocurrida desde que realizó el episodio de RAH.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la frecuencia del RHA demostrado por biopsia, en pacientes trasplantados renales atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño en el periodo: enero 2007 - diciembre 2010.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia del RHA en pacientes trasplantados renales de enero 2007-diciembre 2010.
2. Describir los factores de riesgo asociados al desarrollo RAH: edad, sexo, enfermedad de base, duración de la terapia de reemplazo renal anterior, retrasplante, grado de sensibilización (PRA), embarazos, transfusiones previas, tiempo de isquemia.
3. Describir las características clínicas de RHA.
4. Relacionar los aspectos clínicos con los parámetros histológicos del RHA.
5. Determinar la sobrevida del injerto al año de seguimiento del RHA.

MÉTODOS

El presente trabajo estuvo enmarcado en la modalidad de investigación descriptiva, retrospectiva.

Población y muestra

La población objeto de esta investigación, estuvo constituida por la totalidad de 262 pacientes trasplantados renales en el periodo enero 2007- diciembre 2010, que fueron atendidos en el servicio de nefrología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.

La muestra fue de tipo no probabilística, intencional, ya que estuvo comprendida por la totalidad de los pacientes con diagnóstico de RHA por biopsia; 19 en total.

Criterios de inclusión

1. Mayores de 18 años de ambos sexos.
2. Pacientes con diagnóstico de RHA confirmado por biopsia.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con episodio de RA, sin biopsia.
2. Embarazadas.
3. VIH.
4. Menores de 18 años.
5. Glomerulopatía crónica del trasplante.
6. Glomerulopatía de novo o recurrente.

Procedimientos

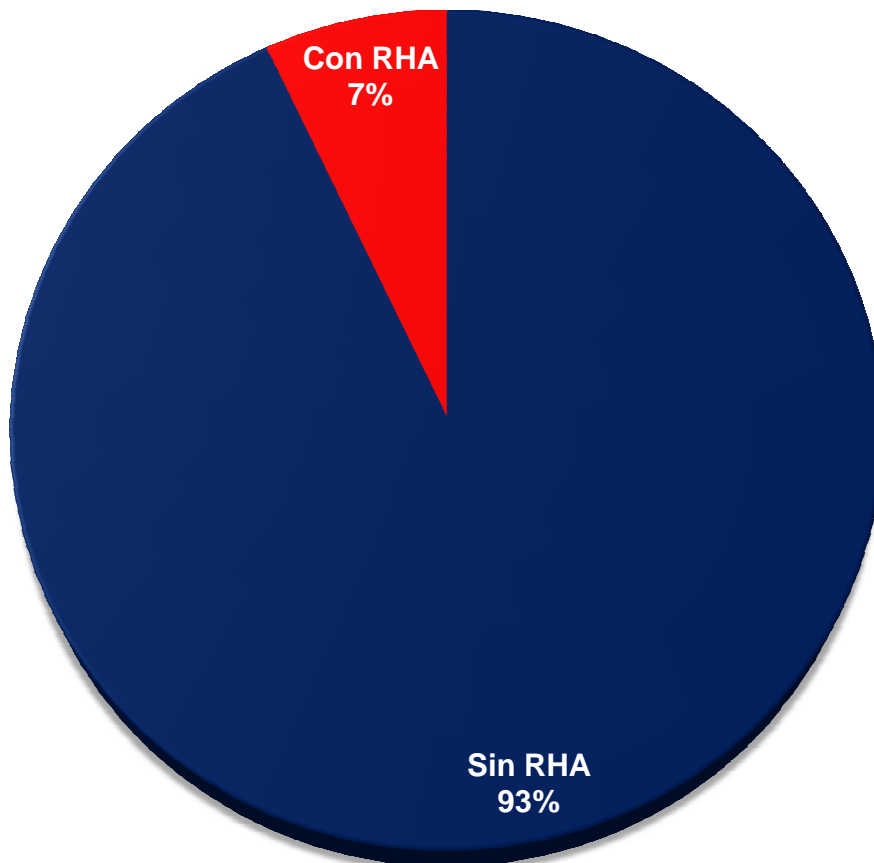
Se estudiaron de forma retrospectiva la totalidad de 19 pacientes trasplantados renales con diagnóstico por biopsia de RHA. Se revisaron las historias clínicas, los datos fueron recogidos en una ficha de recolección (ver anexos): edad, sexo, causa de ERC, tiempo de isquemia, tipo de donante, tiempo en terapia de reemplazo renal anterior, factores sensibilizantes previos: embarazo, transfusiones, retrasplante, PRA, presentación clínica: DGF, DAI, tiempo del rechazo, creatinina basal al momento del rechazo, posterior al tratamiento y al año, histología, tratamiento de inducción, de mantenimiento, conversión, tiempo de conversión, tratamiento del rechazo.

Tratamiento estadístico adecuado: Los datos fueron recogidos y procesados en el programa SPSS 10.0 para PC. Se realizó el análisis descriptivo. La presentación de resultados se realizó en tablas que reflejan las medidas de tendencia central, así como frecuencias y porcentajes. Para el estudio de la relación entre variables se estimó el coeficiente de correlación de Spearman para variables continuas, Prueba de ANOVA, para variación intra e intergrupala, análisis de sobrevida.

RESULTADOS

Grafico 1

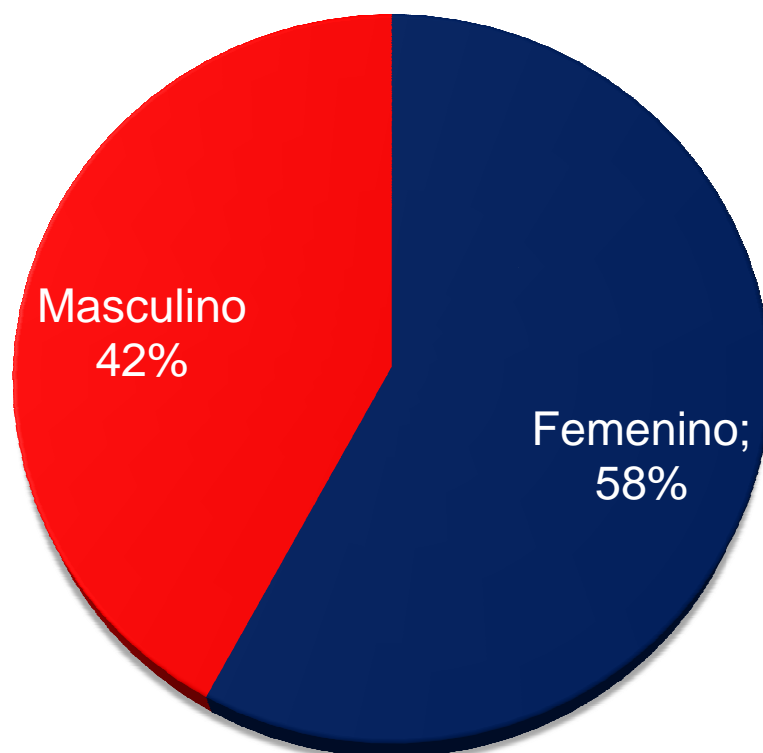
Rechazo Humoral Agudo en el HMPC enero 2007 - diciembre 2010.



De un total de 262 (100%) pacientes trasplantados renales en el periodo Enero 2007 - Diciembre 2010, 19 pacientes (7%) presentaron RHA.

