

Rechazo y otras complicaciones

ANA I. SÁNCHEZ FRUCTUOSO, DOLORES PRATS

Servicio de Nefrología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones del trasplante renal se pueden clasificar en dos tipos: médicas y quirúrgicas. Las complicaciones médicas incluyen aquellas relacionadas con la terapia inmunosupresora, es decir rechazo, infección, tumores, alteraciones metabólicas, enfermedades sistémicas problemas neurológicos y aquellas relacionadas con la causa primaria de la IRC. Las complicaciones quirúrgicas incluyen complicaciones urológicas, vasculares y de cirugía general que se salen fuera del contexto de este tema.

RECHAZO

Hay 4 tipos de rechazo: Hiperagudo, Agudo acelerado, Agudo y Crónico de los que hablaremos a lo largo de este tema

RECHAZO HIPERAGUDO

Es aquel que ocurre en las primeras 72 horas del trasplante. La forma clásica suele ocurrir en las primeras horas, si no inmediatamente, tras establecer el flujo sanguíneo en el injerto en el quirófano. Usualmente es irreversible.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Muchas veces se describe ya en la cirugía. Tras el restablecimiento del flujo sanguíneo el riñón se vuelve de intenso color rojo y presenta

pulso con el latido cardiaco. En breves minutos se vuelve cianótico y el pulso desaparece lentamente. Estos cambios son la consecuencia de la trombosis arterial y capilar, así como de la isquemia renal global con hemorragia intersticial. Los hallazgos histológicos se caracterizan por una rápida y diseminada trombosis vascular que afecta predominantemente a arterias, arteriolas y glomérulos a menudo con leucocitos polimorfonucleares incorporados en los trombos. Los glomérulos están congestionados con los capilares glomerulares distendidos con trombos de fibrina y plaquetas. El endotelio está denudado o necrótico y las arterias musculares pueden estar exangües o trombosadas, o pueden demostrar varios grados de necrosis. Aparece un infiltrado de neutrófilos y macrófagos localizados en el intersticio, áreas perivasculares (muy característico en capilares peritubulares) y glomérulos (la presencia de 5 o más neutrófilos en el glomérulo es también una signo útil para diagnosticar rechazo mediado por anticuerpos). El daño tubulointersticial varía desde la NTA hasta el infarto. Todos estos hallazgos pueden estar en distintos grados simultáneamente en diferentes áreas en el mismo riñón.

La inmunofluorescencia es llamativa y se caracteriza por depósito marcado, extenso y difuso de la mayoría de las proteínas séricas incluyendo IgM e IgG. Los depósitos de IgM o IgG y complemento se concentran específicamente en asas capilares, arterias y venas. Además se observan importantes depósitos de fibrina en los trombos.

PATOGÉNESIS

Está mediado por anticuerpos citotóxicos circulantes preformados en el receptor que reaccionan con el grupo sanguíneo ABO, antígenos de histocompatibilidad de clase I (muy raramente de clase II) u otros antígenos expresados en el trasplante. La producción de esos anticuerpos puede ser constitucional, o por sensibilización del receptor por transfusiones previas o embarazos o trasplantes anteriores. Esos anticuerpos se unen a las superficies endoteliales de las arteriolas del injerto, activan el complemento por la vía clásica y producen daño severo vascular. Las células endoteliales son estimuladas para secretar factor von Willebrand que media la adhesión y agregación plaquetaria. La activación del complemento inicia la cascada de la coagulación y la generación de múltiples mediadores inflamatorios. Parece que en algunos pacientes con endotoxemia perioperatoria, puede también activarse el complemento por la vía alterna. Las crioaglutininas, sobre todo las que precipitan a 22° C, también pueden causar malfunción inmediata del injerto debido a agregación intravascular y trombosis y se han implicado en el daño inmediato en riñones que no son recalentados

antes de que el flujo sanguíneo sea restablecido. Estas lesiones, que tienen relativamente pocos neutrófilos, recuerdan al daño de reperfusión ex-vivo.

Algunos avances han ayudado a disminuir la incidencia de rechazo hiperagudo. El primero fue no trasplantar con incompatibilidad ABO. El segundo, la identificación de los antígenos mayores de histocompatibilidad y el desarrollo de pruebas cruzadas citotóxicas o de citometría de flujo para identificar anticuerpos circulantes antiHLA clase I. El tercer avance es el descubrimiento de que el rechazo hiperagudo puede ocurrir cuando el receptor tiene anticuerpos directamente contra antígenos de la célula del endotelio vascular del donante. En algunos pacientes, estos antígenos se expresan también en los monocitos y por ello se utiliza la prueba cruzada de monocitos para detectarlos. Desgraciadamente, esta prueba no es fácil de realizar y se suele realizar sólo de forma experimental o retrospectiva para investigar un rechazo fulminante inesperado. El cuarto avance ha sido el uso de inmunoadsorción y tratamiento inmunosupresor pretrasplante en pacientes que han sido previamente sensibilizados a una importante cantidad de antígenos HLA. Otro progreso fundamental es la administración de EPO para tratar la anemia de la IRCT con la consiguiente disminución de la necesidad de transfusiones sanguíneas lo cual se ha acompañado de una reducción de los títulos de anticuerpos frente al panel.

CLÍNICA

Ocurre en las primeras horas de trasplante, muchas veces durante la cirugía y lleva al inmediato cese de la producción de orina. Además los pacientes pueden presentar sensibilidad a nivel del injerto, probablemente debido a irritación peritoneal causada por la inflamación renal. La LDH puede ser muy alta si se desarrolla necrosis importante. El hemograma puede reflejar hemólisis intravascular con anemia y plaquetopenia de consumo.

PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento para el rechazo hiperagudo, hay que proceder indefectiblemente a la trasplantectomía. Lo fundamental es su prevención. Experimentalmente la administración de receptor soluble de complemento tipo I ha demostrado atenuar los cambios histológicos del rechazo hiperagudo, confirmando el papel crítico del complemento en el rechazo hiperagudo.

RECHAZO AGUDO

Se define como un deterioro agudo de la función del injerto que se asocia con cambios específicos histopatológicos. La incidencia y el momento de aparición varían dependiendo del tratamiento inmunosupresor utilizado. En líneas generales se da en un 30% en primeros trasplantes de cadáver, en un 37% de los segundos trasplantes y en un 27% de los trasplantes de vivo. Tiene un efecto negativo en la supervivencia del injerto disminuyéndola en un 18% en los trasplantes de donante vivo y en un 27% en los de cadáver. Además es el principal factor predictor de la aparición de rechazo crónico.

CLÍNICA

Aparece generalmente dentro del primer mes post-trasplante pero puede desarrollarse más tarde. Su comienzo es abrupto y puede asociarse a fiebre, malestar, HTA, oliguria, aumento de creatinina sérica y disminución del aclaramiento. El injerto rechazado se vuelve edematoso y puede producir molestias abdominales por irritación del peritoneo. Desde el advenimiento de la ciclosporina la clínica puede ser más sutil.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La existencia de rechazo agudo debe sospecharse en todo paciente trasplantado en el que se produce un aumento de creatinina sérica. El diagnóstico diferencial incluye necrosis tubular aguda, nefrotoxicidad por ciclosporina, obstrucción del tracto urinario y trombosis arterial o venosa. La obstrucción del tracto urinario puede descartarse razonablemente con un estudio ecográfico y la trombosis arterial o venosa con un estudio doppler o isotópico. Lo más difícil de diferenciar de rechazo agudo sea probablemente la nefrotoxicidad por ciclosporina y, en pacientes con función retrasada del injerto, la necrosis tubular aguda.

Si el estudio con ecografía y doppler renal descarta uropatía obstructiva y los niveles de ciclosporina no están altos debe realizarse una biopsia del injerto. En los casos de función retrasada del injerto nosotros también realizamos una biopsia no más tarde de los primeros 7 días del trasplante para descartar la presencia de rechazo agudo. Una alternativa es la biopsia por aspiración con aguja fina y posterior estudio citológico de las células infiltrantes. También parecen útiles en el diagnóstico de rechazo las determinaciones de citoquinas urinarias o circulantes (IL-2, IL-6), de receptor soluble circulante de IL-2, de moléculas de adhesión en orina o la citometría de flujo urinario para estudiar la activación celular.

