

Trasplante renal: complicaciones médicas

I. UBEDA ARANDA

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid

TRASPLANTE RENAL. COMPLICACIONES MEDICAS

INMEDIATAS

Riñón no funcionante

- Riñón no viable.
- Hipovolemia.
- Necrosis tubular aguda.
- Rechazo hiperagudo.
- Oclusión vascular.
- Ciclosporina A (CsA).

PRECOCES (hasta seis meses post-trasplante)

Del injerto: Inmunológicas

- Episodio de rechazo agudo.
- Glomerulonefritis recurrente.
- Glomerulonefritis «de novo».

No inmunológicas

- Del tracto urinario:
 - obstrucción de la vía
 - fístula urinaria.
- Linfocite.
- Vasculares:
 - estenosis arterial
 - trombosis arterial
 - trombosis venosa.
- Nefrotoxicidad por drogas: CsA, antiviral, antibióticos, etc.

Del receptor:

(la mayoría en cualquier momento post-trasplante)

- Infecciones.
- Complicaciones cardiovasculares, HTA, dislipemias.
- Neoplasias.
- Disfunción hepática.
- Diabetes mellitus.
- Depresión medular.
- Eritrocitosis.
- Osteonecrosis.

TARDIAS. RECHAZO CRONICO

El trasplante renal ha estado sometido a una continua evolución, en un intento de mejorar cada vez más la supervivencia del injerto, salvaguardando la del receptor. Ello ha condicionado la introducción de agentes inmunosupresores progresivamente más potentes y, como meta deseable, más selectivos. Todo esto, junto a una intensificación en la vigilancia del receptor, ha llevado a situar la supervivencia de este último en más del 95% en el primer año y la del injerto en alrededor de un 80%. Sin embargo, las complicaciones derivadas de las terapéuticas inmunosupresoras no han desaparecido y productos como la gammaglobulina antilinfocítica y la CsA están condicionando algunos cambios en el espectro habitual de los problemas postrasplante con los que estábamos habituados a enfrentarnos.

En el comienzo del capítulo se recogen las complicaciones médicas de cualquier orden que pueden desarrollarse tanto en el injerto como en el receptor. Pasaremos revisión a algunas de ellas, haciendo especial hincapié en las que en los últimos tiempos han cobrado mayor protagonismo, ya sea por ser nuevas en sí mismas, como en el caso de la toxicidad por CsA, o porque hayan surgido perspectivas más o menos novedosas a su alrededor.

RIÑÓN NO FUNCIONANTE

El problema más frecuente en el inmediato postrasplante es la ausencia de función en un injerto recién implantado. En el diagnóstico diferencial de las posibles causas nos encontramos con factores tan dispares como una necrosis tubular aguda, en principio reversible, o la presencia de un rechazo hiperagudo no atajable con nada. El tratamiento de algunas de las causas puede ser un grave perjuicio para otras e incluso un riesgo evidente para el receptor y es por ello por lo que debemos acercarnos lo más cuidadosamente posible al diagnóstico etiológico.

La función inmediata de un riñón trasplantado se ve influenciada por una serie de circunstancias que pueden actuar en el donante o posteriormente ya en el receptor. Tenemos que considerar, en primer lugar, que cada vez se va ampliando más la edad de los considerados donantes, con posible historia de hipertensión arterial, con un cierto grado de arteriosclerosis que, junto a períodos de isquemia premortem más o menos prolongados, añaden dificultades en la recuperación funcional del riñón tras su revascularización, con frecuente anuria inmediata y a veces con una capacidad funcional sólo parcial a largo plazo. A todo ello hay que añadir la nefrotoxicidad de una droga tan fundamental actualmente en el tratamiento inmunosupresor de base como es la CsA, a la que dedicaremos especial atención, y que parece manifestarse de forma más intensa

en estos riñones; por ello, tendemos a corregir otros factores que puedan aumentar más los riesgos, como son tiempos de isquemia caliente, tiempos quirúrgicos o de «isquemia templada» y la isquemia fría.

El manejo premortem del donante sigue siendo fundamental, con un control estricto de la volemia, incluido el acto quirúrgico de la extracción, evidentemente más complicada desde la difusión de las extracciones multiorgánicas.

Ya en el receptor, una vez garantizada la volemia con un control de presión venosa central, la falta de función renal en la mayoría de los casos se debe a *necrosis tubular aguda* que con frecuencia se presenta en forma de anuria tras unas horas con diuresis. Obligadamente se plantea el diagnóstico diferencial con la oclusión vascular y con la presencia de un rechazo hiperagudo o agudo precoz. Para ello disponemos de técnicas tan poco agresivas como son la ecografía con Doppler, que nos puede dar información sobre la vascularización a nivel de arteria y vena renales, así como medir las resistencias en vasos más periféricos, incrementadas en presencia de un rechazo. En pasos sucesivos encontramos la utilización de isótopos para valorar la perfusión renal y la angiografía digital. Si la situación es sólo de oliguria, el hallazgo de un patrón urinario con Na alto y baja concentración de creatinina, es indicativo de necrosis tubular aguda. La biopsia renal, de amplia difusión gracias a la utilización de la ecografía que permite una localización precisa del punto de punción con gran disminución de riesgos, es la que nos dará el diagnóstico definitivo de rechazo (Fig. 1).

El *rechazo hiperagudo* condiciona la destrucción del riñón en un espacio de tiempo corto, desde minutos a horas y es atribuible a la presencia de anticuerpos preformados ya sea contra antígenos del HLA o de las células endoteliales. El riñón adquiere un color azulado y una consistencia blanda a veces visible en el mismo acto quirúrgico del trasplante. La histología muestra trombosis en las luces vasculares con necrosis de las paredes arteriales y presencia de polimorfonucleares que invaden todas las estructuras, con escasos linfocitos. La traducción en la arteriografía de dichas lesiones vasculares sería la imagen descrita como «árbol de invierno», con nula irrigación de las zonas periféricas corticales del riñón. No existe ningún tratamiento útil.

En el espacio de tiempo que va desde los primeros días hasta los primeros meses es cuando con mayor frecuencia surgen las complicaciones médicas enumeradas en el cuadro inicial bajo el epígrafe de precoces, pero todas ellas pueden aparecer posteriormente en cualquier momento de la evolución del trasplante renal a más largo plazo.