Grafico 2

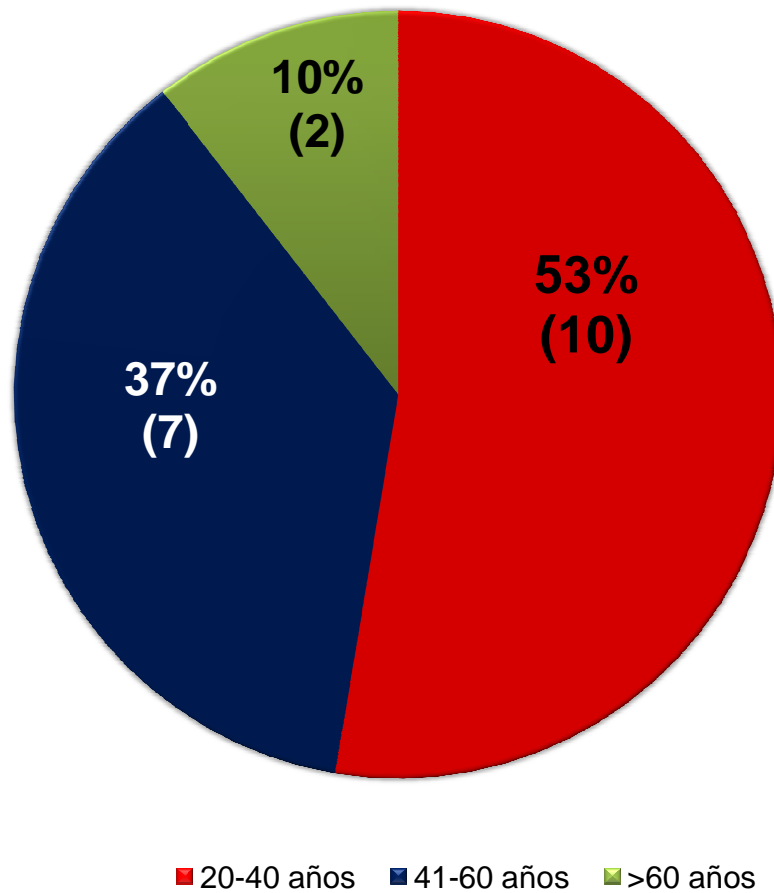
**Distribución de pacientes con diagnóstico de RHA según sexo
en el HMPC enero 2007 - diciembre 2010.**



De un total de 19 (7%) pacientes con RHA, hubo 11 (58%) pacientes de sexo femenino y 8 (42%) pacientes de sexo masculino.

Gráfico 3

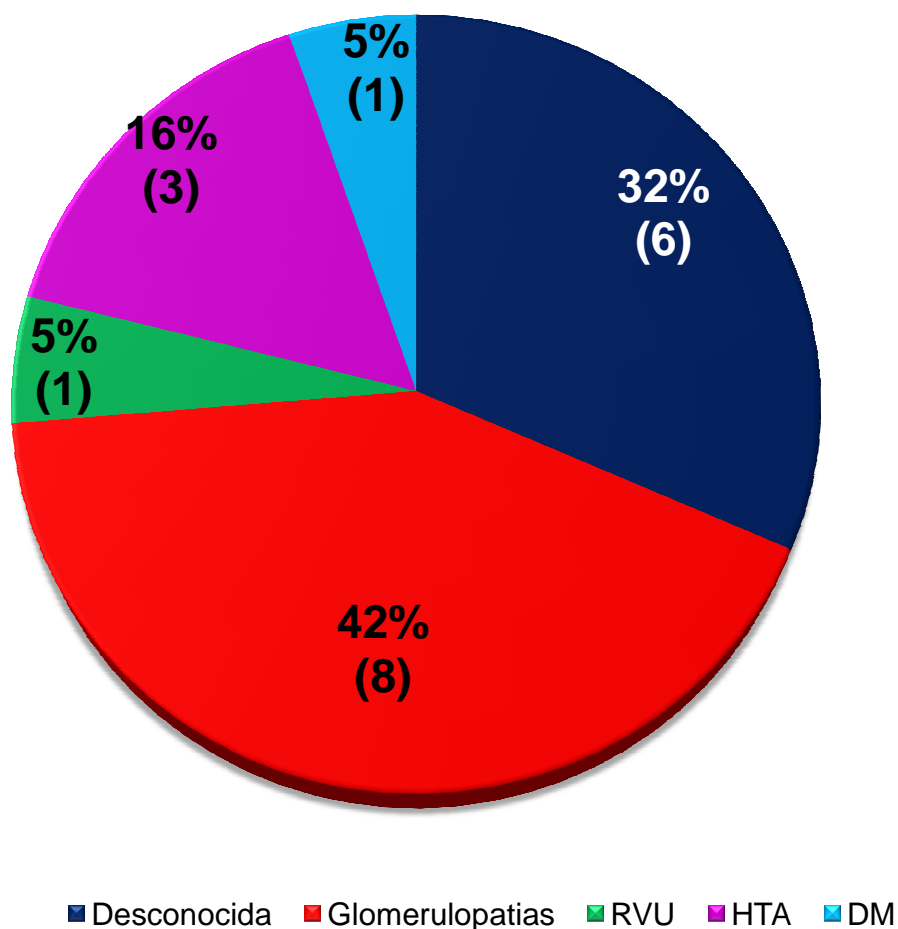
**Distribución de pacientes con diagnóstico de RHA según edad
en el HMPC enero 2007 – diciembre 2010.**



De un total de 19 (7%) pacientes con RHA, en relación a la edad predominó el grupo etario entre los 20 - 40 años con 10 (53%) pacientes, seguida del grupo etario 41 - 60 años con 7 (37%) pacientes y en tercer lugar para mayores de 60 años con 2 (10%) pacientes.

Gráfico 4

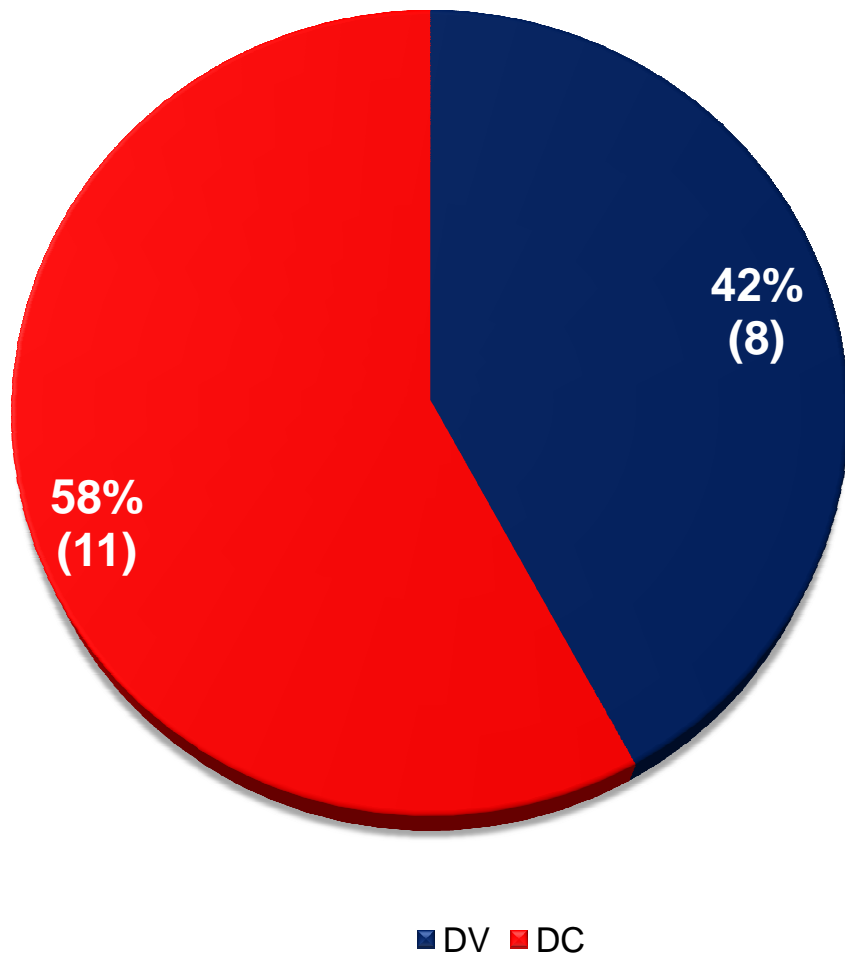
Distribución de pacientes con diagnóstico de RHA según enfermedad de base en el HMPC enero 2007 – diciembre 2010.



Del total de 19 (7%) pacientes con RHA, se concluyó que las causas de ERC fueron: Glomerulopatias 8 (42%) pacientes, de causa desconocida 6 (32%) pacientes, Hipertensión Arterial en 3 (16%) pacientes y 1 paciente Diabético y 1 paciente con Reflujo que representa el 5%.