Además, la aplicación de técnicas de biología molecular (midiendo la expresión de distintas citoquinas y de marcadores celulares de inmunactivación usando distintas técnicas como PCR) en el material de biopsia puede ayudar al diagnóstico de rechazo. Así se ha descrito aumento de la expresión de IL-7, IL-10, IL-15, Fas ligando, perforina y granzima B.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En Agosto de 1991 se reunieron en Banff (Canadá) un grupo de expertos formado por patólogos renales, cirujanos de trasplante y nefrólogos para construir un esquema de nomenclatura y clasificación de la histología del rechazo. En él, la tubulitis y la arteritis intimal se consideran las lesiones principales indicativas de rechazo agudo. Aunque la lesión más obvia de rechazo es el infiltrado intersticial por células inflamatorias se ha descartado para definir rechazo agudo por que cinco importantes estudios en los que se biopsian trasplantes renales estables muestran la presencia de infiltrado inflamatorio focal o difuso en trasplantes con función renal normal. Además se ha demostrado que la presencia de infiltrado inflamatorio tiene un efecto muy poco importante en la supervivencia del injerto. Sólo cuando el infiltrado intersticial se asocia a afectación tubular en forma de tubulitis tiene especificidad. Sin embargo, una característica muy importante y que nunca debemos olvidar a la hora de evaluar la histología de un probable rechazo en un trasplante es que el rechazo es un proceso parcheado, que no afecta por igual a toda la superficie del órgano y que frente a zonas de rechazo importante pueden existir otras de características casi normales. Si examináramos una sección transversal completa de un riñón es probable que pudiéramos establecer una correlación entre la extensión e intensidad de la inflamación con la severidad del rechazo. Sin embargo, con una única muestra sacada con la aguja de biopsia percutánea puede desaparecer esta correlación y verse infiltrado intersticial en pacientes que no sufren rechazo como hablamos anteriormente. También en algunos casos, afortunadamente poco frecuente, de rechazo moderado-severo puede obtenerse una muestra de tejido casi normal.

La tubulitis se refiere a inflamación tubular en el que una o más células inflamatorias han penetrado dentro de los túbulos y se localizan entre las células epiteliales o entre las células epiteliales y la membrana basal tubular. La inflamación suele estar por dentro de la membrana tubular basal, aunque cuando es severa puede romperse (tubulorrexis). El infiltrado inflamatorio puede ser de neutrófilos o linfocitos. Por glomerulitis se entiende infiltración del glomérulo por células mononucleares inflamatorias. No se incluye en la clasificación de Banff como hallazgo definitivo ya

que su significado parecía incierto aunque bien es verdad que se asocia con pérdida del injerto en la mayoría pero no en todas las series.

La arteritis intimal se define por inflamación de la íntima como consecuencia de infiltrado de una o más células mononucleares dentro del espacio subendotelial. Puede ir desde la presencia de células inflamatorias hasta necrosis del endotelio con depósitos de fibrina, plaquetas y células inflamatorias. Se habla de arteritis transmural cuando el daño y la inflamación afecta a toda la pared arterial, incluida la capa media, con necrosis de las células musculares lisas de la media, insudación de fibrina e infiltrado celular con células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares.

Con esto se diferencian 3 tipos de rechazo agudo:

1. Grado I o leve: Tubulitis moderada (>4 células por túbulo) e infiltrado intersticial > 25% del parénquima.
2. Grado II o moderado: Hay 2 subgrupos: Grado II-A: Tubulitis severa (>10 células/túbulo) e infiltrado intersticial significativo y grado II-B: Arteritis miointimal leve o moderada.
3. Grado III: rechazo agudo severo caracterizado por arteritis intimal severa y/o arteritis transmural con cambios fibrinoides y necrosis de las células musculares lisas de la capa media o infarto focal reciente y hemorragia intersticial sin otras causas obvias.
4. Rechazo borderline se refiere a la existencia de leve o moderado infiltrado intersticial y tubulitis de menos de 4 células.

Se ha correlacionado la clasificación de Banff con la respuesta al tratamiento (esteroides o anticuerpos). Respuesta completa ocurría en 100% de los rechazos borderline, 93% de grado I, 79% de grado II y 47% de grado III.

Esta clasificación en la práctica es bastante compleja por lo que recientemente se ha desarrollado el sistema CCTT (que proviene del Cooperative Clinical Trials in Transplantation) que es bastante más simple y define 3 tipos de rechazo según la lesión tipo presente:

- Tipo I: Al menos 5% del corte debe tener infiltrado intersticial mononuclear con al menos 2 de los siguientes 3 hallazgos: 1)Edema; 2) Degeneración o daño tubular y 3)Linfocitos activados. Además debe existir tubulitis con al menos 10 túbulos afectados en 10 cortes de alto aumento.
- Tipo II: Presencia de endarteritis o endotelialitis con o sin los hallazgos del tipo I. Con que haya una sola célula inflamatoria subendotelial se considera grado II.
- Tipo III: Necrosis fibrinoide arterial o arteriolar o inflamación transmural pudiendo o no estar acompañada de trombosis, infarto o hemorragia.

Esta gradación se correlaciona con la patogénesis: el tipo I y II son dependientes de las células T mientras que el III generalmente está mediado por anticuerpos. La endarteritis no debe de ser confundida con la arteritis necrotizante, una lesión característica del rechazo acelerado y probablemente debida a inmunidad humoral o con la vasculopatía trombotica. Rara vez la severidad de la inflamación celular causa necrosis medial franca, y esta complicación de la arteritis celular debe de ser diferenciada de la arteritis necrotizante por el importante infiltrado mononuclear dentro y alrededor de la arteria. La arteritis celular tiene mayores posibilidades de revertir que la necrotizante (61% vs 29% de supervivencia del injerto a 1 año), lo cual justifica su diferenciación y separación.

Hay que hacer notar aquí que en esta clasificación ni la inflamación intersticial sola ni la tubulitis sola son consideradas suficientes para diagnosticar rechazo y que la presencia de infarto o hemorragia no constituye un grado III. El área inmediatamente debajo de la corteza no tiene que ser considerada así como tampoco la tubulitis o el infiltrado intersticial en las zonas de atrofia tubular. A diferencia de la clasificación de Banff no hacen gradaciones en la arteritis en parte porque el número de vasos afectados es generalmente pequeño y la distinción es muy subjetiva. Otra diferencia es que la CCTT no considera una forma borderline y añade el concepto de linfocito activado para ayudar a diferenciar rechazo activo de infiltrados inactivos o incidentales.

PATOGENIA

El rechazo agudo clásico es debido a la inmunidad celular T. Las células invaden los túbulos y generalmente infiltran el endotelio a todos los niveles y de forma más obvia en las arteriolas y pequeñas arterias. De forma típica 30-50% de las células infiltrantes son CD3. Los CD8 predominan generalmente infiltrando de forma difusa la corteza. Los CD4 son más numerosos en las áreas perivasculares, especialmente en las biopsias tempranas. Estas células T expresan distintos marcadores de activación entre los que se incluyen el receptor de IL2, el receptor de transferrina, HLA DR/DQ y CD38. Las células T del infiltrado expresan la isoforma CD45RO de células activadas/de memoria y la relación CD45RO/RA está aumentada en el rechazo, sobre todo en el infiltrado difuso peritubular. En una minoría de células T se detecta perforina (una molécula efectora de los CD8 que produce poros en la célula a atacar) y se ha informado que se ve en mayor cantidad en los rechazos irreversibles. TIA-1, una molécula de los CD8 que desencadena apoptosis en las células diana, aparece expresada en más del 90% del infiltrado

CD8. Los macrófagos son a menudo los leucocitos predominantes, aunque también se ven granulocitos y células NK. Basófilos y eosinófilos rara vez constituyen más del 2-3% del infiltrado; los neutrófilos pueden ser abundantes de forma focal y formar en ocasiones cilindros intratubulares que recuerdan a las pielonefritis agudas. La IF muestra nada o mínimo depósito de inmunoglobulinas, ya que la inmunidad humoral apenas juega papel.

La presencia de citoquinas se ha documentado por hibridación *in situ* y por reacciones de cadena de polimerasa (PCR). Tanto TNF α como IFN γ están presentes en las células del rechazo agudo en humanos en 5-10 veces más que en los no afectados de rechazo. El RNAm del TNF α está restringido al infiltrado mononuclear, sobre todo en la unión corticomedular. La proteína TNF α se detecta en las células endoteliales y en túbulos. Se aprecia TNF β en células mononucleares en situaciones de rechazo. Se han detectado IL-2, 4, 5 y 6. En un cuidadoso estudio usando PCR se han detectado idénticas concentraciones de IL-2, receptor de IL-2, IL-6 e IL-1 en trasplante normofuncionantes y trasplante con rechazo agudo; la única diferencia estribaba en los niveles de RNAm de proteínas relacionados con los efectos efectoras de las células, como granzyma B y TIA-1; estos datos confirman fuertemente que la respuesta citotóxica es responsable del rechazo agudo.