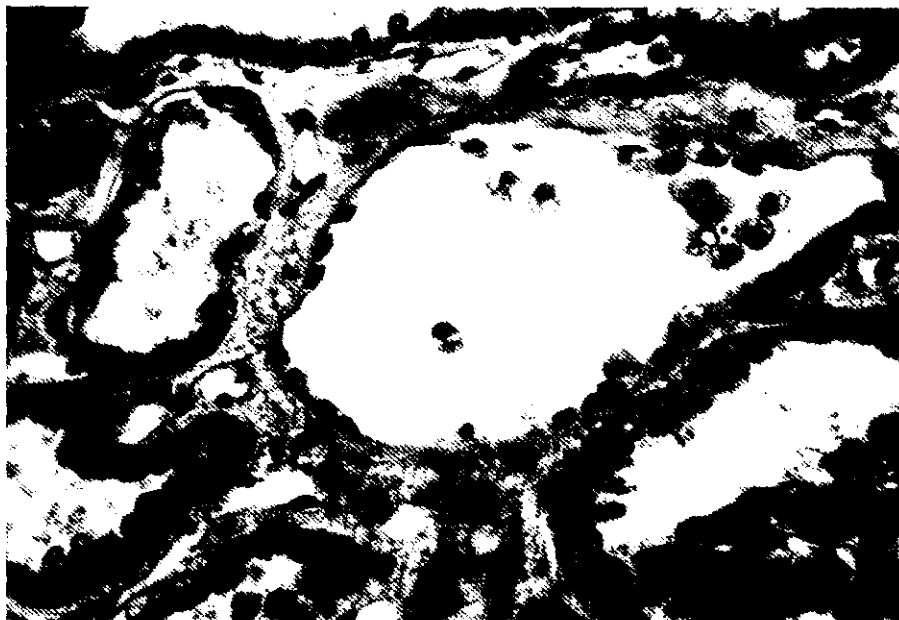


Figura 1.—Necrosis tubular aguda en el inmediato postrasplante. Células tubulares aplanadas, en algunas zonas desprendidas y en otras con núcleos muy prominentes.

RECHAZO AGUDO

El rechazo agudo del injerto sigue siendo un problema en el seguimiento del trasplante renal, a pesar de los potentes inmunosupresores que actualmente se utilizan. Los nuevos fármacos, especialmente la CsA, han modificado la clínica clásica del rechazo agudo, que puede presentarse con una elevación de la creatinina sérica sin más, difícilmente diferenciable a nivel clínico de un efecto tóxico del propio fármaco inmunosupresor. Posteriormente nos referiremos a la nefrotoxicidad de la CsA, que ni siquiera tiene un patrón histológico característico, fácilmente diferenciable del rechazo agudo. No cabe duda que las combinaciones terapéuticas actuales que incluyen globulina policlonal antilinfocítica han disminuido la incidencia de rechazo en el primer mes del postrasplante. Lo mismo ocurre con el uso de OKT3, anticuerpo monoclonal contra linfocitos T maduros en sangre periférica, aunque parece que en el caso de este fármaco, su efecto profiláctico desaparece en cuanto se suspende su utilización, con una incidencia posterior similar a la que se da entre trasplantados sin usar OKT3¹. La CsA, incorporada en la casi totalidad de las pautas inmunosupresoras actuales, es la clave para la prevención del rechazo agudo, precoz o tardío; por la

problemática de su toxicidad, muchos grupos evitan su uso en los casos de anuria postrasplante, puesto que está demostrado que retrasa la recuperación de la función renal, sustituyéndola en ese período por los anticuerpos antilinfocíticos mono o policlonales ya mencionados.

El diagnóstico de rechazo agudo se plantea ante una elevación de la cifra de creatinina sérica con descenso del filtrado glomerular. En la composición de la orina, que no siempre disminuye en su volumen, aparece inicialmente un patrón isquémico con descenso del Na urinario y alta concentración de creatinina; posteriormente, la disminución del flujo sanguíneo renal induce lesiones tubulares que se manifiestan por un incremento del Na en orina y descenso en la excreción de creatinina. Con frecuencia aparece o aumenta una proteinuria ya existente previamente. Señalar que en presencia de tratamiento con CsA, fármaco que puede producir un patrón isquémico similar al del rechazo agudo, el diagnóstico clínico puede ser más difícil.

Diversas técnicas nos pueden permitir llegar al diagnóstico. Algunos grupos han definido la utilidad de los isótopos, aunque para otros sólo sirven para la detección de presencia de flujo arterial, para lo cual el Doppler asociado a la ecografía es igual de útil o incluso más eficaz. En la imagen de ultrasonidos del injerto se pueden ver signos de edema y la medición de las resistencias vasculares periféricas contribuirán al diagnóstico de rechazo. Otro método utilizado ha sido la monitoración inmunológica, con medición seriada de respuesta humoral y/o celular y de células linfocitarias en sangre periférica; la ausencia de linfocitos T3+ es un fuerte argumento en contra del rechazo agudo.

El método diagnóstico más definitivo es el estudio anatomopatológico o citológico del injerto. La biopsia aspiración con aguja fina, introducida en 1981², permite estudiar las subpoblaciones de células infiltrantes, siendo poco traumática y repetible fácilmente. Sin embargo, no da información sobre cambios estructurales, precisa de un citólogo experto y no aporta datos para un posible pronóstico, por lo que no ha conseguido una difusión masiva, siendo mucho más utilizada la biopsia por punción percutánea con aguja fina, repetible también y con mínimos riesgos bajo control ecográfico. El estudio histológico muestra la presencia de edema intersticial, infiltración por células redondas pequeñas, sobre todo a nivel perivascular, representantes de una comunidad celular que incluye linfocitos activados en su gran mayoría, pero también linfoblastos, monocitos, plasmablastos y macrófagos. De forma casi constante encontramos lesiones vasculares a nivel del endotelio, con hiperplasia, necrosis fibrinoide o zonas de necrosis en la capa muscular con posibles roturas focales de la lámina elástica interna y necrosis fibrinoide de la media. Si el daño vascular es muy severo, aparecen microtrombos. Sin duda, son estas lesiones a nivel de los vasos las que

van a marcar el grado de reversibilidad del rechazo agudo. Cuando aparecen lesiones glomerulares y tubulares, son consecuencia del daño isquémico secundario al problema vascular. La inmunofluorescencia aporta poca ayuda, puesto que la presencia de IgG, IgM y C3 en los glomérulos y/o en arteriolas y otros vasos aparece hasta en un 27% de las biopsias realizadas fuera de un episodio de rechazo agudo, porcentaje que se incrementa hasta un 50% en los casos de rechazo agudo³.