Gráfico 5

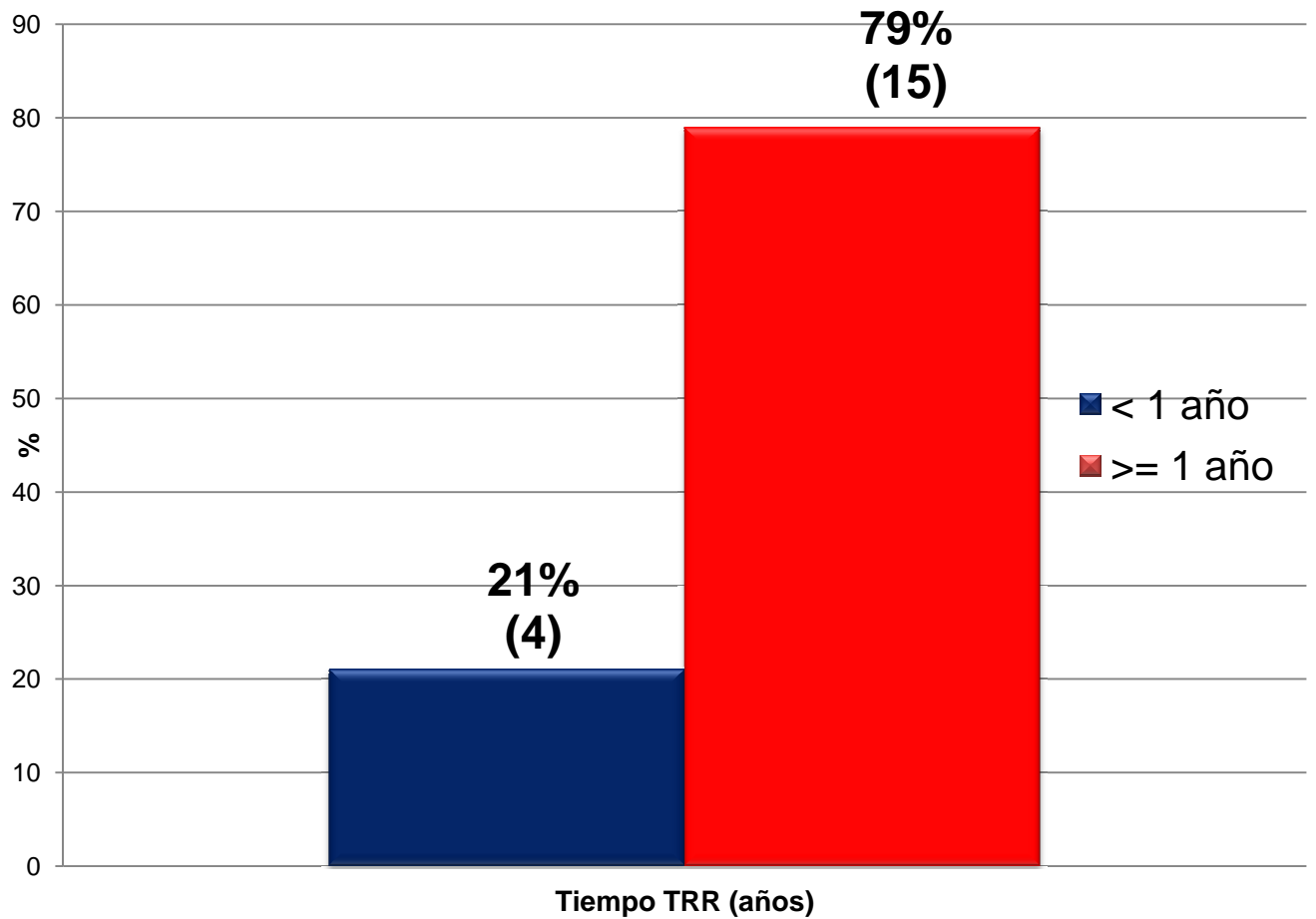
Distribución de pacientes con diagnóstico de RHA según tipo de donante en el en el HMPC enero 2007 – diciembre 2010.



Del total de 19 (7%) pacientes con RHA, 11 (58%) pacientes recibieron un injerto procedente de donante de cadáver y 8 (42%) pacientes lo recibieron de donante vivo.

Gráfico 6

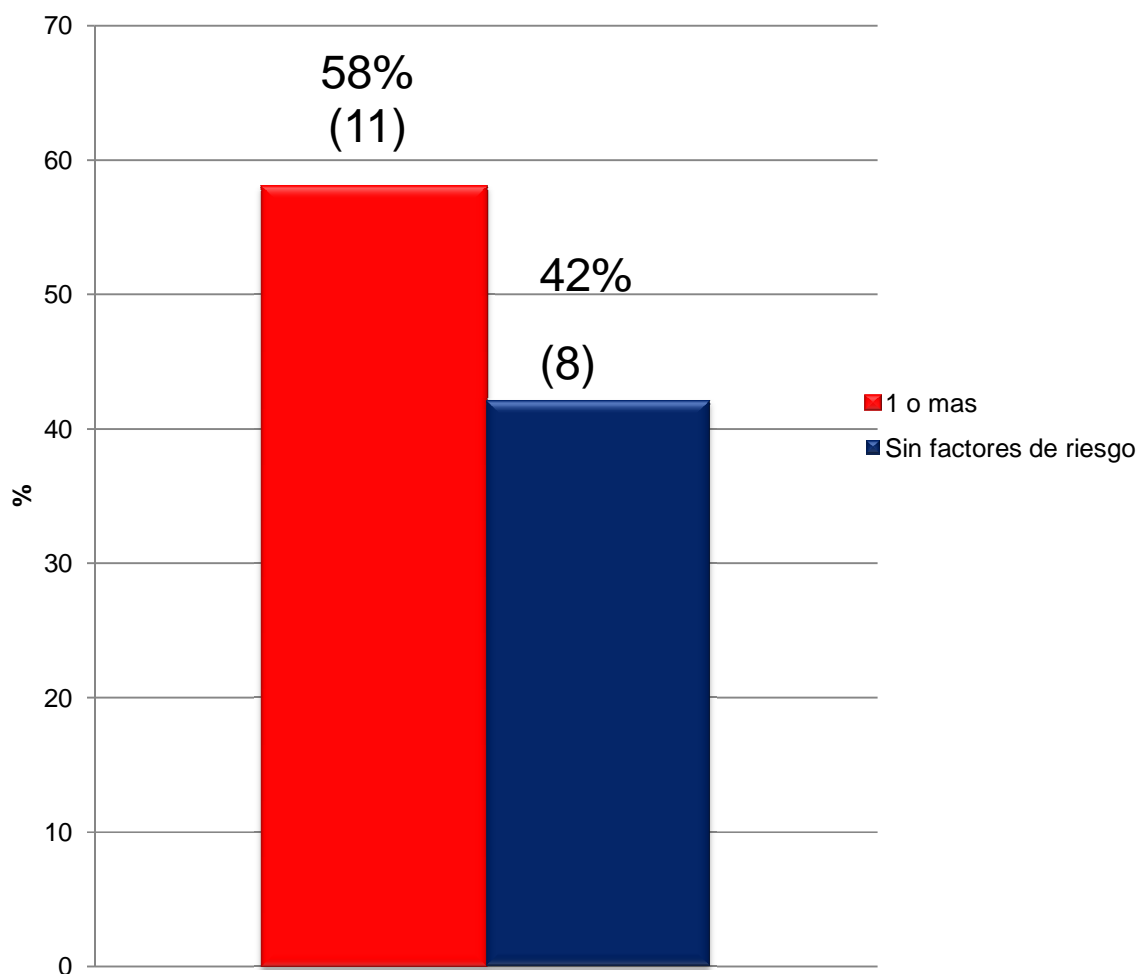
Distribución de los pacientes con diagnóstico de RHA según el tiempo de terapia de reemplazo renal (TRR).



Del total de 19 (7%) pacientes con RHA, 15 (79%) tenían más de un año en TRR y 4 (21%) tenían menos de un año en TRR.

Gráfico 7

Distribución de los pacientes con diagnóstico de RAH según el número de factores sensibilizantes.



Del total de pacientes 19 (7%) con RHA, un total de 11(58%) pacientes presentaban 1 o más factores de sensibilización pretrasplante, mientras que en 8 (42%) pacientes estaban ausentes.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de RHA según factores de sensibilización.