Las células mononucleares generalmente invaden los túbulos y se insinúan entre las células tubulares afectándose los sistemas proximales y distales de los túbulos, sobre todo el túbulo contorneado proximal; CD8 y CD4 invaden los túbulos en cantidades similares sugiriendo que las dianas son tanto antígenos de clase I como de clase II. Se desconoce que es lo que atrae a los linfocitos a los túbulos aunque parece que es IL-8. Las células epiteliales tubulares en el rechazo producen RANTES (una citoquina quimiotáctica para células T, monocitos y eosinófilos). El aumento de la expresión de antígenos DR y de moléculas de adhesión es característico del rechazo agudo celular. La expresión DR en los túbulos se correlaciona muy estrechamente con la presencia de infiltrado celular y presumiblemente es una respuesta local al IFN γ producido por esas células; también el VCAM-1 está aumentado en el epitelio tubular correlacionándose con la expresión DR. También se detecta VCAM-1.

Hay evidencia clara de que la endarteritis celular aguda está mediada más por células T que por anticuerpos. Tanto los CD4 como los CD8 invaden la íntima al inicio del rechazo, predominando al final los CD8; los antígenos de clase I son probablemente la principal diana. El endotelio arterial muestra aumento de ICAM-1, VCAM-1 y RANTES. También se detectan receptores para TNF en el endotelio de las arterias durante el rechazo.

TRATAMIENTO

Primer episodio de rechazo

Bolos de esteroides

Altas dosis de esteroides revierten aproximadamente el 75% de los primeros episodios de rechazo. Hay numerosas pautas y no hay evidencia de que dosis altas (0.5-1 g durante 3 días) sean más eficaces que dosis más bajas (125-250 mg durante 3-5 días). La respuesta suele aparecer típicamente entre 48-96 horas.

OKT3

El uso de OKT3 o policlonales es muy eficaz en el manejo del rechazo, revirtiendo aproximadamente el 90% de ellos. A pesar de su eficacia, la mayoría de los programas lo utilizan como segunda línea, cuando fallan los bolos de esteroides, para minimizar riesgos aunque puede ser una muy buena opción de primera línea sobre todo en rechazos severos o vasculares. Hay alguna evidencia de que el uso de OKT3 en primera línea en lugar de esteroides disminuye la incidencia de rechazo crónico, posiblemente por que revierte mejor el proceso inflamatorio.

Tacrolimus

Puede usarse en rechazos que no responden a bolus de esteroides antes de la introducción de OKT3, siendo la respuesta informada por la mayoría de los centros buena. Actualmente la pauta de algunos centros ante un rechazo es primero bolos de esteroides, después conversión de ciclosporina a tacrolimus y si no hay respuesta uso de OKT3.

Rechazos recurrentes y refractarios

Cursos repetidos de esteroides pueden ser eficaces para revertir procesos de rechazo agudo pero probablemente sea más acertado no administrar más de dos tandas y usar OKT3 o policlonales. Muchos programas usan OKT3 para el segundo episodio de rechazo, a no ser que exista evidencia de que éste es leve o esté separado del primero por varias semanas. El término rechazo refractario, aunque no está bien definido, se refiere generalmente a la persistencia del rechazo tras el uso de bolos de

esteroides y OKT3. El manejo es problemático. En algunos pacientes seleccionados puede usarse una segunda pauta de tratamiento con OKT3 obteniendo respuesta en 40-50% de ellos; cuando se decide una segunda pauta de OKT3 hay que tener en cuenta la severidad y potencial reversibilidad del rechazo, el aumento del riesgo de infecciones y tumores que es particularmente alto si se dan dos cursos de tratamiento seguidos y la posibilidad de generar anticuerpos antiOKT3 que limiten futuros tratamientos.

El uso de tacrolimus parece ser prometedor. Se ha informado en estudios no randomizados que revierte el 75% de los rechazos refractarios. Micofenolato mofetil también es una opción, pero aún no hay suficientes estudios.

Rechazos tardíos

Es un término no bien definido; en general se consideran como tales a aquellos que ocurren pasados los 3-4 primeros meses del trasplante. Pueden ser divididos en 2 tipos: aquellos que ocurren en el seno de una adecuada inmunosupresión y los que no (generalmente por no cumplimiento del tratamiento por parte del pacientes). A menudo preceden al rechazo crónico y a la pérdida acelerada del injerto. Hay pocas oportunidades de tratamiento y en alto porcentaje de casos llevan al rechazo crónico o a la pérdida del injerto. Inicialmente suelen usarse bolos de esteroides. La efectividad de OKT3 disminuye a medida que pasa el tiempo post-trasplante de forma que sólo el 40-50% de los rechazos que ocurren pasado en 3^º-4^º mes responden a OKT3; siendo al año post-trasplante esta cifra del 20%. Los que son secundarios a por no cumplimiento del tratamiento por parte del paciente responden mejor. No hay datos acerca de la efectividad de los policlonales en este tipo de rechazos.

RECHAZO VASCULAR AGUDO

Ocurre típicamente en las primeras semanas o meses del trasplante. El que se produce entre el tercer y séptimo día se llama rechazo vascular agudo acelerado y es una variación del rechazo hiperagudo en el que anticuerpos específicos para el donante a bajo título o de baja afinidad que llevan a una significativa aunque no catastrófica disfunción del injerto. Generalmente es más severo que el rechazo agudo clásico y puede tener hallazgos histológicos que se solapan con el rechazo hiperagudo, como trombosis de capilares glomerulares. Su frecuencia era del 7% en las biopsias de la era pre-ciclosporina, afortunadamente, ahora se ve en menos del 1%.

Puede ocurrir en cualquier momento, sobre todo en las primeras 6 semanas y puede darse incluso entre idénticos HLA. Puede desarrollarse rápidamente en receptores previamente sensibilizados.

PATOGENIA

Parece mediado de forma primaria por inmunidad humoral aunque también se ha sugerido la existencia de un componente celular T por el hecho de que puede responder al tratamiento con OKT3.

HISTOLOGÍA

El rechazo vascular agudo es una forma de vasculitis. En los primeros estadios, los cambios vasculares se caracterizan por endoteliosis inespecífica con hinchazón de la célula endotelial, hipertrofia y vacuolización. Posteriormente se produce marginación de células inflamatorias, entre las que se incluyen leucocitos polinucleares y mononucleares. Más tarde el endotelio puede aparecer separado de la elástica interna incluso puede observarse ulceración del mismo. En la lámina elástica interna desnuda se forman trombos de fibrina y plaquetas. En la mayoría de los casos, el endotelio está levantado por células infiltrantes mononucleares. Esto recibe el nombre de endotelialitis. La IF puede demostrar tinción endotelial importante de anticuerpos y complemento, lo cual es coherente con un mecanismo de daño mediado por anticuerpos. La endotelialitis puede afectar a capilares peritubulares (capilaritis peritubular) y vénulas. Cuando se tipifican esas células de los infiltrados vasculares se demuestra que son linfocitos T y macrófagos. Estas observaciones respaldan la conclusión de que el rechazo vascular agudo puede ser también causado por mecanismos de daño vascular mediados por células. Las lesiones no tienen por que apreciarse en todos los vasos por ello el no encontrarlas en una única muestra del riñón no las descarta. En las formas severas la endovasculitis parece expandirse desde la íntima hasta la luz vascular y hacia fuera hacia la capa media y la adventicia pudiendo ocluir la luz. El daño de la capa media y el edema evolucionan finalmente a necrosis medial incompleta con depósitos de fibrina. En los casos más severos se aprecia necrosis fibrinoide transmural. La respuesta vascular a la inflamación y al daño celular lleva a la isquemia progresiva del tejido irrigado por esos vasos. En casos de que en una muestra de biopsia no apreciemos vasculitis, la presencia de hemorragia intersticial es signo de daño severo vascular.

En el glomérulo se pueden apreciar 2 tipos de hallazgos morfológicos. El primero es la extensión del daño endotelial al endotelio capilar glomerular.