En cuanto al tratamiento, señalar en primer lugar que cuanto más precoz más posibilidades de éxito reúne. Los esteroides como agente antiinflamatorio actuando sobre los infiltrados celulares del intersticio siguen siendo la primera arma, en general sin grandes problemas secundarios a su uso. Inhiben la liberación de IL-1 por los monocitos, bloqueando la producción de IL-2 por parte de las células T activadas, impidiendo así su proliferación. Sin embargo, tienen escasa acción sobre las lesiones vasculares, sobre las que también se estrellan los otros inmunosupresores, por lo que cada episodio de rechazo puede dejar una cierta secuela progresiva que con la repetición de nuevos episodios agudos acabe abocando en un rechazo crónico. Se administra generalmente metil-prednisolona a dosis altas y en forma de bolus durante tres días. En caso de ausencia de respuesta a este tratamiento, se introducen anticuerpos antilinfocíticos, ya sea gammaglobulina antilinfocítica policlonal durante diez días u OKT3.

Distintos autores utilizan distintos protocolos, y así, algunos usan los anticuerpos antilinfocíticos como primera medida contra el rechazo agudo. No parecen existir grandes diferencias entre la gammaglobulina antilinfocítica policlonal y el OKT3, aunque el grupo del Hospital Necker de París concluye que en su experiencia el OKT3 es más eficaz como profilaxis que como terapéutica del rechazo agudo⁴. Añadir además que el OKT3 puede desencadenar la formación de anticuerpos específicos antiOKT3, que lo inutilizan como tratamiento en posteriores rechazos.

RECIDIVA DE GLOMERULONEFRITIS

La recurrencia de la glomerulonefritis (GN) que condicionó la pérdida de la función renal se da hasta en un 34% de los enfermos glomerulares trasplantados, en distintos momentos postrasplante y con diferentes consecuencias sobre la función renal. Sin ninguna duda, es la hialinosis segmentaria y focal la más preocupante, en la que hasta un 30% de casos vuelven a presentar la misma lesión en un tiempo postrasplante que suele relacionarse con el tiempo de evolución de la enfermedad antes de la insuficiencia renal terminal, es decir, si el curso hacia la pérdida de la función renal total fue rápido, la recidiva tiende a ser más precoz,

habiéndose descrito casos de síndrome nefrótico por esta lesión desde horas después del trasplante. El porcentaje de reaparición de esta glomerulonefritis en sucesivos trasplantes tras una primera recidiva alcanza el 75%.

La GN rápidamente progresiva secundaria a anticuerpos antimembrana basal glomerular ocupa un segundo lugar en trascendencia y de hecho, todo paciente que ha sufrido este tipo de lesión glomerular es monitorizado en la determinación serológica de anticuerpos antimembrana basal circulantes; tras seis-doce meses sin su detección, al enfermo se le considera trasplantable. Este criterio no es definitivo, existiendo excepciones en los dos sentidos: casos con anticuerpos circulantes que no recidivan en el injerto y otros sin ellos que sí lo hacen.

En la GN membranoproliferativa con depósitos densos la recidiva es casi constante, pero no suele condicionar la pérdida del injerto, lo mismo ocurre con la nefropatía IgA. En general, se puede decir que ningún tipo de GN comporta una contraindicación definitiva para el trasplante renal.

GLOMERULONEFRITIS «DE NOVO»

Es una forma de membranosa que aparece en alrededor de un 2% de los enfermos trasplantados sin GN membranosa como enfermedad de base y existe controversia en cuanto a la evolución funcional del injerto que lo padece, puesto que para unos autores no modifica el pronóstico⁵, mientras que otros le atribuyen fallos del injerto.

CICLOSPORINA

Desde que en los años 1982-83 aparecieron los primeros estudios multicéntricos en Europa y Canadá^{6, 7}, la CsA ha sido introducida como inmunosupresor básico en la práctica totalidad de los equipos de trasplante. Sin lugar a dudas, su incorporación ha determinado una mejoría en la supervivencia de injertos y de receptores al mismo tiempo que ha modificado el tipo de complicaciones asociadas al trasplante renal, sin olvidar el problema de su toxicidad. Carece totalmente de efecto sobre la mieloproliferación y su acción, altamente selectiva y de ahí su importancia, se desarrolla sobre las células T helper, inhibiendo la producción de una serie de transmisores inmunológicos, como son la IL-1 y la IL-2, quedando bloqueada la comunicación célula-célula y la liberación de linfoquinas, con la consiguiente limitación de la respuesta inflamatoria.

Después de múltiples ensayos en animales, en los que su toxicidad sólo se ponía de manifiesto cuando se utilizaba a dosis muy superiores a las inmunosupresoras, su introducción en la práctica clínica provocó gran sorpresa al detectarse a dosis terapéuticas una alta toxicidad renal en el ser humano, en donde claramente produce un aumento en la incidencia de injerto no funcionante en el inmediato postrasplante y una disminución del filtrado glomerular en los que se consigue diuresis inmediata. Además, las lesiones histológicas localizadas en el epitelio tubular, condicionan acidosis metabólica con hiperpotasemia y señalemos que hay diversos casos de trasplante de médula ósea y cardíacos que por nefrotoxicidad por CsA han debido ser incluidos en programa de diálisis⁸.