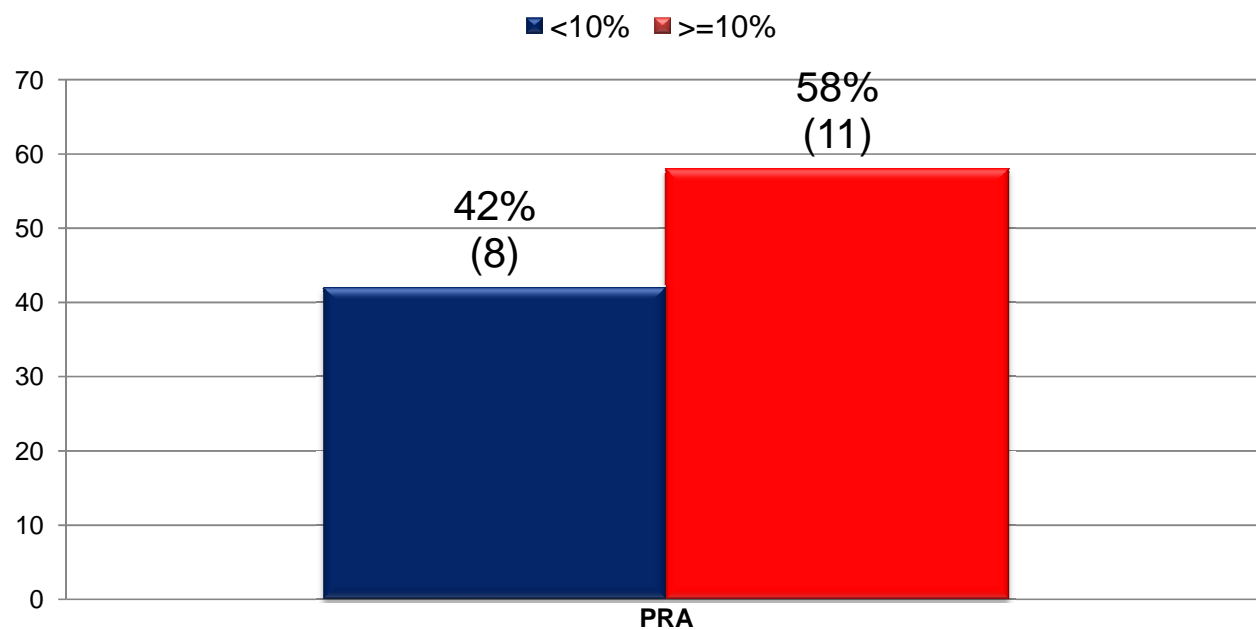
Factor sensibilizante	Femenino	Masculino
E	2	-
T	2	1
R	-	-
E/T	2	-
R/T	2	2

E: embarazo. T: transfusiones. R: Retrasplante. E/T: embarazo y transfusiones. R/T: retrasplante y transfusiones

Del total de 19 (7%) pacientes con RHA, en donde 11 (58%) pacientes tuvieron factores de sensibilización, de los cuales 8 (73%) pacientes fueron de sexo femenino; 6 recibieron transfusiones, 4 embarazos previos, 2 fueron retrasplantadas y 3 (27%) pacientes de sexo masculino 3 recibieron transfusiones y 2 recibieron un retrasplante. Como se evidencio hubo 6 pacientes que tenias mas de un factor de sensibilización.

Grafico 8

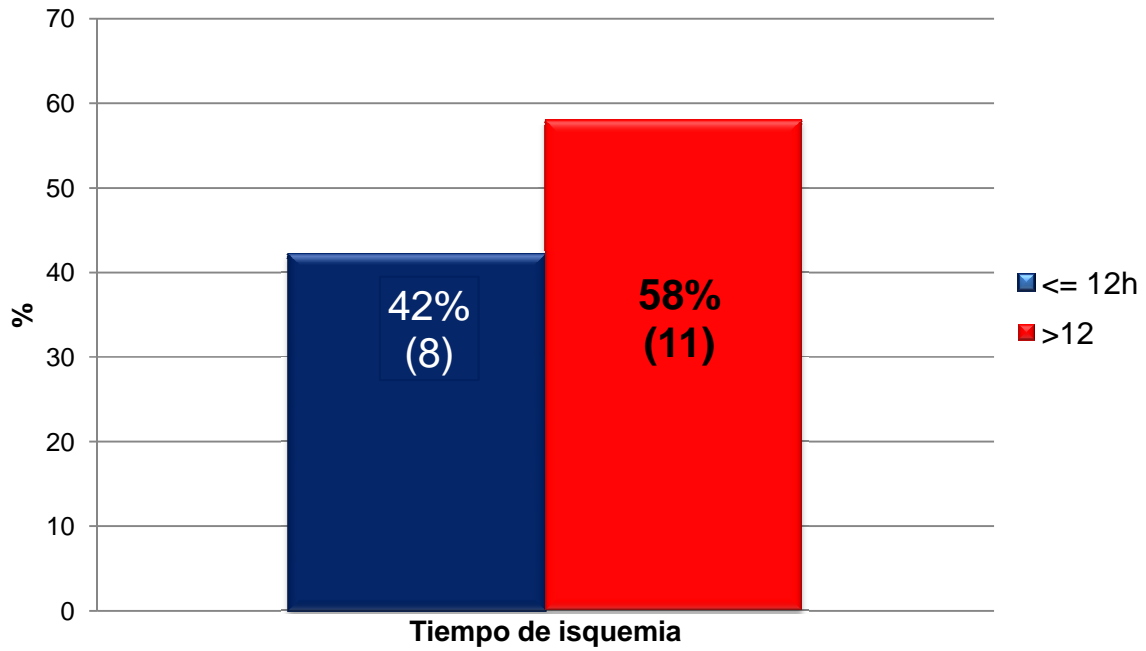
Distribución de los pacientes con diagnóstico de RHA según el PRA.



Del total de 19 (7%) pacientes con diagnóstico de RHA, un total de 11 (58%) tenían un PRA mayor al 10% y 8 (42%) un PRA menor de 10%.

Gráfico 9

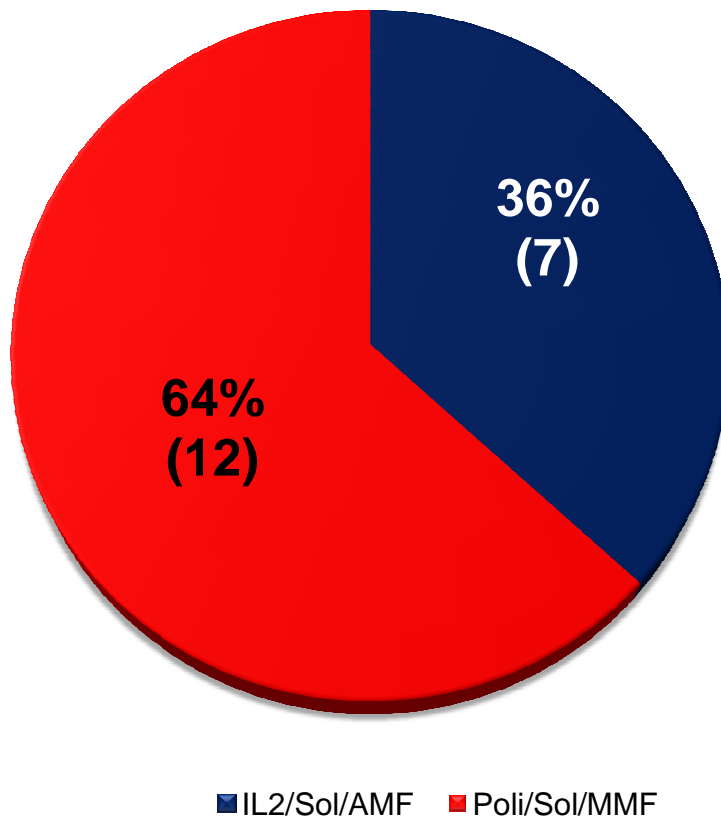
Distribución de los pacientes con diagnóstico de RHA según el tiempo de isquemia.



Del total de 19 (7%) pacientes con RAH 19, un total de 11 (58%) pacientes tuvo un tiempo de isquemia mayor a 12 horas y 8 (42%) menor de doce horas.