Además aparece infiltración del espacio mesangial y del capilar glomerular por células mononucleares. En los casos severos puede apreciarse trombos de fibrina o congestión capilar. También se puede ver en el espacio de Bowman hemorragia, fibrina y células inflamatorias. El segundo tipo de daño glomerular que ocurre en el rechazo vascular agudo es consecuencia de la isquemia secundaria a la vasculitis de los vasos aferentes. El ovillo glomerular puede aparecer contraído, con la pérdida correspondiente de luces capilares glomerulares y aparición de membrana basal plisada.

De forma típica encontramos células mononucleares en la adventicia periarterial, formando infiltrados inflamatorios perivasculares que pueden afectar también a la pared de la vena acompañante. Estos infiltrados se suelen ver también rodeando el área periglomerular. Es también frecuente ver marginación de células inflamatorias en el endotelio venoso, aunque generalmente estos vasos no presentan un daño tan importante y dramático como las arterias. Sin embargo puede observarse trombosis venosa como resultado de disminución del flujo sanguíneo y liberación local de factores trombogénicos tisulares.

Aparece daño tubular agudo como consecuencia de la isquemia secundaria a la vasculitis, de la trombosis arterial y de otros factores. Cuando es severo puede progresar a la necrosis cortical. Puede apreciarse hemorragia intersticial adyacente a áreas de infarto o de infiltrados linfocitarios perivasculares rodeando a vasos muy dañados. La existencia de daño tubular agudo no indica rechazo ya que es frecuente tras el trasplante y debida a la isquemia tisular que ocurre durante la preservación en frío y a la isquemia caliente que se produce durante la cirugía.

Aunque los daños de endovasculitis en el rechazo vascular agudo pueden estar limitados a las arterias musculares grandes se aprecian cambios típicos con inmunofluorescencia en las pequeñas arterias y arteriolas. De hecho, en ausencia de los cambios típicos vasculares al microscopio óptico pueden existir hallazgos característicos de rechazo vascular agudo en inmunofluorescencia. El depósito de anticuerpos y complemento en pequeños vasos representa un estadio temprano en la lesión mediada por anticuerpos. También puede representar un evento secundario en el rechazo mediado por células. Por otra parte, la mayoría de las biopsias contienen pocos vasos de mediano-gran calibre por lo que la IF puede tener gran valor para el diagnóstico de rechazo vascular agudo. El hallazgo clave en IF es depósito transmural de IgM, C1q y C3.

RECHAZO CRÓNICO

El rechazo crónico se definió en una conferencia de consenso en 1993 como deterioro progresivo de la función renal (al menos en 2 medidas

consecutivas con un intervalo de 3 meses entre ellas y que aparece como mínimo a partir del tercer mes postrasplante) en ausencia de cualquier otra patología y tras confirmación del diagnóstico en una biopsia. La naturaleza imprecisa de esta definición es evidente si tenemos en cuenta que caracteriza a un estado patológico por la ausencia de otros. El término rechazo crónico debería referirse al proceso crónico lesional que se desarrolla en el injerto como resultado de eventos inmunológicos inducidos por la introducción y persistencia de aloantígenos extraños que son presentados al sistema de reconocimiento del huésped. El término más vago y general de destrucción crónica del injerto debe ser usado para hechos en los que su origen patofisiológico es más incierto.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los criterios histológicos fueron definidos en la conferencia de Banff e incluyen inflamación y fibrosis intersticial persistente, ensanchamiento y esclerosis de la matriz mesangial glomerular, proliferación y ensanchamiento de la íntima vascular y atrofia tubular. Esta clasificación no da suficiente énfasis a las alteraciones vasculares. De hecho, la principal lesión de rechazo crónico es la endarteritis proliferativa y fibrosis concéntrica de la íntima. La afectación intersticial y glomerular es consecuencia de la isquemia debida a las alteraciones vasculares.

Las lesiones de rechazo crónico comunes a todos los órganos trasplantados son la inflamación intersticial y perivascular persistente asociado a arteriosclerosis difusa concéntrica. Este es un argumento a favor de un proceso común de destrucción de órganos trasplantados. La fibrosis parece ser sólo consecuencia de esas lesiones. A pesar de su similitud en los distintos órganos trasplantados, esas lesiones sin embargo no son específicas de un proceso inmunológico y no se pueden diferenciar las lesiones secundarias a la respuesta inmune producida hacia el injerto de otros procesos como arteriosclerosis que secundariamente lesionen los vasos y produzcan isquemia parenquimatosa asociada o no a proceso inflamatorio.

ETIOLOGÍA

Como ya hemos mencionado, la única situación en la que el término rechazo crónico debe de ser usado es si el receptor de un órgano trasplantado mantiene permanentemente un proceso inmunológico que activa el sistema de reconocimiento de aloantígenos del huésped. Este puede variar en intensidad dependiendo de las diferencias en el complejo mayor y menor de histocompatibilidad entre injerto y huésped y de la naturaleza

y especialmente de la potencia del tratamiento inmunosupresor. Estos factores pueden contribuir a una destrucción más o menos rápida del injerto. Aunque no se ha demostrado formalmente, parece probable la existencia de una respuesta alógena permanente. Uno de los datos más convincentes sobre esto provienen de la demostración de que la aterosclerosis vascular en animales ocurre de forma más rápida y difusa en aloinjertos que en isoinjertos o en injertos singénicos. Datos similares se han visto en humanos donde claramente se objetiva una mayor supervivencia en receptores HLA idénticos que en aquellos que reciben trasplante de un cadáver. Esto sugiere que la identidad en el complejo mayor de histocompatibilidad protege del rechazo crónico. De cualquier forma, el tema está en permanente debate y hasta ahora ningún estudio ha podido demostrar claramente una relación entre la identidad HLA y las lesiones histológicas de rechazo. Es obvio que muchos otros factores intervienen en esos estudios y probablemente oscurecen el efecto de la compatibilidad HLA. Además la mayor intensidad e importancia de esos otros factores (los cuales están ligados sobre todo al donante y al tiempo de isquemia) en los riñones de cadáver que en los riñones procedentes de donantes vivos HLA idénticos puede aumentar de forma artificiosa el papel que se le da a la compatibilidad HLA cuando se comparan esos 2 tipos de trasplante.

Cada vez aparecen mayor número de trabajos que relacionan los episodios de rechazo agudo y el rechazo crónico en lo que se refiere a frecuencia, severidad y duración de los primeros. El grupo de Ferguson demostró un 83% de supervivencia del injerto a los 8 años en aquellos pacientes que no habían sufrido ningún episodio de rechazo, 69% en aquellos que habían padecido un episodio y 45% en los que habían tenido más de uno. Indican estos autores que el riesgo de desarrollar rechazo crónico se multiplica por 6.45 en los pacientes que han sufrido más de 1 episodio de rechazo. Resultados similares han sido informados por otros grupos. También parece que la severidad y duración del rechazo crónico agudo se relaciona con el rechazo crónico. Los episodios de rechazo frecuentes pueden reflejar una respuesta inmune poderosa en el huésped frente al donante que puede ser precursora del rechazo crónico. El seguimiento histológico de rechazos aparentemente tratados de forma exitosa revela la persistencia de inflamación. Puede ocurrir que daño epitelial repetitivo de bajo grado induzca secreción de citoquinas fibrogénicas, moléculas de adhesión y mediadores inflamatorios que sean responsables de la replicación de la célula muscular lisa y finalmente lleven a la vasculopatía obliterativa, a la fibrosis y a la glomeruloesclerosis.

Sin embargo el proceso hacia la cronicidad puede ser también la progresión por se de las secuelas dejadas por el rechazo agudo. Cuando esos

episodios tienen afectación vascular no es sorprendente que se produzca daño progresivo en el área que dependía de la irrigación del vaso afectado. Además las lesiones endoteliales inducidas por el rechazo, las cuales son más severas si el receptor está presensibilizado contra los linfocitos del donante, son capaces de inducir la expresión en su superficie de moléculas de adhesión (integrinas y selectinas) que favorecen la agregación y adhesión plaquetaria. Esta actividad plaquetaria favorece las microtrombosis y una reducción en el diámetro de la luz arteriolar aumentando la isquemia por debajo además de esclerosis glomerular. Lesiones tubulares secundarias a la isquemia llevan a la liberación de factores de crecimiento como demostró el Nahas et al. Esas lesiones pueden atraer células inflamatorias al intersticio renal que pueden reaccionar con las células tubulares y con fibroblastos intersticiales. La activación de los fibroblastos y de miofibroblastos periarteriales puede llevar a la fibrosis tubulointersticial. Además, cada episodio de rechazo puede ser responsable de la destrucción de un número variable de nefronas. Muchos aspectos del rechazo crónico como son esclerosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial, HTA y proteinuria son características de la reducción nefronal que puede llevar a la IRC.

PATOGENIA

Parece existir un papel de los CD4 y macrófagos activados en la iniciación y amplificación de la respuesta en las paredes vasculares, de forma que se detectan productos de los macrófagos (fundamentalmente TNF α , IL-1 β y TGF β) y factores de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Como resultado de activación de las células endoteliales del injerto por liberación por parte del infiltrado focal de TNF α e IFN γ , se detectan moléculas de adhesión intracelular tipo I (ICAM1) y de moléculas de clase II del CMH. Además las células endoteliales activadas pueden producir por sí mismas una amplia variedad de citoquinas siendo la más importante el TGF β que actúa de forma paracrina y autócrina para estimular una mayor suelta de TGF β por parte de los macrófagos y de las células endoteliales. La capacidad del TGF β para promover su propia producción y sus adicionales propiedades (ej. regulación de la actividad del PDGF, estimulación de la producción de endotelina-1) le convierten en uno de los principales causantes del rechazo crónico. Las 2 drogas fundamentales utilizadas en el trasplante, esto es esteroides y ciclosporina, estimulan la producción de TGF β . El TGF β y el PDGF son potentes mitógenos de la célula muscular lisa y pueden llevar a su proliferación en la capa íntima. Además el TGF β puede originar fibrosis. Una cuestión en debate es porqué el rechazo crónico no res-

ponde a los inmunosupresores como lo hace el rechazo agudo. Una posible respuesta es que en individuos altamente productores de TGF β la producción y activación autocrina del mismo se vuelva independiente de la estimulación inmunológica. Además la producción de TGF β no necesita del NF-AT con lo cual no se afecta por la ciclosporina ni por el tacrolimus. Por otra parte, cuando son tóxicos, ciclosporina y tacrolimus aumentan la producción de TGF β .

ASPECTOS CLÍNICOS DEL RECHAZO CRÓNICO

El comienzo del rechazo crónico se considera a menudo como el momento en que la creatinina sérica excede su nivel normal y continúa subiendo progresivamente. En esta condición, el rechazo crónico puede ser diagnosticado con certeza sólo cuando la evolución de la función renal puede ser vista de forma retrospectiva. El diagnóstico de rechazo crónico incluye confirmación histológica. Estudiando muestras de biopsia de rutina realizadas entre 3 meses y 2 años postrasplante de pacientes con función renal normal y sin antecedentes de episodios de rechazo, el grupo de Kreis encontraron que un 25% de pacientes a los 3 meses y un 58% a los 2 años tenían hallazgos compatibles con rechazo crónico. La existencia de estas lesiones, en ausencia de manifestaciones clínicas, ha llevado a reconsiderar los datos actuales sobre el comienzo del rechazo crónico aceptándose que el comienzo histológico es mucho más temprano que el clínico. El curso del rechazo crónico no es en absoluto característico y la curva del inverso de la creatinina como función en el tiempo disminuye linealmente como en todas las nefropatías. Este deterioro en la función renal generalmente se asocia con aumento de la tensión arterial diastólica y proteinuria, sintomatología que no es exclusiva por supuesto de daño inmunológico renal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse con lesiones no inmunológicas durante el período que precede a la muerte del donante y al trasplante (sobre todo lesiones de isquemia-reperusión) y con lesiones inducidas por patologías independientes de la respuesta inmune. Dentro de estas últimas hay que considerar las lesiones secundarias a la toxicidad por drogas utilizadas en el trasplante, lesiones inducidas por infecciones, glomerulonefritis de novo, aparición de otras patologías que lleven a lesión en el injerto (HTA, obesidad, hiperlipemia, diabetes, etc.), y lesiones transmitidas por el donante en el injerto.

TRATAMIENTO

Hoy en día, no existe tratamiento para el rechazo crónico. Las medidas terapéuticas que podemos tomar son las mismas que existen para manejar la progresión de la IRC en los riñones nativos. Se ha demostrado una progresión más rápida en pacientes que tienen cifras de TAD superiores a 90 mm Hg, con lo cual es obligatorio un adecuado control tensional. Parece que, al menos teóricamente es beneficioso el uso de IECAs, dietas bajas en proteínas y agentes hipolipemiantes. También se ha hablado de un efecto beneficioso de suplementos de aceite de pescado pero no hay estudios controlados. Además es importante un manejo adecuado del tratamiento inmunosupresor. Siempre que se sospeche la existencia de rechazo agudo deben instaurarse bolos de esteroides, pero éstos no deben de repetirse si no hay respuesta a los mismos. Los anticuerpos linfocitarios mono o policlonales no deben usarse en presencia de rechazo crónico. La administración de dosis altas de ciclosporina puede llevar a nefrotoxicidad. Aun está por establecer el papel del micofenolato para revertir o estabilizar las lesiones vasculares de un rechazo crónico establecido, aunque parece que este agente puede ser útil al disminuir el número de episodios de rechazo agudo.

OTRAS COMPLICACIONES MÉDICAS EN EL TRASPLANTE RENAL

A pesar de las mejoras en la inmunosupresión y en otros aspectos del cuidado post-trasplante, persisten muchos problemas, algunos de los cuales son continuación o progresión de enfermedades que estaban presentes pre-trasplante. Otros son efectos secundarios de los inmunosupresores. Un manejo adecuado de todos ellos puede prevenir mucha de la potencial morbilidad que limita la plena rehabilitación de estos pacientes. Hablaremos muy resumidamente de las más frecuentes, sin olvidar que cualquier patología médica puede darse en el trasplante.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES, ATHEROSCLEROSIS E HIPERLIPEMIA.

Son la causa más frecuente de muerte post-trasplante (25-50%) y en diálisis (50% de las muertes tanto en HD como CAPD). Los mismos factores de riesgo que existían en la insuficiencia renal terminal como diabetes o intolerancia a la glucosa, hiperlipemia, HTA e hiperparatiroidismo secundario persisten en el trasplante. Se estima que el riesgo que presen-

ta un paciente trasplantado previamente libre de síntomas de desarrollar cardiopatía isquémica es 3-4 veces más que la población general. Hablaremos a continuación de los factores de riesgo.

Hiperlipidemia

Los pacientes con IRCT tienden a desarrollar hiperlipidemia con hipertrigliceridemia predominantemente. Tras el trasplante, este patrón tiende a cambiar, y aproximadamente el 50% de los trasplantes tratados con ciclosporina presentan hipercolesterolemia. Los trasplante renales generalmente exhiben hiperlipidemia tipo IIa (hipercolesterolemia pura) o tipo IIb (combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). La hipertrigliceridemia puede disminuir algo tras el trasplante pero la hipercolesterolemia se desarrolla y persiste. Las HDL pueden no ser protectoras por que las HDL de los trasplantes están anormalmente enriquecidas en triglicéridos y colesterol. Las LDL y las VLDL están también elevadas. Son factores predisponentes para la hiperlipidemia en el trasplante la insuficiencia renal, hiperglucemia, excesiva ganancia de peso, proteinuria, uso de diuréticos, betabloqueantes, esteroides y ciclosporina. Se ha observado una correlación entre niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos y las dosis acumuladas de esteroides. La ciclosporina se asocia con hiperlipidemia tipo IIa o IIb. Esta droga es lipofílica y se une al receptor de LDL y puede alterar las señales de feedback que gobiernan la síntesis de colesterol. También altera la síntesis de ácidos biliares por interferir la conversión de colesterol a ácidos biliares.

En la prevención de la arteriosclerosis y de la hiperlipemia es fundamental la dieta y control de peso, reducción de las dosis de corticoides (perder peso puede ser extremadamente difícil para un trasplante en tratamiento esteroideo y la dosis debe de ser disminuida a 10 mg o menos para tratamiento a largo plazo) y el tratamiento de la HTA. Si con las medidas anteriores no se controla la hiperlipemia, hay que recurrir a tratamiento farmacológico. Los inhibidores de la hidroximetilglutaril (HMG)-CoA reductasa (como sinvastatina, pravastatina y lovastatina) han demostrado que reducen los niveles de colesterol total y LDL. Además parece que esas drogas pueden tener un papel inmunomodulador habiéndose descrito una reducción en la incidencia de rechazo en trasplante cardíaco y parece ser que algo similar se está viendo en estudios preliminares en trasplante renal. El mecanismo parece estar relacionado con la capacidad de estos fármacos para suprimir la actividad citotóxica de las células NK. La lovastatina a dosis altas (>40mg) puede producir rabdomiolisis e IR. Esta complicación no se ha visto con dosis de 20 mg o menos. Esto no se ha descrito con pravastatina y sinvastatina. Estos fár-

macos son potencialmente hepatotóxicos por lo que deben de ser usados con precaución cuando se emplean con otras drogas hepatotóxicas. Se deben determinar rutinariamente niveles de CPK y enzimas hepáticas. Sobre la efectividad de otros agentes hipolipemiantes no hay suficientes en la literatura médica.

HTA

Es la complicación post-trasplante y es un importante factor de riesgo para enfermedad cardíaca. Su prevalencia es tan alta como del 80% en el inmediato post-trasplante disminuyendo gradualmente después. Es más frecuente en los trasplantes que mantienen sus riñones nativos que en los nefrectomizados, de hecho en ocasiones esta indicada la nefrectomía o la embolización renal bilateral como tratamiento de la HTA en un trasplante renal. Los riñones nativos continúan produciendo renina lo cual causa aumento de las resistencias vasculares intrarrenales, reducción del FPR y HTA sistémica. Tras la nefrectomía se produce una disminución en la TA y en las resistencias vasculares del trasplante. Aunque se han medido concentraciones altas de renina en los riñones nativos si se comparan con el trasplante, parece que los niveles de renina en la vena renal de los riñones nativos no es un indicador importante para la indicación o no de nefrectomía bilateral como tratamiento a una HTA refractaria. Antes de considerar este tratamiento hay que descartar otras causas de HTA.

Hay alguna evidencia que sugiere que la HTA puede ser inducida por el propio riñón donante. Estudios en pacientes con HTA esencial y nefroangiosclerosis como causa de IRCT demuestran curación de la HTA tras el trasplante de donantes normotensos y reversión del daño hipertensivo a nivel cardíaco y retiniano. Inversamente, receptores de donantes que fallecen de hemorragia subaracnoidea (y que por lo tanto presumiblemente eran hipertensos) tienen mayores posibilidades de desarrollar HTA. También se ha visto que existe correlación entre HTA en los familiares de un donante cadáver con la TA de los receptores que recibieron esos riñones. En animales parece que esto es más claro.

En el trasplante renal hay muchos factores que favorecen el desarrollo de HTA como son el uso de fármacos inmunosupresor, la disfunción del injerto o la estenosis de la arteria renal. La ciclosporina y el tacrolimus-506 por vasoconstricción de la arteriola aferente son causa de HTA. Producen además retención de sodio, expansión de volumen y supresión de renina. Aunque los bolus y altas dosis de esteroides pueden asociarse con HTA, parece que el tratamiento esteroideo a largo plazo con bajas dosis probablemente no produce ni exacerba la HTA.

Intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus

Aproximadamente 20% de los trasplantes desarrollan hiperglucemia y 5-10% requieren tratamiento. Casi todos los inmunosupresores (esteroides, ciclosporina, tacrolimus) son diabetogénicos. Los esteroides son la causa más frecuente de hiperglucemia post-trasplante. Estos fármacos pueden, entre otros efectos propuestos inducir resistencia a la insulina, alterar el consumo periférico de glucosa y aumentar la gluconeogénesis, disminuir el número de receptores de insulina y la afinidad de los mismos. Se requiere un determinado umbral de dosis acumulativas. El comienzo suele ser lento sin desarrollar clínica importante como cetoacidosis. La reducción o suspensión de los esteroides pueden resolverla. También la ciclosporina y tacrolimus son diabetogénicos. Los mecanismos propuestos para estas drogas son disminución de la secreción de insulina, aumento de la resistencia a la acción de la insulina y efecto tóxico directo en las células beta del páncreas. Hay evidencia de que tanto el FKBP12 como la calcineurina están presentes en los islotes pancreáticos y que el tacrolimus inhibe de forma reversible la síntesis de RNAm para insulina.

HEPATOPATIA POR VIRUS C

La hepatopatía es una de las más importantes complicaciones del trasplante renal, que contribuye de forma importante a su morbilidad y mortalidad. La incidencia de hepatopatía en el trasplante renal varía entre 4-38%. En una revisión de más de 2000 trasplantes, Rao y Anderson encontraron una prevalencia del 16%; mas recientemente en un estudio de 915 enfermos trasplantados entre 1971 y 1990, estos mismos autores encuentran 20% de hepatopatía aguda y 13% de hepatopatía crónica.

Muchos factores pueden contribuir al desarrollo de hepatopatía en el trasplante renal. Las causas más comunes de hepatopatía aguda son las infecciones virales incluyendo CMV, virus de Epstein-Barr, herpes simple y varicela zoster. Distintas drogas como azatioprina, ciclosporina, hipotensores, hipolipemiantes pueden también inducir hepatopatía aguda.

La hepatopatía aguda usualmente remite cuando la infección viral es superada o cuando las drogas son retiradas. Sin embargo, la hepatopatía crónica es causa de muerte en mas del 20% de los pacientes con injerto funcionante más de 5 años. En los últimos años, con la importante disminución de la hepatitis B en los pacientes en diálisis, así como con el descubrimiento del virus C como el principal causante de la hepatitis no A no B, la hepatitis C se ha convertido en la principal causa de hepatopatía crónica en el trasplante.

La hepatitis C puede ser adquirida con transfusiones sanguíneas, productos derivados de la sangre, hemodiálisis (lo más frecuente) o con el órgano trasplantado. La prevalencia de positividad para los anticuerpos VHC varía según las series entre 10-26%. Esta prevalencia está influida por distintos factores como raza, geografía, modo de tratamiento dialítico (HD o CAPD), tiempo en HD antes del trasplante, número de transfusiones previas o de trasplantes previos, y presencia de infección por virus B.

Dentro de los pacientes con HCV+ (por ELISA-2 y/o RIBA-2 y/o PCR) se ha informado que alteraciones bioquímicas hepáticas se dan en un 20 a un 70% de ellos según las series. Un porcentaje de pacientes HCV+ que puede ser alto mantienen función hepática normal y en algunos estudios son considerados como libres de enfermedad. En esto hay que ser prudentes pues se ha observado una correlación muy pobre entre bioquímica hepática y hallazgos histológicos. Tampoco existe correlación entre la histología y la viremia o el grado de la misma. La biopsia hepática es fundamental para diagnóstico, pronóstico y posibilidades de tratamiento y por ello hay centros en los que si no hay contraindicación clara, sistemáticamente realizan biopsia a todos los trasplante renales con HCV+ independientemente de los tests de función hepática. Los hallazgos histológicos son muy variados y dependen de las series: de 0-79% tienen histología normal, lesiones leves o no significativas, de 12-55% tienen lesiones más severas y de 0-23% tienen cirrosis. Esta gran variedad en el porcentaje de las lesiones encontradas radica en que las indicaciones para biopsia varían mucho según las series. Cuando se realiza biopsia de forma sistemática (sin atender a la función hepática) la mayor parte de los enfermos presentan histología normal o lesiones leves siendo la incidencia de cirrosis en torno al 4%; sin embargo cuando la biopsia se realiza en pacientes con importantes alteraciones bioquímicas como es en la serie publicada en 1993 por Morales y cols la incidencia de cirrosis es alta (23%).

Aunque hasta ahora se tenía el concepto de que la hepatopatía C no afectaba a la supervivencia del injerto ni del paciente, esto se está poniendo en tela de juicio, ya que se está informando cada día más de un aumento de la mortalidad en estos pacientes. En cuanto a la supervivencia del injerto, parece que es similar. Hay series que denotan menor incidencia de rechazo, mientras que otras dicen que es igual o mayor que la del resto de trasplantados. Por otra parte, hay que recordar que estos enfermos pueden desarrollar glomerulonefritis de novo relacionadas con el virus C, sobre todo glomerulonefritis membranoproliferativa.

No hay tratamiento adecuado. La inmunosupresión parece jugar un impacto menor en la progresión de la hepatitis C que en la B como luego veremos; de hecho algunos estudios coinciden en afirmar que la evolución de esta enfermedad es similar en trasplante y en diálisis. El interferón gamma puede desencadenar rechazo agresivo que lleva a la destrucción

del injerto. Hoy en día la tendencia es a tratar con este fármaco a los enfermos pre-trasplante.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Se asocian con alta morbilidad y son la causa más frecuente de muerte en el post-trasplante inmediato. Los signos y síntomas que usualmente son muy obvios en un individuo normal pueden ser muy sutiles en el trasplante. Aunque hay que iniciar tratamiento empírico en cuanto se sospecha infección, hay que intentar diagnosticar lo antes posible el microorganismo responsable. Conviene estar familiarizado con los gérmenes propios de cada hospital y con las resistencias a antibióticos que presentan.

La exposición epidemiológica puede ocurrir en el hospital o en la comunidad. En la comunidad el contacto con el agente patógeno puede ser desde remoto hasta reciente. Entre los recientes se incluyen virus respiratorios y patógenos relacionados con las comidas como salmonella, campilobacter y listeria monocitogens. Exposición reciente o remota también incluye otros microorganismos restringidos a determinadas áreas geográficas como micosis sistémicas (histoplasma, coccidioides y blastomices), micobacteria tuberculosa y strongiloides stercoralis. La inmunosupresión amplifica los efectos de esas infecciones, aumentando el riesgo de invasión tisular, diseminación y superinfección. En el caso de las micosis sistémicas se pueden observar tres patrones de infección: infección primaria, reactivación y reinfección. La diseminación sistémica en las tres formas es muy frecuente y pueden manifestarse como fiebre de origen desconocido, neumonitis progresiva o infección metastásica en distintos órganos como hígado, superficies mucocutáneas, huesos y articulaciones, tracto genitourinario y SNC.

Las exposiciones hospitalarias pueden ser domiciliarias o no domiciliarias. Las hospitalarias domiciliarias son aquellas que ocurren en el paciente ingresado como consecuencia de contaminación del aire o del agua por distintos patógenos como aspergillus, legionella o bacilos gram negativos como pseudomona o transmisión persona a persona por las manos o por equipo contaminado dentro de la habitación: infecciones por enterococo resistentes a vancomicina, estafilococos aureus meticilin-resistentes y clostridium difficile. En los últimos años son muy frecuentes. Su marcador o señal fundamental el agrupamiento de las infecciones en el espacio y en el tiempo (es decir que las pasan varios pacientes próximos y al mismo tiempo). Las exposiciones hospitalarias no domiciliarias ocurren cuando el paciente se expone a aire contaminado al ser trasladado para realización de otros procedimientos clínicos (como cirugía o explo-

raciones radiológicas) o como consecuencia directa de los mismos. Son más frecuentes que las domiciliarias y más difíciles de diagnosticar al no aparecer en otros pacientes del entorno.

Momento de la infección

El momento en el que aparece la infección puede dar claves importantes para sospechar el agente etiológico. Rubin ha diferenciado 3 periodos: 1) el primer mes; 2) del primer al sexto mes; 3) a partir de sexto mes.

Infecciones en el primer mes

Raramente la infección es transmitida por el órgano trasplantado. Aunque se han descrito casos raros de infección diseminada por *Toxoplasma gondii* o herpes virus, es fundamental una evaluación cuidadosa del donante y receptor para descartar posibles bacteriemias o funguemias. Mas del 90% de las infecciones en el primer mes son infecciones por bacterias nosocomiales o por *Candida* en la herida quirúrgica, pulmones, tracto urinario (estas constituyen aproximadamente el 60%) o accesos vasculares y catéteres de drenaje siendo factores determinantes el tiempo de intubación, la presencia de stents y otros cuerpos extraños, la duración de los accesos vasculares, el uso de catéteres de drenaje y la presencia de tejidos desvitalizados y de colecciones. Es típico en el primer mes la ausencia de infecciones oportunistas y su aparición en este tiempo debe hacer sospechar la existencia de una epidemia nosocomial o inmunosupresión previa al trasplante o infección preexistente en el donante.

Infecciones entre el 1º y 6º mes

Aquí la más frecuente es la infección por CMV. Además estos virus inmunomoduladores (fundamentalmente CMV pero también Epstein-Barr, virus de la hepatitis B y C, HIV) unidos a la inmunosupresión del paciente hacen posible la aparición de infecciones oportunistas como *Pneumocistis carinii*, *aspergillus* y *leisteria monocitogens*.

Infecciones a partir del 6º mes

Mas del 80% de los trasplantes son exitosos y mantenidos a largo plazo con poco tratamiento inmunosupresor con lo que a partir del 6º mes las

infecciones que aparecen son similares a la población general. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen infección crónica o progresiva por CMV, hepatitis B o C, Epstein Barr o también probablemente por papilomavirus. Estas infecciones pueden dañar al órgano trasplantado o contribuir al desarrollo de cáncer (ej. Carcinoma hepatocelular siguiendo a infección por virus de la hepatitis B o C, linfoma por el Epstein-Barr o carcinoma escamoso por papilomavirus).

Entre un 5-10% de los trasplantes desarrollan infecciones oportunistas a partir de 6º mes y son aquellos que tienen pobre función renal, han recibido dosis altas de esteroides, tienen episodios recurrentes de rechazo o infecciones virales crónicas. Aquí pueden aparecer infecciones por *Pneumocistis carinii*, *Listeria monocitogens*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus* y *Criptococo*. En estos pacientes puede ser importante profilaxis a largo plazo con cotrimoxazol, evitar exposiciones ambientales (por ej., cavar en jardines puede llevar a desarrollar *Nocardia asteroides* o *Aspergillus*) y en ocasiones profilaxis antifúngica.

Infecciones de interés especial en el trasplante

Citomegalovirus (CMV)

El CMV tiene 2 propiedades que determinan su papel en el trasplante: latencia y asociación celular. Una vez infectado un sujeto (es decir una vez seropositivizado) tiene al virus de por vida. La activación desde la latencia es inducida por muchos factores presentes en el trasplantado: tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios y drogas citotóxicas, reacciones alógenas e inflamación e infección sistémica. Una infección sistémica se acompaña de liberación de TNF y de otras citoquinas proinflamatorias que estimulan una amplia variedad de mensajeros intracelulares (por ej. el factor de transcripción nuclear NF- κ B) que inician la reactivación del virus desde la latencia llevando a la replicación viral. El CMV replicante se asocia de forma muy importante a las células. Estas células infectadas expresan fragmentos peptídicos del virus en la superficie de las células asociadas a moléculas de antígenos de histocompatibilidad para ser destruidas por linfocitos T citotóxicos. Los distintos inmunosupresores afectan a la infección viral; los anticuerpos antilinfocitarios y las drogas citotóxicas intensifican la activación viral desde la latencia y drogas como ciclosporina, tacrolimus y corticoides promueven la persistencia y diseminación del virus en el huésped al suprimir las respuestas inmunes antivirales del mismo.

La infección por CMV puede cursar de forma asintomática o producir enfermedad severa. Entre las manifestaciones se encuentran: síndrome de infección viral: fiebre y mialgias (enfermedad Mononucleosis-like), leu-

copenia o trombopenia, neumonitis intersticial, encefalitis, infección en el órgano trasplantado (hepatitis, nefritis, miocarditis o pancreatitis) e infección de tejidos nativos (retina, tracto gastrointestinal o páncreas) .

Como efectos indirectos tenemos la aparición de rechazo agudo, sobreinfección bacteriana (fundamentalmente pulmonar) y producción de un estado de inmunosupresión que conduce a aparición de infecciones oportunistas. Además el CMV puede relacionarse con la enfermedad linfoproliferativa del trasplante asociada a Epstein-Barr y parece que también se relaciona con el «síndrome del conducto biliar perdido» en trasplante hepático, la aterosclerosis acelerada de coronarias en trasplante cardíaco, la bronquiolitis obliterante en trasplante pulmonar y la glomerulopatía crónica del trasplante renal. Todos estos efectos indirectos son debidos a que el virus replica en una amplia variedad de células incluidas células epiteliales, endoteliales, linfocitos, células mononucleares y una amplia variedad de células parenquimatosas. El CMV activa el DNA, el RNAm y la síntesis de proteínas llevando a la producción de receptores Fc, moléculas de adhesión intercelular, oncogenes, glucoproteínas de superficie celular análogas a los antígenos de clase I y una variedad de citoquinas proinflamatorias. Esas citoquinas aumentan la expresión de antígenos de clase II del CMH en el injerto. Además CMV bloquea el procesamiento y la expresión de antígenos tempranos específicos de CMV para desencadenar la respuesta inmune celular citotóxica. Todo esto lleva a alterar la respuesta celular citotóxica. Como resultado de estos déficits inmunes mediados por el CMV, el paciente se vuelve más susceptible a las infecciones oportunistas. Por ello, en un paciente con una infección poco habitual, como aspergillus o pneumocistis la posibilidad de CMV como cofactor debe de ser considerada.

Los órganos trasplantados son más susceptibles a la infección por CMV que los órganos nativos. La infección del injerto permite al CMV participar en daño a nivel del mismo. La relación entre rechazo y CMV parece ser bidireccional de forma que el CMV puede desencadenar rechazo y la inflamación causada por el rechazo puede aumentar la replicación viral. Por ello, tanto el rechazo agudo como algunas formas de rechazo crónico (ej. bronquiolitis obliterante en trasplante de pulmón, «síndrome del conducto biliar perdido» en trasplante hepático y la aterosclerosis coronaria acelerada en el trasplante cardíaco) se asocian con la infección por CMV, aunque no son causadas de forma exclusiva por el CMV. En concordancia con esto, hay estudios que demuestran respuesta al tratamiento con ganciclovir de rechazos crónicos biopsiados sin aumentar la inmunosupresión.

Además la enfermedad por CMV multiplica por 7 o 10 el riesgo de sufrir enfermedad linfoproliferativa postrasplante probablemente debido a la liberación de citoquinas, factores de crecimiento e inmunosupresión.

Para el diagnóstico temprano lo mejor es determinar antigenemia o PCR en sangre.

El tratamiento de la infección por CMV es ganciclovir intravenoso durante 2-4 semanas y no debe de ser interrumpido hasta que no se demuestre desaparición de la viremia, lo cual es fundamental para prevenir la recidiva que es muy frecuente y para limitar el desarrollo de resistencias a ganciclovir. Algunos centros asocian gammaglobulina específica para tratar enfermedad severa o recidivante. Bajos niveles séricos de ganciclovir, como son los que se alcanzan con el tratamiento con ganciclovir oral, pueden desencadenar resistencias al fármaco cuando se está en altos grados de replicación viral. La resistencia a ganciclovir puede ser tratada con foscarnet o con otros fármacos antivirales.

Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT) y virus Epstein-Barr

Replicación activa del virus de Epstein-Barr (VEB) se produce en un 20-30% de los trasplantes y en más del 80% de los que reciben terapia con anticuerpos antilinfocitarios. Aunque puede aparecer un síndrome de mononucleosis (similar al del CMV), el papel fundamental del VEB en el trasplante deriva de su relación con la ELPT. Se trata de un proceso linfoproliferativo de las células B que varía desde un proceso policlonal benigno que disminuye cuando se reduce la inmunosupresión (generalmente en receptores pediátricos) hasta un linfoma maligno monoclonal resistente a cualquier tratamiento. De este proceso hablaremos más tarde.

Neumonía

Después de las infecciones urinarias son quizá las más frecuentes. Según el patrón radiológico se puede sospechar un germen u otro de forma que si apreciamos

- Consolidación: Si es agudo hay que pensar en bacterias (incluida Legionella) aunque siempre hay que descartar TEP, hemorragia o edema pulmonar. Si es crónico descartar hongos, Nocardia asteroides y tuberculosis; más raramente virus.
- Anomalías peribroncovasculares: si son agudas valorar edema pulmonar, bacteria o virus (sobre todo influenza) y si son crónicas pensar en Pneumocistis y virus.
- Infiltrado nodular: si es agudo: bacterias (incluida Legionella) o edema pulmonar; si es crónico: hongos, Nocardia asteroides y tuberculosis; más raramente pneumocistis.

El TAC torácico es el mejor método para el diagnóstico temprano sobre todo cuando la radiología es normal o inespecífica.

Infección del SNC

Los gérmenes causantes más frecuentes son *Listeria monocytogens*, *Criptococo neoformans* y *Aspergillus fumigatum*. La forma de presentación puede ser muy distinta a la del resto de la población. Los efectos antiinflamatorios del tratamiento inmunosupresor pueden enmascarar signos meníngeos asociados a meningitis. Muchas veces la única sintomatología es fiebre de origen desconocido y cefalea y ante ello hay que realizar de forma urgente un TAC. Puede cursar en el trasplante con 4 patrones distintos: 1) Meningitis aguda, causada generalmente por *Listeria monocytogens*. 2) Meningitis crónica o subaguda (fiebre y dolor de cabeza durante varios días o semanas en ocasiones asociado a estado confusional) causada generalmente por *criptococo* aunque hay que pensar también en *M. tuberculosis*, *Listeria monocytogens*, *Nocardia asteroides*, *Histoplasma*, *Sestercoralis* o ELPT asociada a VEB. 3) Infección focal cerebral (manifestada por convulsiones o síntomas focales) puede ser por *Listeria*, *Toxoplasma* o *Nocardia*, por infección metastásica por *Aspergillus* y ocasionalmente por enfermedad linfoproliferativa. 4) Demencia progresiva con o sin síntomas de focalidad y/o convulsiones puede ser debido a leucoencefalopatía multifocal progresiva debida al papovavirus JC o a infecciones por otros virus (CMV, VEB, herpes simple) y en ocasiones a desmielinización u otros efectos tóxicos por ciclosporina y tacrolimus.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALMOND, PS, MATAS, A, GILLINGHAM, K, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55:752.
2. BASADONNA, GP, MATAS, AJ, GILLINGHAM, KJ, et al. Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55:993.
3. BECHTEL, U, SCHEUER, R, LANDGRAF, R, et al. Assesment of soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, sELAM-1) and complement cleavage products (sC4d, sC5b-9) in urine: Clinical monitoring of renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; 58:905.
4. CASIRAGHI, F, RUGGENENTI, M, NORIS, G, et al. Sequential monitoring of urine-soluble interleukin 2 receptor and interleukin 6 predicts acute rejection of human renal allografts before clinical or laboratory signs of renal dysfunction. *Transplantation* 1997; 63:1508.

5. CECKA, JM, TERASAKI, PI. Early rejection episodes. In: Clinical Transplants, Terasaki, PI (Ed), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1989, p. 425.
6. COLVIN et al. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 8: 1930-1941, 1997.
7. COLVIN RB. The renal allograft biopsy. *Nephrology Forum. Kidney Int* 1996 (50) 1069-1082.
8. DANOVITCH. *Handbook of kidney transplantation*. Ed Little, Brown end Company, 1976.
9. FISHMAN et al. Infection in Orgau-Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med* 338 (24): 1741-1750; 1988.
10. FORSYTHE, JL, SHENTON, BK, PARROT, NR, et al. Plasma interleukin 2 receptor levels in renal allograft dysfunction. *Transplantation* 1989; 48:155.
11. HELDERMAN, JH, HERNANDEZ, J, SAGALOWSKI, A, et al. Confirmation of the utility of fine needle biopsy of the renal allograft. *Kidney Int* 1988; 34:376.
12. HURAB, S, GOLDBERG, H, KATZ, A, et al. Percutaneous neeedle biopsy of the transplanted kidney: technique and complications. *Am J Kidney Dis* 1989; 14:13.
13. HUTCHINSON IA. Immune mechanism of long-term graft acceptance. *Adv Nephrol* 1996; 25:17.
14. LINDHOLM, A, OHLMAN, S, ALBRECHTSEN, D, et al. The impact of acute rejection episodes on long term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993; 56:307.
15. MORRIS. *Kidney transplantation*. Ed Saunders. Cuarta edición, 1994
16. ROBERTI, I, PANICO, M, REISMAN, L. Urine flow cytometry as a tool to differentiate acute allograft rejection from other causes of acute renal graft dysfunction. *Transplantation* 1997; 64:731.
17. SAYEGH MH, CARPENTER CB. Acute renal allograft rejection: Diagnosis. Up to date 1998.
18. SHAPIRO et al. *Renal transplantation*. Ed Appleton & Lange, 1997.
19. SOLEZ et al. International standardization of nomenclature and criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44:411-422, 1993.
20. VOSNIDES et al. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 52:843-861; 1997.
21. YOSHIMURA, N, OKA, T, KAHAN, BD. Sequential determinations of serum interleukin 6 levels as an immunodiagnostic tool to differentiate rejection from nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Transplantation* 1991; 51:172.