La nefrotoxicidad de la CsA tiene un origen multifactorial, estando definidos tres mecanismos fisiopatogénicos claros. En primer lugar, produce una vasoconstricción a nivel de los vasos intrarrenales, mediada por aumento en la síntesis de tromboxano, con disminución de prostaglandinas vasodilatadoras y activación del sistema renina-angiotensina. Como segundo factor, y en parte mediado por el aumento de tromboxano se produciría una activación plaquetaria con agregación, formación de microtrombos y depósito de fibrina en arteriolas y capilares glomerulares. Además, la CsA altera directamente la actividad mitocondrial en las células tubulares (efecto tóxico directo).

A nivel histológico, muchas veces los hallazgos son indistinguibles de lo que se ve en el rechazo agudo o en una necrosis tubular. Sabiendo, pues, la inespecificidad de las lesiones, se describen tres tipos: 1.º necrosis tubular aguda similar a la secundaria a cualquier otra causa, con la aparición de mitocondrias gigantes y vacuolización en las células tubulares proximales como datos más típicos. A veces se aprecia un cierto grado de vasculitis y una leve nefritis intersticial con algo de edema y presencia de linfocitos que normalmente se mantienen dentro de los capilares que rodean los túbulos sin pasar al intersticio, como ocurre en el rechazo agudo. En un intento de diferenciar la toxicidad por CsA del rechazo agudo, se han realizado análisis fenotípicos de las células con marcadores de superficie, con un aumento en la producción OKT8/OKT4 en el rechazo agudo, pero sin que distintos autores hayan conseguido definir patrones fijos. 2.º Lesiones vasculares que pueden remedar una microangiopatía trombótica y que pueden verse igualmente en un rechazo vascular intenso. Se ha descrito otra lesión vascular con depósito de material hialino en la capa media y subintimal de arteriolas y pequeñas arterias, formando masas nodulares. 3.º A nivel del intersticio puede aparecer una fibrosis intersticial con cierto grado de atrofia tubular, que es la lesión más característica en el tratamiento con CsA a largo plazo.

Al problema de la nefrotoxicidad se añaden la gran variabilidad farmacocinética inter e intraindividual y la multitud de interacciones farmacológicas de

la CsA con otros fármacos, cuya lista no deja de crecer continuamente. Por todo ello, la administración de CsA debe acompañarse de monitorización de sus niveles, a pesar del reconocimiento prácticamente general de la falta de correlación estrecha entre las determinaciones de CsA y su efecto tóxico. A poder ser, se debe utilizar para su medición sangre total, ya que por su carácter hidrofóbico se distribuye en un 60% dentro de los hematíes y un 30% en el plasma, unida fundamentalmente a lipoproteínas y sólo un 2% se encuentra libre⁹. Existen diferentes métodos de medida, de los que la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) tiene más utilidad experimental que clínica; la metodología más difundida incluye el radioinmunoensayo, recomendándose la utilización de anticuerpos monoclonales específicos que obvian la presencia de distintos metabolitos de la CsA, de significación todavía incierta.

En virtud de su problemática utilización, se han desarrollado múltiples protocolos de inmunosupresión: asociada a esteroides, triple terapia con azatioprina y prednisona, pauta secuencial con globulina antilinfocítica en una fase inicial postrasplante hasta alcanzar una buena función renal para introducir la CsA, etc. A resaltar que hasta el momento los resultados de supervivencia del injerto son superponibles en todos ellos¹⁰. Se han señalado como factores de riesgo asociados en la toxicidad de este fármaco la presencia de unos tiempos de isquemia fría, caliente y de reanastomosis prolongados y una edad avanzada (mayor de cincuenta años) en el donante, situaciones en las que se ha llegado a recomendar la no utilización de CsA o su administración en infusión continua a dosis bajas.

La presencia de lesiones de nefropatía tóxica crónica se ha reducido desde que han disminuido las dosis terapéuticas y se ha extendido la monitorización de los niveles sanguíneos. Sin embargo, en general, la creatinina sérica es superior en los pacientes que reciben CsA frente a los tratados con la inmunosupresión convencional (prednisona más azatioprina), aunque suele permanecer en niveles séricos estables. En un pequeño porcentaje de enfermos se produce un descenso progresivo del filtrado glomerular que no responde a drásticas reducciones en la dosis de CsA, ni siquiera a su interrupción. Algunos equipos de trasplante han optado por su suspensión a medio/largo plazo, existiendo, sin embargo, el riesgo de rechazo agudo en un 10% de los casos al cambiar de inmunosupresión¹¹.

COMPLICACIONES DEL RECEPTOR. INFECCIONES. CITOMEGALOVIRUS (CMV)

La práctica totalidad de las complicaciones médicas que afectan al receptor de un trasplante renal, son debidas a la utilización de fármacos controladores del

rechazo inmunológico y pueden presentarse en cualquier momento de la evolución. Las infecciones ocupan un lugar preferente entre los problemas del trasplante en su primer año.

Los inmunosupresores actuales son mucho más selectivos en su acción contra la células T y ello ha condicionado un descenso en la incidencia de infecciones bacterianas, pero, al mismo tiempo, han aumentado las víricas, con una morbilidad infecciosa importante, especialmente atribuible al CMV, que es la principal infección que complica el curso del trasplante renal. Alrededor del 50% de todas las fiebres postrasplante son debidas a CMV y durante los primeros seis meses tras el implante, al menos dos tercios de los episodios febriles son atribuibles a infección activa por el mismo virus.

El CMV es un herpes-virus que se caracteriza por su latencia, lo que le permite mantenerse en distintas células del organismo, capaz de reactivarse bajo condiciones que lo favorezcan, como son el tratamiento inmunosupresor y la presencia de un rechazo agudo inmunológico o incluso de forma espontánea. Desde un punto de vista práctico, cualquier persona que ha tenido primoinfección por CMV (anticuerpos IgM circulantes), tiene virus latentes. El hecho de que existan distintas cepas inhabilita la posibilidad de una resistencia frente a una reinfección exógena.