Gráfico 10

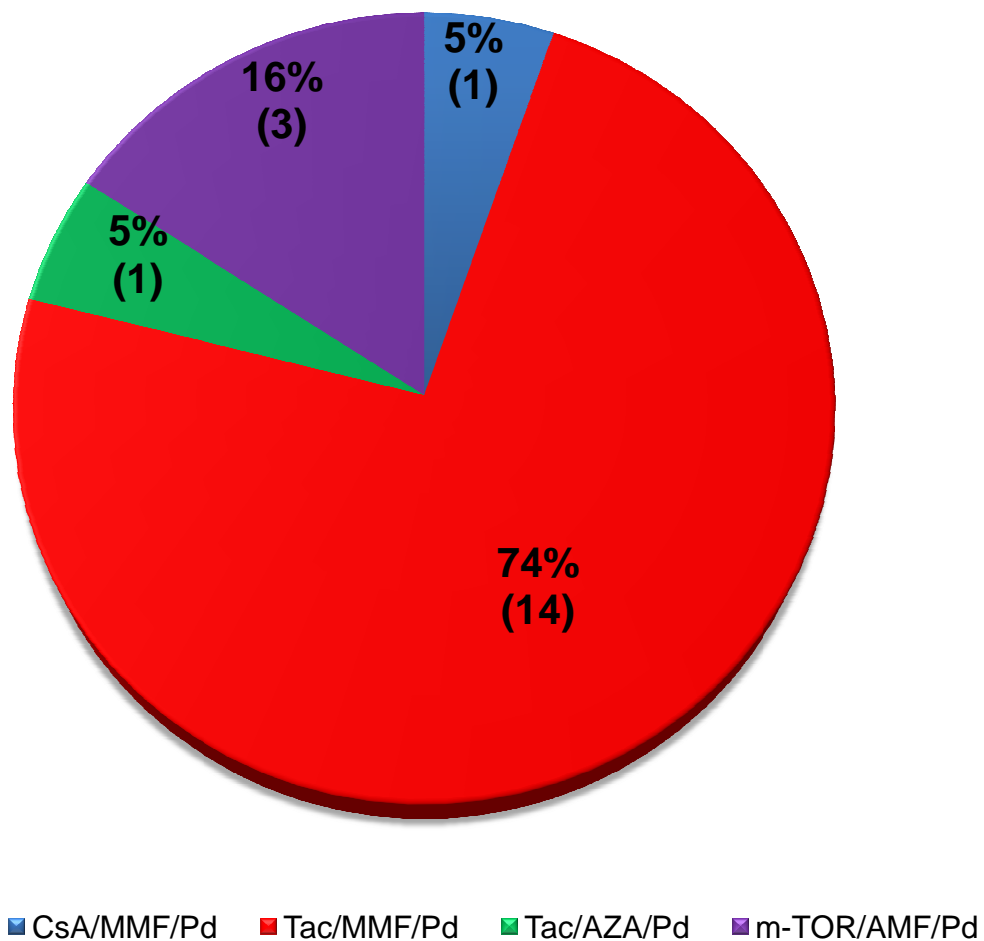
Distribución de pacientes con diagnóstico de RHA según tratamiento de inducción en el HMPC enero 2007 – diciembre 2010.



Del total de 19 (7%) pacientes con RHA , un total de 12 (64 %) pacientes recibió inducción con solumedrol, anticuerpos policlonales y micofenolato mientras que 7 (36%) pacientes recibieron solumedrol, anticuerpos monoclonales y micofenolato como tratamiento de inducción.

Gráfico 11

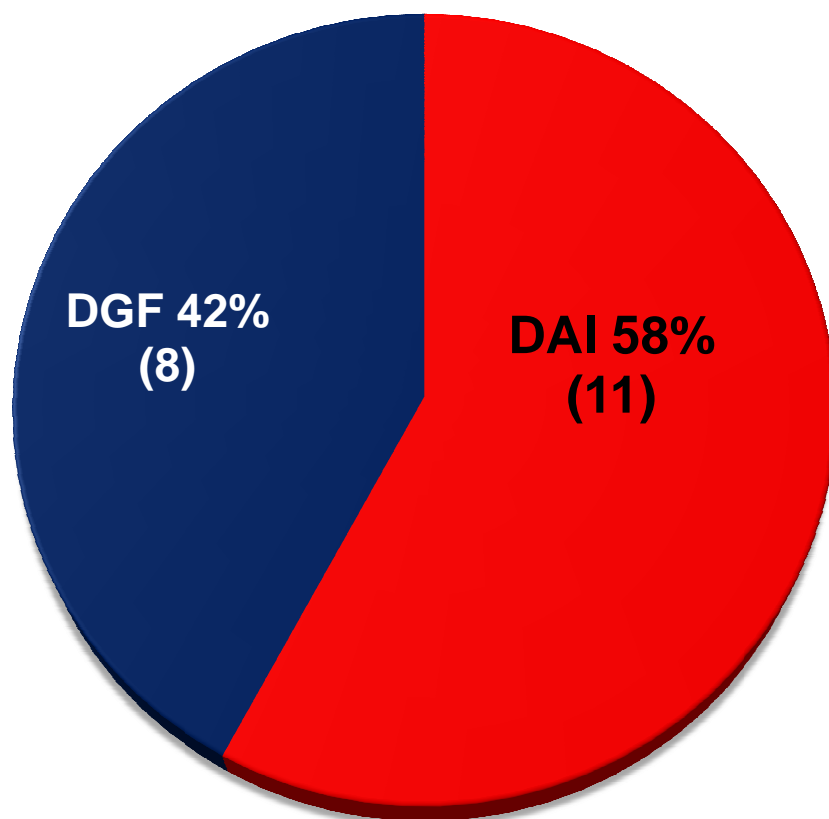
Distribución de pacientes con diagnóstico de RHA según tratamiento de mantenimiento en el HMPC enero 2007 – diciembre 2010.



Del total de 19 (75) pacientes con RHA, un total de 14 (74%) pacientes recibió terapia de mantenimiento con tacrolimus, micofenolato de mofetil y prednisona, 3 (16%) pacientes conversión pro activa a sirolimus, micofenolato y prednisona; y un 1 (5%) paciente se mantuvo con ciclosporina, micofenolato de mofetil y prednisona, así como tacrolimus, azathioprina y prednisona.

Gráfico 12

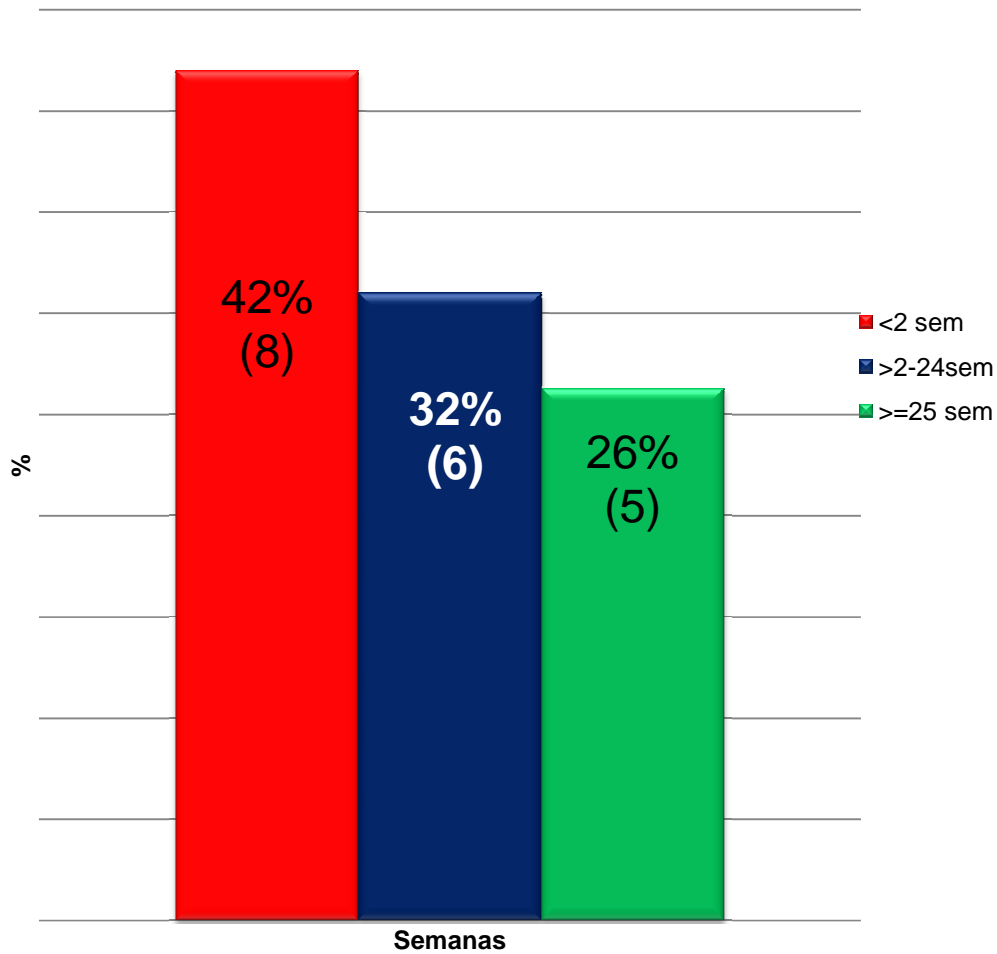
Distribución de los pacientes con diagnóstico de RHA según la presentación clínica.