Una mayoría de la población general ha estado expuesta al CMV sin ninguna manifestación clínica (detección de anticuerpos IgM circulantes), por lo que son altas las posibilidades de presencia de CMV en el donante de órganos para trasplante y su transmisión a través de virus latentes en el injerto. Todo lo anteriormente mencionado, condiciona la existencia de tres patrones epidemiológicos de infección por CMV en el trasplante renal:

- 1.º Infección primaria. Cuando un receptor seronegativo (no presencia de anticuerpo IgM en sangre) recibe un riñón procedente de un donante seropositivo (IgM positivo=virus latente). El 60% de los trasplantados bajo esta circunstancia desarrolla enfermedad infecciosa por CMV, que suele ser muy grave.
- 2.º Reactivación del virus latente. Sólo una pequeña proporción de estos casos desarrolla síntomas (alrededor de un 20%).
- 3.º Sobreinfección. En el caso de un receptor seropositivo que recibe un órgano de un donante también seropositivo, portador de una cepa distinta de CMV. La gravedad de la enfermedad es intermedia entre las dos anteriores, presentándose en alrededor de un 20% de los casos.

El CMV en el enfermo trasplantado condiciona distintos efectos clínicos. En primer lugar, el síndrome infeccioso, que abarca desde fiebre prolongada sin focalidad a un cuadro florido con leucopenia, hepatitis, neumonía, pancreatitis,

ulceraciones gastrointestinales y corioretinitis. Por otra parte, el virus provoca un estado de inmunosupresión que favorece la superinfección con distintos gérmenes oportunistas, siendo típica su asociación con neumonía por *neumocystis carinii* y el desarrollo de un rechazo agudo en el injerto.

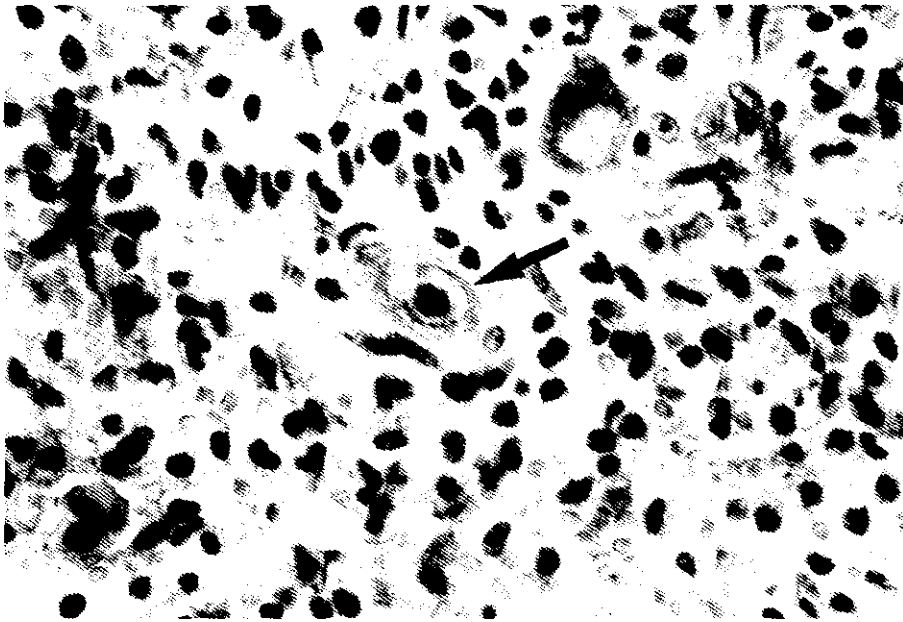


Figura 2.—Cuerpo de inclusión por CMV en el intersticio de un injerto renal trasplantado (flecha).

No está claramente demostrada la posible lesión directa del CMV sobre el riñón, aunque con cierta frecuencia se encuentran cuerpos de inclusión de CMV en biopsias renales, a veces como única manifestación de infección por este tipo de virus (Fig. 2). A más largo plazo, está bien establecido el papel de este virus como agente oncogénico.

El diagnóstico de infección por CMV se basa en la aparición de anticuerpos IgG circulantes. El aislamiento del virus en cultivo de sangre, orina, aspirado bronquial o LCR tiene el inconveniente de que puede tardar treinta días en su crecimiento. Existen métodos actuales de diagnóstico rápido, basados en la detección directa de un antígeno o del DNA específico del CMV¹², que permiten un diagnóstico en pocos días, pero no son aún de uso general.

En cuanto a la prevención de la infección por CMV, en primer lugar, tomar medidas para disminuir el riesgo de adquisición, como es el uso de sangre libre

de leucocitos para trasfudir, ya que se piensa que son esas las células que pueden llevar el virus latente; en segundo lugar, evitar el implante de órganos procedentes de donantes seropositivos en receptores seronegativos. La vacuna con virus vivos atenuados en pacientes seronegativos en programa de diálisis y potenciales receptores de trasplante renal, condiciona una seroconversión de al menos un 80% de los vacunados, pero no evita la posible reinfección por distintas cepas. La inmunización pasiva con inmunoglobulina policlonal anti-CMV sólo ha demostrado claramente su eficacia cuando se usa durante al menos tres meses postrasplante de forma continuada en los receptores con riesgo de infección primaria por CMV, disminuyendo la gravedad de la enfermedad¹³. En estos casos, parece útil el uso profiláctico de acyclovir oral a altas dosis y durante tres meses postrasplante¹⁴.

Frente a la enfermedad infecciosa ya desarrollada, parece que lo más eficaz es el uso de gancyclovir junto a globulina anti-CMV hiperinmune, junto a una disminución de la inmunosupresión y protección frente a agentes patógenos oportunistas ambientales, especialmente el *neumocistis carinii*, considerando incluso para ello la utilización profiláctica asociada de trimetoprim-sulfametoxazol.

INFECCIONES BACTERIANAS

Han disminuido claramente en relación con una técnica quirúrgica más depurada, con menos hematomas y menor porcentaje de fístulas urinarias y, sobre todo, parece útil el uso de antibioterapia profiláctica alrededor del acto quirúrgico del trasplante, con descenso de las infecciones de heridas, pulmonares y cuadros sépticos. Es conveniente retirar la sonda vesical tan pronto como sea posible, para evitar infecciones urinarias y algunos grupos prefieren una punción suprapúbica frente al mantenimiento de una sonda vesical.

Algunos autores usan el trimetoprim-sulfametoxazol a dosis bajas como profilaxis de la infección pulmonar por *neumocistis*. No parece ser definitivamente beneficioso, la incidencia de esta infección en las distintas series tampoco es tan alta y, además, sus interacciones con la CsA dificultan su manejo.

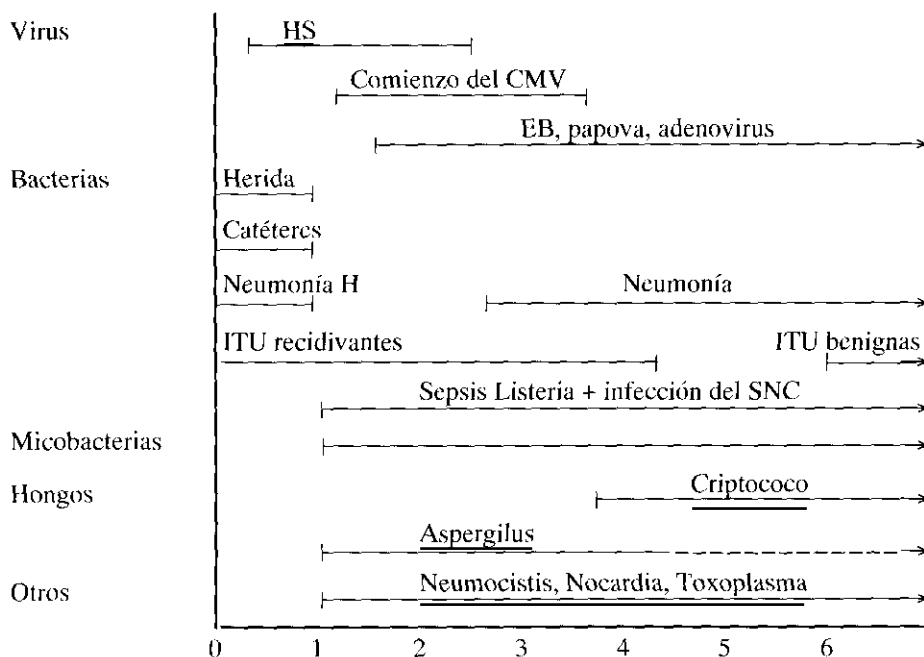
Otro problema es la tuberculosis, para la que algunos equipos aún siguen defendiendo el tratamiento profiláctico con isoniacida más menos rifampicina en todos aquellos enfermos trasplantados con historia previa documentada de esta enfermedad¹⁵. En Francia, la incidencia de tuberculosis en el trasplante renal es de alrededor de un 2%, con independencia de historia previa o profilaxis³.

Es ya clásico el cuadro elaborado por Rubin y cols. en 1981¹⁶ y que reproducimos a continuación (tabla I). Recoge las infecciones más frecuentes en el trasplante renal, correlacionándolas con el tiempo transcurrido tras la colocación del injerto.

TABLA I

Desarrollo en el tiempo de infecciones en el receptor de trasplante renal

GÉRMENES



MESES POSTRASPLANTE

Tomada de Rubin y cols.¹⁰ y modificada por Cohen, J., y cols., en *Kidney Transplantation*, 3.^a edición. Editado por Morris, P. J., 1989.

HS: herpes simple; EB: Epstein Barr; Neumonía H: neumonía hospitalaria; ITU: infecciones del tracto urinario.

Dos situaciones clínicas requieren especial atención por su trascendencia: la infección pulmonar y la que afecta al SNC.

La *infección pulmonar* es actualmente la principal causa de muerte en el trasplantado y los episodios más graves aparecen en los primeros seis meses. A la lista de gérmenes convencionales hay que añadir los oportunistas y entre ellos el neumocistis carinii, nocardia, toxoplasma, hongos como el aspergillus y el criptococo, sin olvidar los virus y, entre ellos el CMV. Con relativa frecuencia, las infecciones son mixtas, con distintos gérmenes asociados.

Ante una sospecha importante de neumonía la actuación ha de ser rápida, con disminución o incluso suspensión de la inmunosupresión según gravedad, gasometría para valorar el compromiso de la función respiratoria, recogida de

cultivos e investigación de virus, ya sea por aspirado alveolar transbronquial o por lavado bronquial tras broncoscopia. En caso de no conseguir la etiología con todo ello, se puede llegar a una biopsia pulmonar.

Las infecciones del *sistema nervioso central* predominan en el primer año, aunque no de forma exclusiva. El desarrollo de la clínica es lento, con fiebre y cefalea en general poco intensa, alcanzándose el diagnóstico gracias a la punción lumbar y a la tomografía axial computarizada. La lista de gérmenes responsables es realmente corta, siendo los más frecuentes: listeria, criptococo y micobacteria, seguidos de nocardia, aspergillus, toxoplasma, etc. Raramente cursan con clínica franca de menigismo o con alteraciones neurológicas focales, aunque sus lesiones clásicas son de meningitis, meningoencefalitis o absceso cerebral.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES. HTA. DISLIPEMIAS

A largo plazo, influyen poderosamente en la supervivencia de los receptores de trasplante renal. La *HTA* es el factor más importante en el origen de estas complicaciones, con una prevalencia variable en las distintas series entre un 6 y un 80% de los trasplantados, quizá incluso en aumento desde la introducción de la CsA. La HTA depende de diversos factores patogénicos, como son: 1.º la presencia de los propios riñones determinando elevación de la TA a través del sistema renina-angiotensina; 2.º la posible predisposición en el riñón del donante, en algunos casos sujeto hipertenso no diagnosticado; 3.º estenosis de la arteria renal; 4.º fármacos y especialmente la CsA, que parece producir hipertensión a través de su toxicidad renal y vascular.

Además de la HTA, la *hiperlipidemia* tipo IIa, IIb o tipo IV y la posible intolerancia a la glucosa, a la que contribuyen tanto los esteroides como la CsA, favorecen el que el infarto agudo de miocardio y, en general, la enfermedad coronaria sea la principal causa de muerte tardía en los sujetos trasplantados.

NEOPLASIAS

Antes de la introducción de la CsA y de la gammaglobulina antilinfocítica, la incidencia de enfermedad cancerosa entre los portadores de un trasplante renal era alrededor de 100 veces superior a la de la población general, con un aumento progresivo de las probabilidades a lo largo de los años postrasplante y especialmente pasados los primeros cinco años.

Con el uso de la CsA no se ha modificado la incidencia, pero sí la distribución de los distintos tipos de neoplasias. Si anteriormente las más frecuentes eran las

de piel y labio (aproximadamente un 40% de las neoplasias entre trasplantados) y con los linfomas ocupando un segundo lugar con un 12%, tras la introducción de la CsA como tratamiento inmunosupresor de base, las enfermedades linfoproliferativas han pasado a ocupar un 29%, especialmente los linfomas de células B, con un descenso de los carcinomas de piel hasta un 22%.

No se conocen exactamente las razones para esta asociación entre neoplasias e inmunosupresión, habiéndose elaborado diversas teorías: alteración de los mecanismos de control inmunológico, estimulación antigénica crónica, reactivación de virus oncogénicos latentes o efecto directo de los fármacos inmunosupresores.

El carcinoma de piel más frecuente es el de células escamosas, con un pronóstico mucho peor que en la población general, puesto que suelen ser múltiples y metastatizan con más facilidad. La exposición al sol es un factor etiológico importante y probablemente cualquier lesión premaligna de hiperqueratosis, berrugas, etc., se maligniza con mayor frecuencia entre los sujetos inmunosuprimidos. Cuando la lesión es en el labio inferior, pueden jugar un papel etiopatogénico el tabaco y la infección por virus del grupo herpes simple que, bajo la acción de los rayos ultravioleta, podrían cambiar de una forma infecciosa a otra oncogénica.

En cuanto a la profilaxis, se deduce de lo dicho el evitar las radiaciones solares y el uso de potentes protectores. Algunos estudios actuales sugieren la utilidad del uso oral de ácido retinoico en caso de presencia de lesiones precancerosas e incluso de carcinoma de células basales. Cualquier herpes labial que persista más de tres o cuatro semanas debe biopsiarse y el tratamiento es el convencional en este tipo de lesiones, sin que esté por el momento demostrado que la reducción de la inmunosupresión conlleve una regresión, retrase la extensión o disminuya la incidencia de nuevas lesiones.

El sarcoma de Kaposi ha aumentado su incidencia tras el uso de la CsA hasta alrededor de un 11%. Se trata de una neoplasia angiomatosa que afecta primariamente a la piel. De los Kaposi en sujetos trasplantados, 2/3 pertenecen a la forma benigna con afectación de piel, conjuntiva y/o mucosa orofaríngea, consiguiéndose la remisión completa en la mitad de ellos con quimioterapia o radioterapia, además de disminuir la inmunosupresión. La forma maligna afecta a distintos órganos, sobre todo del tubo digestivo y pulmones, con peor pronóstico. Algunos estudios parecen señalar una asociación entre el sarcoma de Kaposi y la infección por CMV.

El riesgo de que un trasplantado desarrolle un linfoma maligno es 40 veces superior al de la población general, siendo poco frecuente el linfoma de Hodgkin. La afectación extraganglionar es habitual, localizándose en un solo órgano hasta

en un 66% de los casos, con mucha frecuencia en el SNC. Estas enfermedades están asociadas al virus Epstein-Barr, que ha sido demostrado directamente en las células linfomatosas. De acuerdo con el grupo de trasplante de Minnesota, se distinguen dos grupos clínicos principales: en el 1.º se trata de sujetos jóvenes que en los pocos meses postrasplante o coincidiendo con un tratamiento inmunosupresor agresivo por rechazo, presentan un síndrome similar a la mononucleosis infecciosa con fiebre, faringitis y linfadenopatías. En el 2.º grupo, la población es de mayor edad y han transcurrido como media cinco años desde el trasplante; presentan masas tumorales localizadas en zonas extraganglionares. Parece que las lesiones pasan por una primera fase de proliferación policlonal de células B con posterior desarrollo de un fenotipo monoclonal, todo a través del virus Epstein-Barr, que infectaría y transformaría las células B. El primer grupo de pacientes tiene mejor pronóstico y puede responder al tratamiento con acyclovir, ineficaz en el segundo grupo, que precisa quimioterapia y/o radioterapia junto a la suspensión de la inmunosupresión, con una mortalidad que supera el 80%.

Es a la CsA a la que se le atribuye el principal papel en el desarrollo de linfomas, a través de su efecto inhibitorio directo sobre la respuesta de células T y alterando la producción de IL2, lo que permitiría el crecimiento de las células B infectadas por el virus. Sin embargo, en un estudio reciente de receptores de trasplante cardíaco, cuyo tratamiento inmunosupresor incluía OKT3, se apreció una mayor frecuencia de enfermedades linfoproliferativas, presumiblemente debido a la alteración en la respuesta de las células T contra el virus Epstein-Barr.

El mecanismo patogénico para el desarrollo de linfomas de células T en el postrasplante es desconocido, pero podría relacionarse con la presencia de infección crónica por el mismo virus Epstein-Barr.

El carcinoma de cérvix es 14 veces más frecuente entre las mujeres trasplantadas y ello hace aconsejable una revisión ginecológica al menos anual. En la mayoría de los casos se trata de carcinomas «in situ». Nuevamente los virus pueden estar implicados en su patogenia, ya sea el del herpes simple tipo 2, cuya asociación con el carcinoma cervical ha sido ya establecida en la población general, así como la alta frecuencia de infecciones por virus herpéticos entre los trasplantados o el papilomavirus.

Sigue siendo motivo de controversia la actitud a tomar con el tratamiento inmunosupresor en el caso de aparición de un carcinoma. Existen grupos que lo mantienen, otros lo disminuyen y otros, finalmente, lo suspenden, sin que hasta el momento esté definida cuál es la mejor pauta.

RECHAZO CRONICO

Clásicamente aparece como una disminución progresiva de la función renal a lo largo de meses o años, con preteinuria e HTA. No se acompaña de sintomatología específica y sólo la biopsia renal puede confirmar el diagnóstico.

Su etiología permanece aún sin aclarar. Se supone que se trata de un fenómeno inmunológico no celular a diferencia del rechazo agudo, quizá a través de anticuerpos frente al endotelio vascular que desencadenarían un proceso inflamatorio con depósito de células redondas, plaquetas y liberación de factores humorales que, actuando sobre las células endoteliales y musculares lisas arteriales, condicionarían su proliferación con la consiguiente oclusión vascular. Algunos autores creen que el rechazo crónico se relaciona directamente con la arteriosclerosis en vez de considerarlo como un proceso inmunológico puro.

La imagen histológica muestra cambios a nivel arterial con proliferación endotelial y de células musculares lisas que provocan una disminución de la luz y, consecuentemente, lesiones isquémicas con fibrosis intersticial, atrofia tubular e infiltrados mononucleares parcheados por el intesticio. En los glomérulos, la membrana basal aparece engrosada junto a una hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Ocasionalmente se llega a la trombosis arterial con necrosis y cicatrización del parénquima distal.

La toxicidad crónica por CsA, que aparece en alrededor de un 15% de trasplantes renales sometidos a dicho tratamiento¹⁷, se presenta igualmente con un progresivo descenso de la función renal, generalmente sin niveles elevados de CsA en sangre. Los cambios histológicos remedan a los del rechazo crónico, con algunas características más específicas, como son los depósitos mucoides y/o necrosis en la capa muscular lisa y la vacuolización en las células tubulares proximales.

En un estudio reciente sobre 453 trasplantados, 61 de ellos, es decir, el 13,4%, presenta evidencia de rechazo crónico al cabo de dieciséis meses de media postrasplante. No encuentran factores inmunológicos de riesgo detectables pretrasplante, ya que no parece influir ni el número de transfusiones, ni el título de anticuerpos citotóxicos ni el número de incompatibilidades HLA en el tipaje¹⁷.

Se puede afirmar que la mayor parte de riñones trasplantados perdidos tras dos años de evolución es por rechazo crónico: 47%, destacando en segundo lugar que en otro 36% el fallo es debido a mal seguimiento del tratamiento inmunosupresor.

No existe un tratamiento eficaz ni siquiera una profilaxis del rechazo crónico. En el mismo trabajo antes mencionado, tanto la presentación como el curso del rechazo crónico fueron similares en dos grupos sometidos a tratamiento con

CsA + prednisona y azatioprina + prednisona. Es decir, la CsA no previene su aparición y tampoco ha demostrado ninguna utilidad en su tratamiento e incluso hay autores que recomiendan disminuir su dosis para evitar lesiones de toxicidad sobreañadidas. Sin que esté demostrada aún su eficacia y basándose en el papel etiopatogénico de las plaquetas agregándose en los vasos y liberando una serie de factores como son tromboxano y factor del crecimiento plaquetario que ponen en marcha las lesiones vasculares, algunos autores abogan por el uso de fármacos antiplaquetarios y/o análogos de la prostaciclina.

BIBLIOGRAFIA

1. Debure, A., y cols.: «One month prophylactic use of OKT3 in cadaver kidney transplantation». *Transplantation*, 1988; 45: 546-53.
2. Hayry, P.; von Willibrand, E.: «Practical guidelines for fine needle aspiration biopsy of human renal allografts». *Ann. Clin. Res.*, 1981; 13: 288-306.
3. Kreis, H.; Legendre, Ch.: «Management of the transplant recipient». Ed. Cameron, S., et al.: *Oxford textbook of Clinical Nephrology*, 1992, vol. 2: 1509-43.
4. Kreis, H., y cols.: «A randomized trial comparing the efficacy of OKT3 used to prevent or to treat rejection». *Transplant Proc.*, 1989; 21: 1741-44.
5. Charpentier, B.; Levy, M.: «Etude coopérative des glomérulonéphrites extra-membranoéuses de novo sur allogreffe rénale humaine: rapport de 19 nouveaux cas sur 1550 transplantés rénaux du groupe de transplantation de l'île de France». *Néphrologie*, 1982; 3: 158-66.
6. European Multicentre Trial Group: «Cyclosporin in cadaveric renal transplantation. One year follow-up of a multicentre trial». *Lancet*, 1986; 2: 986-89.
7. The Canadian Transplant Study Group: «examination of parameters influencing the benefit. Detriment ratio of cyclosporin in renal transplantation». *Am. J. Kidney Dis.*, 1985; 5: 328-32.
8. Engel, J., y cols.: «Renal failure in heart transplant patients receiving cyclosporin». *Transplant Proc.*, 1983; 15: 2706-9.
9. Niederberger, W., y cols.: «Distribution of Cyclosporin in blood components and tissues». *Transplant Proc.*, 1988; 15: 2419-21.
10. Alsina, J.: *Comparación de distintos protocolos de inmunosupresión en trasplantes renales*. Symposium Cyclosporina en Trasplante Renal. Estambul, 23 febrero 1989, 103-8. Sandoz.
11. Keown, P. A.; Stiller, C. R.; Cameron Wallace, A.: «Nephrotoxicity of Cyclosporin A». Ed. J. F. Burdick y cols.: *Kidney transplant rejection: diagnosis and treatment*. 2nd edition. Marcel Dekker Inc., 1991, 637-71.

12. Jiwa, N. M., y cols.: «Rapid detection of human cytomegalovirus in blood of bone marrow transplant patients». *Bone Marrow Transplant*, 1988; 3: 249-50.
13. Snyderman, D. R., y cols.: «Use of cytomegalovirus immunoglobulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients». *N. Engl. J. Med.*, 1987; 317: 1049-54.
14. Balfour, H. H., y cols.: «A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts». *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 1381-87.
15. Cohen, J.; Hopkin, J.; Kurtz, J.: «Infectious complications after renal transplantation». Ed. P. J. Morris: *Kidney Transplantation: Principles and Practice*, Saunders, Philadelphia, 1988, 533-73.
16. Rubin, R. H., y cols.: «Infection in the renal transplant recipient». *Am. J. med.*, 1981; 70: 405-11.
17. Knight, R., y cols.: «Chronic rejection in primary cadaver renal allograft recipients under cyclosporin prednisone immunosuppressive therapy». Ed. J. F. Burdick y cols.: *Kidney Transplant Rejection: diagnosis and treatment*. 2nd edition. Marcel Dekker Inc., 1991, 627-35.