Del total de 19 (7%) pacientes con RHA , 11 (58%) pacientes presentaron disfunción aguda del injerto y 8 (42%) pacientes se presento como función retardada del injerto.

Gráfico 13

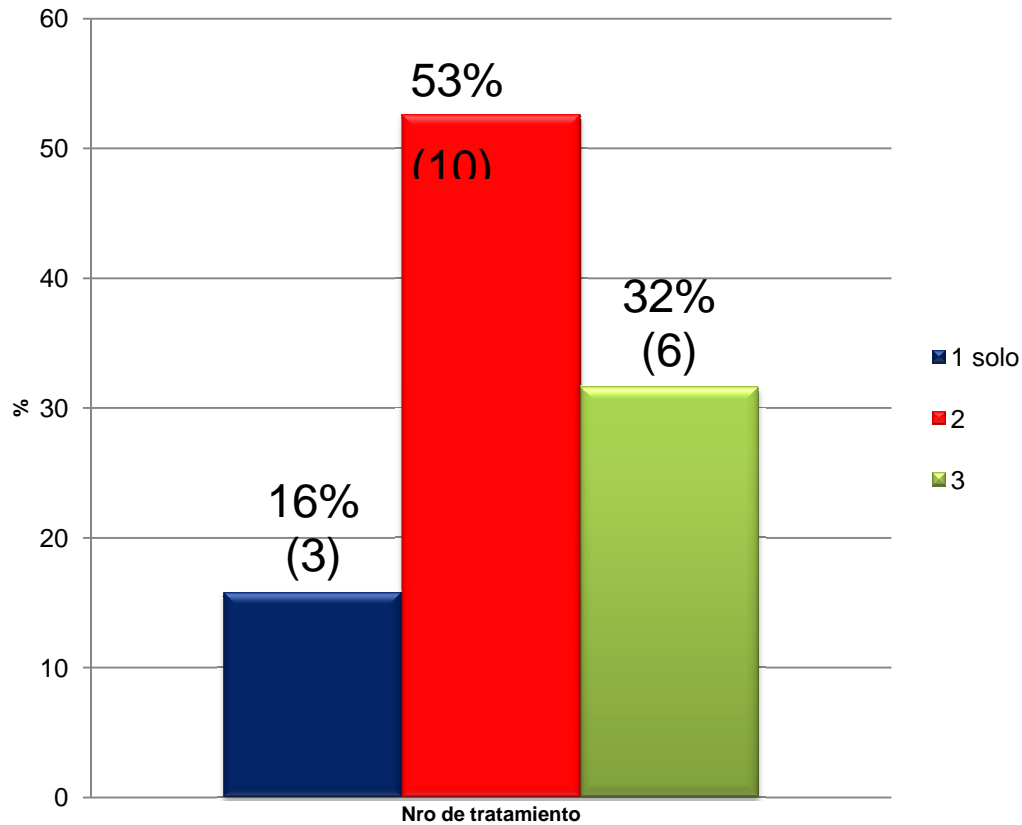
Distribución de los pacientes con diagnóstico de RHA según el tiempo de rechazo.



Del total de 19 (7%) de pacientes con RHA, el tiempo de presentación de rechazo en 8 (42%) pacientes fue antes de las 2 semanas, 6 (32%) pacientes entre la segunda y veinticuatro semana y 5 (26%) pacientes luego del sexto mes es decir la veinticinco semana del trasplante.

Gráfico 14

Distribución de los pacientes con diagnóstico de RHA según esquema de tratamiento recibido.



Del total de 19 (7%) pacientes con RHA, 10 (53%) pacientes recibieron solo dos esquemas del tratamiento, 6 (32%) pacientes recibieron los tres esquemas de tratamiento y 3 (16%) pacientes recibieron un solo esquema de tratamiento.

Tabla 2. Diagnostico, tratamiento y evolución de los casos de RHA

Tratamiento	n	Creatinina en rechazo	Creatinina posterior al tratamiento	Creatinina al año
IgIV	3	2,8±1,31	1,4±0,53	1,2±0,36
IgIV/PF	7	3,2±0,61	1,4±0,23	1,3±0,28
IgIV/PF/Rtx	6	3,5±1,72	1,4±0,40	1,0±0,27
IgIV/Rtx	1	2	1,6	1,3
PF/Rtx	2	3,5±0,71	1,8±0,35	1,8±0,28

Del total de 19 (7%) pacientes con RHA, con los diferentes esquemas de tratamiento aplicados se evidenció evolución satisfactoria en cuanto a descenso y mantenimiento de creatinina al año de seguimiento posterior a la presentación del rechazo.

Tabla 3. Tratamiento y evolución en los pacientes con RHA.

Pacientes	Tratamiento	Reversibilidad	% sobrevida	% sobrevida
		RHA	Receptor	Injerto
7	PF+IgIV	Si	100	100
6	PF/IgIV/Rtx	Si	100	100
3	IgIV	Si	100	100
1	IgIV/Rtx	Si	100	100
2	PF/Rtx	Si	100	100

Rtx: Rituximab

Ig IV: Inmunoglobulina intravenosa

PF: Plasmaferesis

Del total de 19 (7%) pacientes con RHA, todos presentaron reversibilidad del rechazo, con una sobrevida del injerto y del receptor de 100% al año posterior al rechazo.

Tabla 4. Clasificación Histológica de pacientes con RHA.

	C4d+ (n=19)
RAH ₁	-
RAH ₂	1
RAH ₃	1
RAH ₂ + RAC ₁	13
RAH ₃ + RAC ₁	1
RAH ₃ + RAC ₂	3

RHA: rechazo humoral agudo, RCA: rechazo celular agudo

De todos los pacientes con RHA 19 (7%) desde el punto de vista histológico 17 (89,47%) pacientes fueron rechazos mixtos , solo dos casos de Rechazo humoral puro, un caso tipo 2 y el otro tipo 3. No encontramos rechazo humoral agudo puro tipo 1 o NTA.

Tabla 5. Evolución clínica de los pacientes con Diagnostico de RHA.

	C4d+	
	No necrosis fibrinoide	Necrosis fibrinoide
N	14	5
Bx Cr (RA)	3,3 (1,4 +-6)	2,8 (1,4+-3)
Creat. post. tto.	1,5 (1+-2)	1,3 (1+-1.6)
12 mCr	1.2 (0,8+-2)	1,3 (0,8+-1,9)

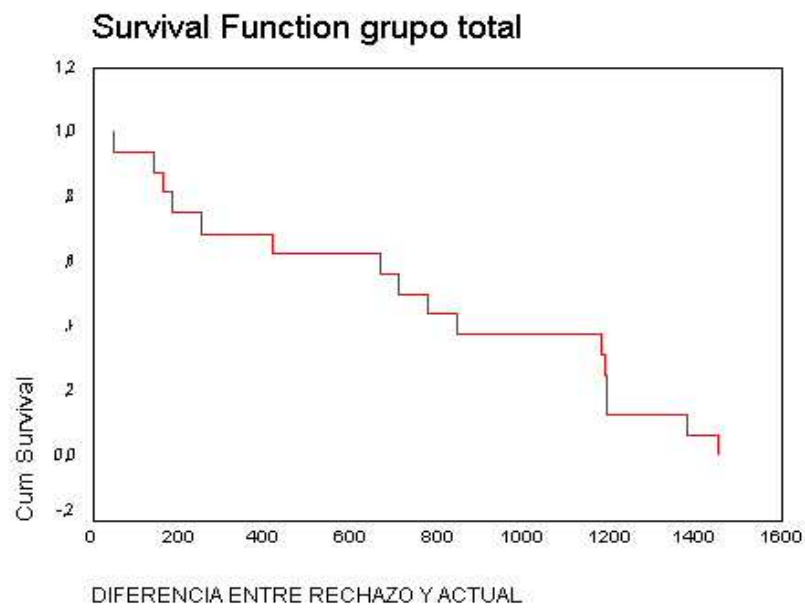
Desde el punto de vista histológico, la presencia de necrosis fibrinoide no fue de peor pronóstico en la evolución de la función renal de nuestros pacientes.

Tabla 6. Distribución de los pacientes con Diagnóstico de RHA según su clasificación histológica.

	C4d+ (n=19)
Neutrófilos CPT	13 (68,4%)
Neutrófilos glomerulares	13 (68,4%)
Trombos fibrina arterias	2 (10,5%)
Trombos de fibrina glomerular	2(10,5%)
Necrosis fibrinoide arterial	5 (26,3%)
Necrosis fibrinoide glomerular	2 (10,5%)
Endarteritis	3 (15,8%)
Tubulitis	17 (89,5%)
Injuria tubular aguda	17 (89,5%)
Inflamación intersticial	10 (52,6%)

Los hallazgos histológicos de la totalidad de los pacientes con RHA fueron: injuria tubular aguda y tubulitis (89,5%) y Neutrófilos en CPT y glomerulares (68,4%).

Gráfico 15



La sobrevida del injerto libre de eventos al año, fue del 70%.

DISCUSIÓN

En este estudio la incidencia de RHA fue de 7% en 19 pacientes para un total de 262 pacientes trasplantados en el periodo enero 2007 – diciembre 2010, similar a lo encontrado por Crespo M, (2001) en el HGM, quien encontró 18 casos de un total de 232 pacientes entre 1995 – 1996 ⁽¹²⁾. Por otro lado, Gómez, 2009. H. Portugal General de Santo Antonio, la incidencia fue del 3,7% ⁽²²⁾. En nuestro estudio, del total de 19 (7%) pacientes con RHA, en donde 11 (58%) pacientes tuvieron factores de sensibilización, de los cuales 8 (73%) pacientes fueron de sexo femenino; 6 recibieron transfusiones, 4 embarazos previos, 2 fueron retrasplantadas y 3 (27%) pacientes de sexo masculino: 3 recibieron transfusiones y 2 recibieron un retrasplante. Como se evidencio hubo 6 pacientes que tenias más de un factor de sensibilización.El 58% (11) tenían PRA mayor del 10, similar a los hallazgos por Crespo M. (2001) donde los factores de riesgo que describe fueron PRA elevados, retrasplante 7/18 ⁽¹²⁾. Vernet (2005), encontró 7 casos de RAH (1,8%), del 1999-2004, dentro de sus factores de riesgo, describe los trasplantes previos 6/7, y 4 pacientes tenían un PRA mayor al 50%⁽²³⁾.

Del total de pacientes, el 58% (11), presentaron DAI y el 42% (8) DGF, llama la atención que 5 (26%) pacientes el RHA fue tardío, se presento luego de las 25 semanas post-traspalnte, en contraposición a lo encontrado por Vernet ⁽²³⁾, 4 casos se presentaron como DGF y 3 como DAI. Por otro lado, Gómez (2009), 7 casos se presentaron como DGF y 5 como DAI, cabe destacar que uno de los casos se presento a los 36 meses del TR ⁽²²⁾.

De los 19 casos de RHA, en nuestro centro, 17 eran mixtos, solo dos eran RHA puros y de los mixtos 13 eran: RHA II + RAC 1. En contraposición al reporte de

Vernett, donde los siete casos de RHA, eran puros, de los cuales 1 era grado I, 4 grado II, y 2 grado III ⁽²³⁾. En el Massachusetts (2002), de la totalidad de 232 TR desde 1995 - 1999 , de un total de 67 casos de rechazos agudos, el 30% era RHA puro y 45% mixto ⁽²⁴⁾ y los hallazgos histológicos fueron: Neut en CPT en un 65% y glomerulares en un 55% , injuria tubular aguda en un 75%, en los rechazos C4d +, en nuestra muestra los hallazgos histológicos de la totalidad de los pacientes con RHA fueron: injuria tubular aguda y tubulitis (89,5%) y Neu en CPT y glomerulares (68,4%), cabe destacar, que la mayoría de los rechazos eran mixtos. Nosotros no encontramos diferencias de la evolución por lo menos a corto plazo entre un RAH 3 y el 2; en contraparte por lo encontrado por Mauiyedi, observó un 40% de pérdidas del injerto en el primer año en los casos con necrosis fibrinoide frente al 27% en las biopsias sin necrosis ⁽²⁴⁾.

Gómez, (2009) describe que en todos los casos (11) recibieron Ig IV, 10 recibieron PF, y solo 4 casos recibieron Rtx, estos últimos porque no respondieron a la terapia convencional⁽²²⁾, con una sobrevida del injerto del 71%. Vernett , de sus 7 casos, 4 recibieron Ig IV, los 7 casos recibieron PF y solo 1, que no respondió a la terapia, recibió Rtx. En esta serie, 2 perdieron el injerto, el resto mantenía creatinina entre 1,8 - 2,7 mg/dl y la sobrevida del injerto al año fue del 70% ⁽²³⁾. En nuestro caso 6 pacientes recibieron las Ig IV, PF, y Rtx. De este grupo los que recibieron Rtx, fue por refractariedad a la Ig IV y a la PF. Siete recibieron PF/IgIV, en este caso no fue necesario el uso de Rtx, 2 pacientes recibieron Ig IV y Rtx, en estos dos casos, no recibieron PF porque no estaba disponible en el país. Un paciente recibió PF y Rtx, en este caso, para ese momento no contábamos con Ig IV en el país, tres pacientes solo

recibieron Ig IV, presentando en todos los casos reversibilidad del rechazo, con sobrevida del paciente 100% y sobrevida del injerto 100% al año.

CONCLUSIONES

-Del total de 262 pacientes trasplantados, 19 (7%), presentaron RHA.

- Predomino en pacientes jóvenes (20-40años) con un 53% y en el género femenino (58%). Las causas de ERC fueron: las glomerulopatias (42%), luego causa desconocida con un 32% e HTA con un 16%. En el 79% de los casos el tiempo de la terapia de reemplazo renal fue mayor o igual a 1 año; el 58% recibió un injerto procedente de donante de cadáver. El 58% tenía un PRA mayor a 10%; el 58% de los pacientes tenían al menos un factor de sensibilización. La isquemia fría mayor de 12 horas estuvo presente en el 58% de los casos, el 64% recibió inducción con anticuerpos policlonales, micofenolato y esteroides y el 74% recibió terapia de mantenimiento con tacrolimus, micofenolato y prednisona

-En cuanto a la presentación clínica el 57% (11) presentaron DAI y el 42% (8) DGF. El 42% (8) de los casos de RHA se presentaron antes de las 2 semanas del post-trasplante, 31% entre las semana 2-25; y un 26% luego de las 25 semanas.

-Histológicamente, 17 (89%) fueron rechazos mixtos, C4d positivos. La presencia de necrosis fibrinoide no fue de peor pronóstico en la evolución de la función renal de nuestros pacientes. Los hallazgos histológicos de la totalidad de los pacientes con RHA fueron: injuria tubular aguda y tubulitis (89,5%) y Neutrofilos en CPT y glomerulares (68,4%).

-Del total de pacientes con RHA, el 53% (10) recibieron solo dos esquemas del protocolo de tratamiento. El 32% (6) recibieron los tres esquemas del protocolo.

-La totalidad de pacientes tratados, presentaron mejoría de la creatinina

- La sobrevida del injerto y del paciente al año fue del 100% .El rescate con PF, Ig IV, Rtx muestra una eficacia elevada en los casos de RHA.

- La sobrevida del injerto libre de eventos al año, fue del 70%.

RECOMENDACIONES

- Este trabajo destaca la importancia del C4d en el diagnóstico de RHA, aunque esto ya no está siendo un requisito sine qua non para el diagnóstico. Actualmente es la determinación de ADE, quienes marcan la pauta para el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes. Por tal razón se hace indispensable recomendar el monitoreo de ADE, los cuales aun no se realizan en el país, por su elevado costo.

- Dado el mal pronóstico, la terapia inmunosupresora de rescate debe ser agresiva. Por los resultados ya presentados, con evidencia en la literatura y en nuestro centro se indica Plasmaferesis, Inmunoglobulina y Rituximab con excelente evolución. Cabe destacar que, una vez pasado su efecto, los títulos de ADE se elevan nuevamente, lo cual sugiere que estos efectos son transitorios, como lo han señalado algunos estudios. Estos ADE pueden continuar causando daño crónico, lo que aun se está tratando de definir es si es necesaria inmunosupresión adicional a la de base, una vez que se ha tratado este tipo de rechazo, con el objeto de mantener los ADE en títulos bajos, y evitar de esta forma el daño a largo plazo.

- Se recomienda disminuir horas de isquemia.

-Se requiere crear conciencia en cuanto a la necesidad de evitar las transfusiones, a menos que sean estrictamente necesarias, para evitar sensibilizar a los pacientes con antígenos extraños.

-En caso de iniciarse el protocolo de minimización de la inmunosupresión, se sugiere una vigilancia muy de cerca, ya que estudios han demostrado, que en la medida que se empieza a reclinar la inmunosupresión, se ha observado un aumento de los

títulos de ADE, y posterior aumento de la Creatinina.

REFERENCIAS

1. Halloran, PF. The Significance of the anticlass I response.II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I- like antibody. Transplantation 1992; 53: 550-5.
2. Arias M. Rechazo agudo Humoral: lo viejo y lo nuevo . Rechazo. Hospital Universitario Marques de Valdecilla (Santander) 2004; 7-12
3. Pefaur, J. Inmunidad humoral y trasplante renal. Posibilidades terapéuticas. Rev. Med. Clin. Condes 2010 21(2) 239-247
4. Pascual M, Saidman S, Tolkoff-Rubin N, Williams WW, Mauiyyedi S, Ming Duan J, Farrell ML, Colvin RB, Cosimi AB, Delmonico FL. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. Transplantation 1998;66 (11):1460-1464.
5. Mosquera, JM, Vásquez E. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. Servicio de Anatomía patológica. Complejo Universitario de A. Coruña. Nefrología 2011;31(4):382-91
6. DeLeo Cervantes, C. Pruebas de histocompatibilidad. Revista de Investigación Clínica. Vol.57, numero 2, 2005.
7. Porter KA, Thomson WB, Owen K, Kenyon JR, Mowbray JF, Peart WS. Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplants. Br Med J 1963; 5358:639-45.

8. Starzl TE, Lerner RA, Dixon FJ, Groth CG, Brettschneider L, Terasaki PI. Shwartzman reaction after human renal homotransplantation. *N Engl J Med* 1968; 278:642-8.
9. Rechazo agudo humoral o rechazo agudo mediado por anticuerpos antiHLA post-trasplante renal. M. Cresp y col. 2006. SEN Nefrologíavolumen 26. Suplemento 7.2006
10. Williams GM, Hume DM: Hyperacute renal- homograft rejection in man. *N Engl J Med* 279(12): 611-18, 1968
11. Jeannet M, Pinn V W et al: Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N Engl J Med* 282:111, 1970
12. Crespo, M. Estudio de la respuesta inmune humoral post trasplante renal Rechazo agudo humoral. 2002. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona 2002
13. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmüller G, Land W, Albert E. Capillary deposition of C4d complement fragment and early graft loss. *Kidney Int* 1993; 43: 1333.
14. Collins AB, Scheneberger EE, Pascual, MA et al. Complement Activation in Acute Humoral Renal Allograft Rejection. Diagnostics Significance of C4d Deposits in Peritubular Capillaries. *J. Am Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2208-2214.
15. Crespo, M. Rechazo agudo humoral postrasplante renal: manifestaciones clínicas e histológicas y bases terapéuticas. Rechazo. Hospital Universitario Marques de Valdecilla (Santander) 2004; 31-54

16. Palomar, R. 2004. Respuesta humoral y rechazo crónico: y la glomerulopatía del trasplante. Rechazo. Hospital Universitario Marques de Valdecilla (Santander) 2004; 60
17. López Hoyos, M. Anticuerpos anti-HLA: Importancia patogénica y métodos de análisis en la práctica clínica. Rechazo. Hospital Universitario Marques de Valdecilla (Santander) 2004; 13-27
18. Feucht HE, Felber E, Gokel MJ, Hillebrand G, Nattermann U, Brockmeyer C, Held E, Riethmuller G, Land W, Albert E. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. ClinExpImmunol 1991, 86(3):464-70
19. Anaya F. Plasmaferesis en el tratamiento del RAH. Rechazo. Hospital Universitario Marques de Valdecilla (Santander) 2004; 67-85
20. Ruiz San Millan, JC. Inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis: efecto modulador en la respuesta alógena humoral. Rechazo. Hospital Universitario Marques de Valdecilla (Santander) 2004; 87-98
21. López Hoyos, M. Empleo del anticuerpo monoclonal antiCD20, rituximab, en el rechazo humoral del trasplante renal. Rechazo. Hospital Universitario Marques de Valdecilla (Santander) 2004; 99-111
22. Gómez, AM. Diagnostico y tratamiento de RAH. H. Genera de Santo Antonio, Porto, Portugal. Transplantation Proceedings, 2009
23. Leron, M. Vernet. Terapia con PF e Iglv para el RAH. Transplantation Proceedings 2005. España.

24. Maudyedi, 2002. Acute Humoral Rejection in Kidney Transplantation: II. Morphology, Immunopathology, and Pathologic Classification. Massachusetts Hospital Boston. *J Am Soc Nephrol* 13: 779-787, 2002
25. Rodriguez, C. Incidencia de Rechazo Agudo Humoral en la Clinica Santa Sofia. Caracas-Venezuela. 2010
26. Trpkov K, Campbell P, Pardezca F, Cockfield S, Solez K, Halloran PF. Pathologic Features of Acute Renal Allograft Rejection Associated with Donor-Specific Antibody. *Transplantation* 1996; 61: 1586-1592
27. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg* 1958, 148:343-357.
28. Lobo PI, Spencer CE, Stevenson WC, Pruett TL. Evidence demonstrating poor kidney graft survival when acute rejections are associated with IgG donor-specific lymphocytotoxin. *Transplantation* 1995; 59: 357-360.
29. Sumitran-Holgersson, S. HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 May; 16(5):897-904.
30. O'Malley KJ, Cook DJ, Roeske L, McCarthy JF, Klingman LL, Kapoor A, Hobart MG, Flechner SM, Modlin CS, Goldfarb DA, Novick AC. Acute rejection and the flow cytometry crossmatch. *Transplant Proc* 1999; 31: 1216.
31. Lederer SR, Schneeberger H, Albert E, Johnson JP, Gruber R, Land W, Burkhardt K, Hillebrand G, Feucht HE. Early renal graft dysfunction. The role of preformed antibodies to DR-typed lymphoblastoid cell lines. *Transplantation* 1996, 61(2):313

32. Emma L Lagaaij, Georgette F Cramer-Knijnenburg, Folkert J van Kemenade, Leendert A van Es, Jan A Bruijn, Johan H J M van Krieken. Endothelial cell chimerism after renal transplantation and vascular rejection. *Lancet* 2001; 357: 33-37
33. Feucht HE, Opelz G. The humoral immune response towards HLA class II determinants in renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 1464.
34. Onitsuka S, Yamaguchi Y, Tanabe K, Takahashi K, Toma H. Peritubular capillary deposition of C4d complement fragment in ABO-incompatible renal transplantation with humoral rejection. *Clin Transplant*. 1999,13 Sup 1:33-7.

- Función inmediata del injerto
- Función lenta del injerto
- Función retardada del injerto
- DAI la primera semana
- DAI luego de la primera semana-a la segunda semana
- DAI luego de la segunda semana hasta tres meses
- DAI luego de los tres meses. Al mes:

Terapéutica

Inmunoglobulina: dosis: ciclos: momento del tto. 1, 2, 3
 Plasmaferesis: numero de sesiones momento del tto. 1, 2, 3
 Rituximab: dosis momento del tto. 1, 2, 3
 Policlonales: Atgam
 Timoglobulina
 Prograf
 Mofetilmicofenolato
 Ac. Micofelónico

Reversión del rechazo: Si: No:

Valores séricos: basal: Rechazo: Post Tx: Al año:
 Creatinina:

