

TRASPLANTE RENAL

Dr. Welsh, Patricio - Dr. Mocellini, Juan A. - Dr. Turín, Mario D. - Dr. Jost, Luis José
Dr. Suárez, Argemiro - Dr. Repetto, Roberto - Dr. Desmery, Ricardo
Dr. Iotti, Roberto - Dr. Dávalos Michel, Mario - Dra. Moreno, María Jesús
Dra. Otero, Raquel - Dr. Etchegoyen, Félix P.

Resumen y conclusiones

Entre 1970 y noviembre de 1976 fueron trasplantados con riñones provenientes tanto de dadores vivos (21) como de dadores cadavéricos (5), 26 pacientes portadores de una insuficiencia renal crónica terminal.

El número de casos que han completado el seguimiento por 1 año (23) y 2 años (17) permite comparar los resultados de sobrevida, tanto de los pacientes como de los injertos, con los del Registro Internacional.

La sobrevida de los pacientes a 1 y 2 años del trasplante, de 78 y 69 %, así como del injerto de 70 y 64 %, respectivamente, concuerda con los promedios publicados por el Registro.

Tomando los mismos datos para los 21 trasplantes efectuados con riñones provenientes de dadores vivos, las cifras de nuestra serie, 84 y 77 % de sobrevida del paciente al año y dos años y 74 y 69 % de sobrevida del injerto para esos mismos periodos, respectivamente, son coincidentes con los resultados del Registro mencionado.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la presente serie, es que pensamos que el trasplante de riñón debe ser indicado como terapéutica de elección a todos aquellos pacientes portadores de insuficiencia renal crónica terminal, que cumplan los criterios señalados para ser considerados receptores, ya que la recuperación total de la salud de esos enfermos sólo puede lograrse con un trasplante exitoso, y las posibilidades de que esto ocurra alcanzan cifras que justifican plenamente la indicación.

Introducción

El trasplante renal como tratamiento de la insuficiencia renal comienza con Hume y colaboradores, quienes en la década del 50 publicaron las primeras experiencias entre seres humanos con sobrevida de 7 meses.⁽¹⁾ Fueron 9 los pacientes injertados con riñones cadavéricos. El sitio de implante elegido fue el muslo del receptor, anastomosándose los vasos renales a los femorales, abocando el uréter a la piel.

La evolución de los conocimientos en cirugía vascular, en inmunología clínica y el empleo de prednisona y azatioprina hizo posible el empleo de riñones de donantes vivos relacionados.^(2, 3, 4, 5, 6, 7) A esto se agregó una paulatina liberación de los criterios de selección del receptor, permitiendo así el tratamiento de pacientes a los que previamente se les hubiera negado el mismo.

Como ejemplo del rápido cambio de conceptos basta recordar que Merrill,⁽⁸⁾ en 1968 consignó una serie de factores necesarios para la selección de receptores. Otros autores incluyeron en el criterio de selección las condiciones socio-económicas, antecedentes de enfermedad maligna y factores psicológicos. Este criterio de Merrill, con el tiempo, se ha hecho más elástico. Por ejemplo, Kjellstrand⁽⁹⁾ considera que la única indicación principal para el trasplante renal es la insuficiencia renal que no puede corregirse por medios conservadores. De acuerdo con este autor, las únicas contraindicaciones serían: 1) incompatibilidad ABO; 2) presencia de anticuerpos contra antígenos del dador; 3) infección activa; 4) enfermedad maligna no controlada.

A partir de 1964⁽¹⁰⁾ con el descubrimiento del primer sistema de histocompatibilidad humano, la inmunología se abocó a estudiar la relación entre este sistema y las sobrevidas de los diferentes órganos trasplantados.^(11, 12, 13)

En la actualidad, este sistema, llamado Sistema Mayor de Histocompatibilidad, HLA,^(14, 15, 16) de gran complejidad y localizado en un segmento del cromosoma 6 junto al locus que gobierna la inmunorresistencia (Ir), demostró tener una real importancia en la sobrevida de los trasplantes, a tal punto que las grandes estadísticas mundiales⁽¹⁷⁾ confirman que a mayor compatibilidad, mayor sobrevida.

También ha cambiado el criterio de la edad; existe experiencia de trasplantes en niños de 2 años.⁽¹⁸⁾ El mismo grupo de autores señalan trasplantes realizados en enfermos de 71 años. El planteo actual es que es más importante la edad fisiológica que la cronológica. Otro concepto que ha variado en cuanto a enfermedades generalizadas y trasplante renal es, por ejemplo, no esperar en el diabético que ocurra el deterioro renal antes de proponer el tras-

plante: cuanto más prematuramente se haga éste, mayores serán las posibilidades. Además, a lo expuesto debe agregarse que con este criterio hasta puede detenerse, o por lo menos aminorarse el deterioro de la visión.

Las anomalías adquiridas o congénitas en el tracto urinario bajo, o las vejigas neurogénicas, tampoco son obstáculo para el trasplante desde que se ha preconizado el uso de la vejiga ileal.

En enfermos con cáncer, actualmente prima el criterio de esperar un año después de la ablación del tumor, para detectar la existencia o no de metástasis y proceder al trasplante en esta segunda instancia. Lo propio en el tumor de Wilms bilateral que ha pasado un año de la nefrectomía bilateral sin evidencia de tumor: el paciente es pasible de trasplante.

Tampoco constituyen contraindicaciones las afecciones vasculares, coronarias, esclerosis vasculares y vasculares periféricas, las que previa y sistemáticamente eran excluidas del trasplante renal. Aun los factores psicológicos tienen hoy relativa trascendencia, pues son muy difíciles de evaluar para asignarles verdadera significación; también se conoce mejor el deterioro psíquico de los enfermos en uremia.⁽¹⁸⁾ Once años tratando renales crónicos y no pudiendo aportar más que procedimientos dialíticos a estos enfermos, mientras que en otros países se desarrollaba y experimentaba con los trasplantes de donantes vivos relacionados o cadavéricos, nos llevaron a organizar un grupo clínico-quirúrgico de trasplantes y comenzar con nuestro propio programa.

Los resultados obtenidos desde 1970 hasta ahora han sido satisfactorios, no apartándonos de las estadísticas presentadas por centros internacionales de reconocida capacidad.

Material y métodos

A partir de agosto de 1970 y hasta noviembre de 1976 se efectuaron 26 homoinjertos renales en igual número de receptores cuyas edades límites fueron 7 y 48 años. Del total, 17 fueron del sexo masculino y 9 del femenino.

La enfermedad renal primaria causante de la insuficiencia renal crónica terminal fue determinada por estudios anatomopatológicos en 18 casos: 13 glomerulonefritis, 2 pielo-nefritis y 3 riñones terminales. En 2 casos de poliquistosis renal se llegó al diagnóstico por exámenes radiográficos. En los 6 casos restantes, el diagnóstico clínico fue de glomerulonefritis, pero no hubo comprobación anatomopatológica. Veintiún pacientes recibieron el riñón de donantes vivos relacionados por lazos de sangre (11 madres, 6 padres, 3 hermanos, 1 primo); en 5 casos se utilizaron 4 donantes cadavéricos, cuyo fallecimiento se produjo por muerte natu-

ral, habiéndose contado en todos estos casos con la autorización familiar para la exéresis del órgano a trasplantar. Las edades límites de los donantes vivos osciló entre 28 y 67 años y la de los donantes cadavéricos entre 23 y 38 años. De los 21 donantes vivos, 12 fueron del sexo femenino y 9 del masculino; de los 4 donantes cadavéricos, 3 fueron varones.

A) Estudio y selección del receptor

Los enfermos con insuficiencia renal crónica candidatos a un trasplante renal, son sometidos al siguiente protocolo de estudio, luego de efectuada su historia clínica:

- 1) hemograma completo y eritrosedimentación;⁽¹⁹⁾
- 2) estudio de la hemostasia (Howell, Quick, KPTT);^(20, 21, 22, 23)
- 3) urea en sangre;^(24, 25, 26)
- 4) glucemia;^(27, 28, 29, 30)
- 5) ácido úrico;⁽³¹⁾
- 6) hepatograma completo, antígeno australiano;^(32 a 34)
- 7) pH, CO₂, Na, K, Cl, Ca y P;^(48 a 53)
- 8) VDRL, Machado-Guerreiro;^(45, 46, 47)
- 9) orina completa;⁽⁵⁴⁾
- 10) bacteriológico de orina, cultivo y antibiograma;
- 11) clearance de creatinina de 24 horas;^(55 a 58)
- 12) proteinuria de 24 horas;
- 13) complemento sérico;^(59 a 63)
- 14) antiestreptolisina O;⁽⁶⁴⁾
- 15) electroforesis;^(65, 66)
- 16) factores antinucleares;^(73 a 75)
- 17) fenómeno LE;^(67 a 70)
- 18) parasitológico de materia fecal;⁽⁷⁶⁾
- 19) anticuerpos antimembrana basal por inmunofluorescencia;
- 20) electrocardiograma;
- 21) radiografía de tórax y seriada gastroduodenal.

TABLE 1

Receptores	Dadores
Edad: 7-48 años	Edad: 23-67 años
Sexo: 17 hombres 9 mujeres	Sexo: 11 hombres 14 mujeres
Causa de insuficiencia renal:	
Glomerulonefritis crónica 19	Dadores vivos relacionados 21
Riñón terminal 3	Dadores cadavéricos 4
Pielonefritis crónica 2	
Riñón poliquístico 2	

De acuerdo con los resultados de estos estudios, nos hemos establecido una serie de condiciones para que el enfermo con insuficiencia renal crónica sea aceptado como potencial receptor de un trasplante de riñón. Estas son:

- 1) Padecer insuficiencia renal terminal ocasionada por una enfermedad irreversible del parénquima renal, con función determinada por el clearance de creatinina menor de 5 %, o síntomas secundarios a la misma que no respondan a la terapéutica convencional.
- 2) Ausencia de enfermedades que puedan reactivarse o acelerar su curso por el tratamiento inmunosupresor necesario para el trasplante, o que condicionen una sobrevida limitada del paciente.
- 3) Aceptación del trasplante por parte del paciente, previo conocimiento de todos los detalles vinculados al mismo, incluyendo complicaciones y sobrevida.
- 4) La edad mayor de 50 años ha sido un factor limitante en la presente serie. Este criterio es pasible de ser modificado.
- 5) Ausencia de pancitopenia.

La presencia de anticuerpos circulantes antimembrana basal, puede ocasionar un rechazo agudo o hiperagudo, por lo

que la presencia de estos anticuerpos indica que está contraindicado hacer estos trasplantes. Nosotros observamos la presencia de estos anticuerpos en 2 casos y procedimos de acuerdo con lo aconsejado:⁽⁹⁾ realizar una nefrectomía bilateral previa en ambos casos. El estudio anatomopatológico demostró la existencia de lesiones glomerulares, con depósitos lineales por inmunofluorescencia. Estos enfermos fueron mantenidos en hemodiálisis, y luego de demostrarse la ausencia de anticuerpos circulantes por un período no menor de 6 meses, fueron sometidos al trasplante.

La mayoría de los enfermos con insuficiencia renal crónica son hipertensos. En algunos, esta hipertensión es volumen dependiente y puede ser corregida con hemodiálisis y drogas hipotensoras. En otros, persiste hipertensión arterial grave, pese a estas medidas, y se los considera renina dependientes; en estos casos debe efectuarse nefrectomía bilateral.⁽⁷⁷⁾

En la presente serie se efectuó en 7 casos: en 6, entre 1 y 2 meses antes del trasplante, y en uno, 3 meses después. Veinticinco de los 26 pacientes trasplantados fueron sometidos a hemodiálisis antes de la operación por un período promedio de 6 meses, con valores extremos de 1 a 20 meses. Diecinueve pacientes recibieron 5 ó más transfusiones antes del trasplante, 6 recibieron entre 1 y 4 y un paciente ninguna.

B) Estudio urológico del receptor y cirugía complementaria

En un porcentaje significativo (3-12 %) de nuestros trasplantados, la causa condicionante de insuficiencia renal estaba en relación con infección urinaria, vinculada a uropatías dinámicas y obstructivas infravesicales. La confirmación es patrimonio del examen urológico, pues clínicamente sólo puede sospechárselas. Al asociarse habitualmente con infección urinaria, provoca la persistencia y la recurrencia de ésta o la reinfección, lo que a su vez condiciona insuficiencia renal pielonefritica de evolución frecuentemente subclínica. Por lo tanto, salvo en una oportunidad, procedimos a estas exploraciones radiográficas (cistometrografía, cistouretrografía) para confirmar o descartar la existencia de dichas uropatías.

Una simple estenosis del meato urinario puede actuar como obstrucción infravesical, y su repercusión urodinámica es tanto más marcada cuanto más intensa y precoz es su aparición en el tiempo, ya que el feto y el lactante no han completado la innervación ni el desarrollo anatomovesical, lo que torna más lábil al aparato urinario, ante cualquier obstrucción.

En el adulto, cuya vejiga ha completado su desarrollo o innervación, existen mecanismos de adaptación frente a una obstrucción, fundamentalmente a través de la hipertrofia compensadora del detrusor; por ello estas alteraciones son más discretas, pero por lo mismo no menos graves (fig. 1).

Como en la mayoría de los insuficientes renales avanzados ya no se logran urografías satisfactorias de orientación, el estudio debe comenzar necesariamente por las cisto y uretrografías en sus múltiples variantes. Debe realizarse con el máximo de recaudos para evitar una infección o sobreinfección urinaria; a pesar de ello, el hecho de instrumentar la uretra, que es séptica, implica riesgos que deben valorarse. Con la cistometrografía se controla la sensibilidad propioceptiva de la vejiga y los caracteres morfológicos de ésta, existencia de divertículos, etc. (fig. 2).

Quizá lo más trascendente en los insuficientes renales es la búsqueda de reflujo uretral. Con ambos exámenes es posible evidenciarlos y según sean de baja o de alta presión o miccionales, libres o atrapados, su peligrosidad urodinámica varía, pero no así la infectiva, que es similar en todos ellos.

El estudio radiológico debe luego investigar el comportamiento del reflujo hallado.

Si terminada la micción no hay residuo (fig. 3), pero sí reflujo, la alteración está localizada en la unión ureterovesical.

Placas posteriores mostrarán que el reflujo primitivo reingresa a la vejiga y aparece con pseudoresiduo (fig. 4).

Realizamos la uretrografía cuando no se logró la cistouretrografía y se supone la existencia de estenosis uretral, por el antecedente de un chorro miccional mal proyectado o por el contrario fino y de gran alcance que hacen pensar en obstrucción proximal o distal, respectivamente. La determinación del flujo miccional instantáneo o medio (volumen de la micción/tiempo) es otro parámetro que orienta hacia la realización de este examen.

Para la realización de un trasplante renal, el receptor debe contar con la vía excretora infravesical normal o previamente reparada.



Figura 1 - Paciente Nº 6. Insuficiencia renal por pielonefritis. Uropatía causal: estenosis del meato. Cistouretrografía, poscistometrografía. Reflujo libre. Riñón único.

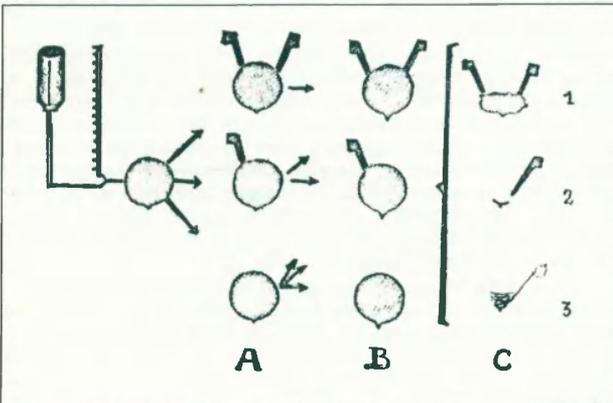


Figura 2. Cistometrografía y cistouretrografía. A) lleno vesical, aparición de reflujo bilateral, unilateral o no se produce; B) cistouretrografía, persistencia de la situación anterior o aparición durante la micción de reflujo, no existente durante el lleno; C 1) en la posmicción, reflujo y residuo vesical; 2) reflujo ureteral atrapado, sin residuo; 3) reflujo libre que reingresa a la vejiga. Pseudoresiduo.

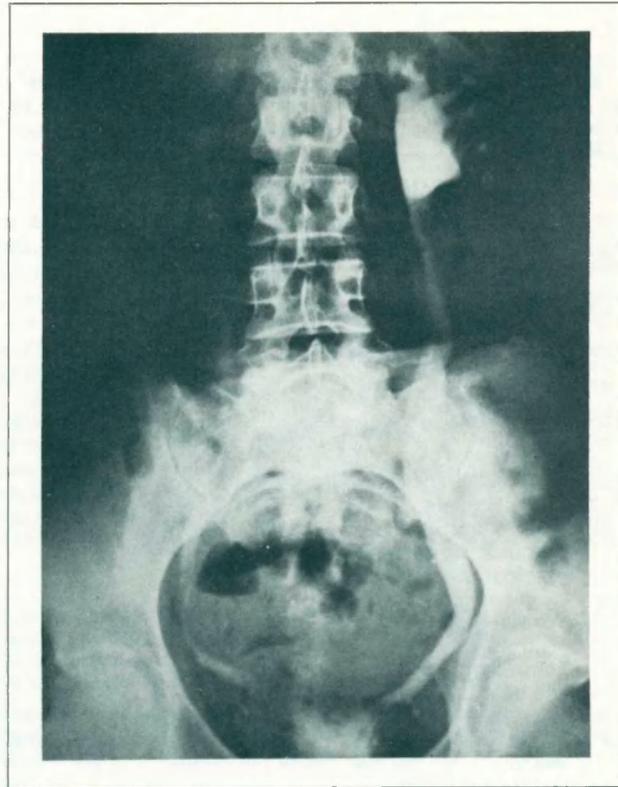


Figura 3 - Paciente Nº 9. No existe residuo vesical. Reflujo bilateral posmiccional.

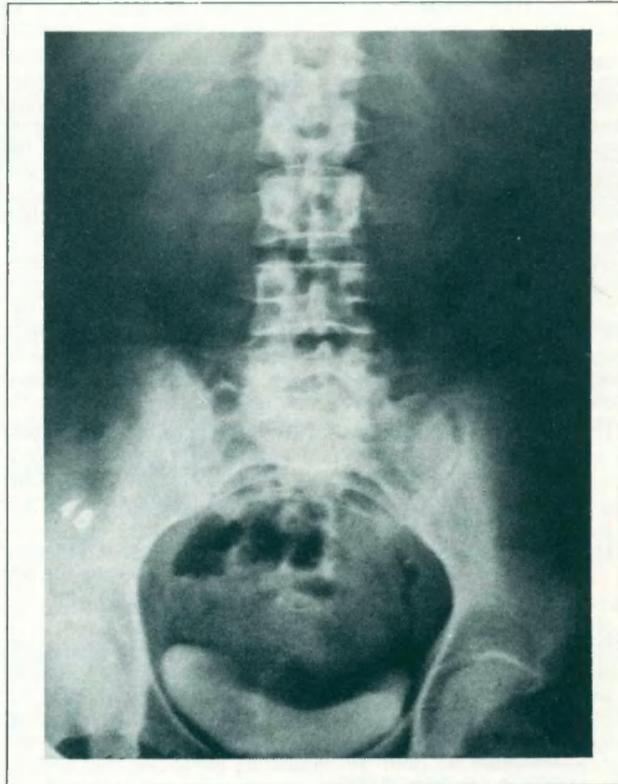


Figura 4 - Paciente Nº 9. Mismo estudio. Reflujo libre que reingresa a la vejiga, luego de la micción. Pseudoresiduo.

Hemos referido como obstrucción, al hablar de estudio radiográfico, la estenosis del meato; nosotros debimos corregir un caso (paciente 6). Esta o cualquier otra uropatía obstructiva infravesical será reparada previamente por el procedimiento que corresponda; en este caso, por ampliación del meato. A continuación se intervienen las secuelas condicionadas por aquélla a nivel vesical o ureteral.

Uno de los problemas más frecuentes por considerar es el vinculado con el reflujo secundario a esa obstrucción mencionada, o aquel otro que es considerado primitivo y cuya etiología está directamente en relación con una malformación local en la unión vesical.

Si tenemos en cuenta que los gérmenes Gram negativos se reproducen cada 20 minutos, aproximadamente, y son los habituales de las infecciones urinarias, el reflujo séptico que reingresa a la vejiga luego de la micción actúa como un reservorio de gérmenes, que se multiplican en el intervalo miccional hasta alcanzar concentraciones bacterianas significativas, a pesar de la dilución; aquélla se reproduce en progresión geométrica; ésta, numérica. El fenómeno se repite luego de cada micción y la infección urinaria —pielonefritis— se hace incontrolable médicamente.⁽⁷⁹⁾

En caso de demostrarse un reflujo ureteral deberá procederse a la ureteronefrectomía, pues tales alteraciones se comportan como focos sépticos urinarios, cuyo riesgo es aún mayor ante la necesidad de administrar inmunosupresores. En nuestra serie hemos efectuado la urteronefrectomía en 2 enfermos, en ambos casos unilateral.

En un paciente se realizó previa al trasplante y en el otro 2 meses después, por persistir una infección urinaria rebelde al tratamiento con antibióticos.

En total, y por las razones expuestas, hemos efectuado las siguientes operaciones complementarias del trasplante:

Nefrectomía bilateral por hipertensión	7 casos
Nefrectomía bilateral por anticuerpos antimembrana basal	2 casos
Ureteronefrectomía unilateral por reflujo	2 casos
Meatotomía	1 caso

La técnica quirúrgica utilizada en estos casos se describe a continuación.

Nefrectomía por lumbotomía posterior: para lograr el abordaje renal trasaponeurótico sin seccionar planos musculares o con mínima incisión de éstos nos valemos de la lumbotomía posterior y vertical.⁽⁸⁰⁾

Ureterectomía por incisión ilio-inguinal de Puigvert (modificada).⁽⁸¹⁾

C) Estudio anatomopatológico de los riñones

Se efectuó el estudio anatomopatológico de los riñones del receptor en 18 pacientes; en 7 casos el material se obtuvo por punción biopsia, y en 11 se estudiaron los riñones obtenidos por nefrectomía, de acuerdo con las indicaciones expresadas.

El material fue procesado por las técnicas de rutina de inclusión en parafina y coloreados con hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson y metenamina plata.

Los diagnósticos anatomopatológicos que llevaron a insuficiencia renal crónica fueron: glomerulonefritis crónica; 13 observaciones; pielonefritis crónica, 2, y riñón terminal, 2. Esta última situación está definida por la presencia de severa esclerosis de glomérulos, túbulos, vasos e intersticio, que no permiten establecer el proceso que llevó a la insuficiencia renal.

De los 13 casos con glomerulonefritis crónica, en 4 se pudo saber, por biopsia previa, la enfermedad glomerular primaria: glomerulonefritis rápidamente progresiva, 2 observaciones; glomerulonefritis membranoproliferativa, 1, y nefropatía membranosa, 1.

El estudio macroscópico de estos riñones de nefrectomía complementaria y autopsia demostró, en todos los casos,

marcada disminución del tamaño, con diversos grados de retracción en su superficie externa. El peso variaba entre 45 y 100 g (normal 150 g).

En 10 de los 11 pacientes nefrectomizados se observaron lesiones que se vinculan a la sobrevida prolongada por la diálisis crónica: marcado engrosamiento fibroso subintimal de arterias de gran y pequeño calibre, con disminución marcada de luz, acompañado de severo grado de fibrosis glomerular e intersticial con otras lesiones vasculares, como endoarteritis obliterante, que son consecuencia de hipertensión arterial severa.

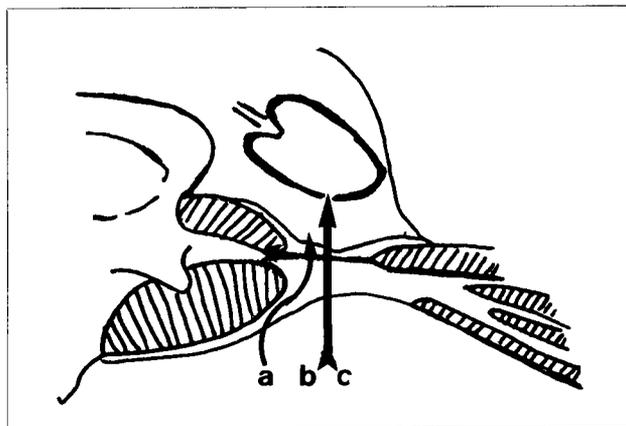


Figura 5. Lumbotomía posterior. A) vía de Gil Vernet; B) vía de Simon; C) vía de Guyón (con sección muscular mínima y posibilidad de ampliación).

D) Estudio y selección del dador

Habiendo establecido la indicación de llevar a cabo un trasplante de riñón en un determinado receptor y contando con uno o más potenciales dadores vivos relacionados, que hubiesen expresado su voluntad de tales, se llevaron a cabo en los mismos los siguientes pasos:

1) Se aceptaron como potenciales dadores solamente los padres o hermanos del enfermo; en un solo caso, por no ser éstos compatibles, y ante la larga espera infructuosa de un riñón cadavérico, se aceptó un primo.

2) Determinación de los grupos sanguíneos para establecer la compatibilidad por el sistema ABO y según las reglas transfusionales. El sistema RH, HR, el sistema P y la sensibilización a estos sistemas no se tuvieron en consideración para el trasplante, pero fueron determinados para analizar su influencia posterior en aquellos que fueron seleccionados como dadores.

3) Aquellos que resultaron compatibles por el sistema ABO (así como el resto de los familiares interesados en participar), fueron sometidos a una entrevista grupal en que se aclararon todos los aspectos vinculados al trasplante, en relación tanto con el dador como con el receptor.

Luego se realizaron entrevistas individuales, en las que se ratificó o rectificó la condición de donante del entrevistado bajo secreto médico, sabiendo que la negativa será mantenida en absoluta reserva.

4) La manifestación de voluntad de ser donante, luego de lo explicado en el punto anterior, llevó a la realización de una historia clínica y exámenes complementarios con el fin de determinar si era físicamente apto para sobrellevar la nefrectomía. Dichos exámenes fueron los mencionados en el caso del receptor, a los que se agregó un urograma excretor, a fin de descartar la existencia de malformaciones o uropatías.

Habiéndose demostrado que física y psicológicamente el dador o dadores potenciales eran aptos, se llevaron a cabo las pruebas de histocompatibilidad. En estas pruebas se incluyeron a todos los familiares, para poder tipificar dentro del sistema mayor de histocompatibilidad al dador y receptor, según sus antígenos y haplotipos.

Se realizó el estudio del sistema HLA teniendo en cuenta el locus HLA-A y B y en 30 % de los casos el locus HLA-D (cultivo mixto linfocitario o MLC). Se investigaron anticuerpos de allosensibilización (*crossmatch*) contra antígenos de histocompatibilidad definidos serológicamente (SD) en el suero de receptores.

Para estas técnicas de histocompatibilidad se utilizaron linfocitos puros separados por gradiente de Ficoll-Hypaque.⁽⁸²⁾ El *crossmatch* fue efectuado entre suero del receptor (previo un intervalo de 15 días sin recibir transfusiones) y linfocitos de los dadores, utilizando la macrotécnica de linfocitotoxicidad. Tanto ésta como la microtécnica tipifican anticuerpos específicos que, en contacto con linfocitos que presentan antígenos correspondientes a esos anticuerpos, en presencia de complemento, dañan la membrana linfocitaria; estos linfocitos, en presencia de colorante, se tiñen y el porcentaje de células teñidas da idea del título y especificidad del anticuerpo presente.

Para la tipificación de antígenos correspondientes al locus HLA-A y B se utilizaron sueros específicos contra 47 diferentes antígenos provistos por Terasaky y la casa Hoechst, empleándose la microtécnica descrita por P. Terasaky y colaboradores.⁽¹³⁾

Para la determinación del locus HLA-D (cultivo mixto linfocitario), se usaron técnicas unidireccionales con sus correspondientes testigos. A fin de inhibir la síntesis de DNA de los linfocitos estimulantes, éstos fueron tratados con mitomicina D. Un porcentaje mayor del 5 % de células blásticas transformadas indicó incompatibilidad en dicho locus. Una vez demostrada la existencia de un dador compatible, seleccionado por ser el único o el de mejor compatibilidad, o el mejor psicológica o físicamente, se efectuó aortografía a lo Seldinger, para visualizar las arterias renales. El objetivo de la misma es estudiar la vascularización renal, conocer el número de arterias renales y eliminar la coexistencia de cualquier otra patología renal, por ejemplo, quistes.

Es relativamente frecuente que exista más de una arteria por riñón. Esto complica la técnica vascular del trasplante, pues obliga a suturar arterias de pequeño calibre, lo que alarga el período de isquemia y predispone a la trombosis. Por eso, siempre se elige el riñón que tenga una sola arteria; en caso de ser esto bilateral, se prefiere el riñón izquierdo, por la mayor longitud de la vena renal.

Efectuamos la aortografía a lo Seldinger y solamente en casos de duda debe completarse con cateterización selectiva de las arterias renales. Con técnica adecuada, estos estudios no deben tener complicaciones. No debe usarse nunca la artografía por punción traslumbar, pues siempre produce una pequeña hemorragia retroperitoneal que puede dificultar la nefrectomía. Esto nos ocurrió en una oportunidad en que hubo que suspender la nefrectomía por no poder hallar un plano de clivaje debido a la fibrosis provocada por hemorragia.

Completada la etapa de estudio y selección del donante, se procedió a efectuar el trasplante.

En caso que el receptor no tuviese ningún donante relacionado, debe efectuarse el trasplante con riñón cadavérico. Consideramos donante cadavérico aquel que cumplió los siguientes criterios:

- 1) ausencia de historia clínica de enfermedad renal o de enfermedad sistémica que comprometa el riñón: hipertensión arterial, neoplasias o sepsis;
- 2) filtrado glomerular normal, medido por el clearance de creatinina, ausencia de proteinuria y de bacteriuria significativa y sedimento de orina normal antes de la muerte;
- 3) ausencia de hipotensión arterial severa y prolongada previa a la muerte;
- 4) aceptación por parte del familiar responsable de la cesión del órgano.

Los estudios de histocompatibilidad son similares a los ya mencionados, exceptuando el cultivo mixto de linfocitos.

E) Preparación previa al trasplante

Receptor

a) El día previo al trasplante el receptor fue hemodializado, con las siguientes indicaciones: obtener una kalemia inferior a 5 mEq/l; evitar la contracción del líquido extracelular; trasfudir glóbulos desplasmalizados para llevar el hematócrito entre 25 y 30 %; planear la diálisis de manera que el intervalo que la separe del trasplante sea mayor de 12 horas, para permitir la restitución de los mecanismos de coagulación.

b) Después de diálisis, cateterización de yugular externa por disección o vena subclavia por punción.

c) Medicación: se administró 1.000 mg de metilprednisona endovenosa a 14 pacientes y 500 mg a 6 pacientes, 12 a 15 horas antes del acto quirúrgico. Veintiún pacientes recibieron simultáneamente azatioprina, 5 mg/kg de peso, en forma oral, sin exceder los 300 mg; esta dosis se repitió 3 horas antes del trasplante. Cinco pacientes recibieron 500 mg de ciclofosfamida en dosis única como sustituto de azatioprina, pretrasplante.

d) Enema evacuante, baño de FisoHex y cura aséptica lumboabdominal, 12 y 3 horas antes de la operación.

e) Preparación (24 horas antes) de una habitación de aislamiento.

En el caso de trasplante cadavérico, los receptores fueron manejados de manera similar, excepto que sólo recibieron una única dosis previa de azatioprina; la metilprednisona se administró intraoperatoria.

Dador vivo

Fue internado simultáneamente con el receptor y sometido a las mismas curaciones asépticas. Quince dadores recibieron 300 mg de metilprednisona endovenosa en dosis única la noche previa al trasplante.⁽⁸³⁾ A la mayoría se canalizó una vena del codo.

Dador cadavérico

Establecida la condición de donante cadavérico, se trató de mantener oxigenación adecuada y presión arterial normal, a fin de evitar isquemia renal prolongada, mientras se completaban las pruebas de histocompatibilidad y los estudios relacionados con el estado del riñón.

F) Cirugía del dador

a) *Dador vivo*. Inicialmente usamos la vía xifopubiana, pero a partir de la octava observación nos valemus del abordaje toracoabdominal de Fey (extrapleuraleal y extraperitoneal):⁽⁸⁴⁾ incisión en tórax sobre la XI costilla, prolongada en el abdomen hasta aproximadamente la mitad de la línea que une el ombligo con la espina ilíaca anterosuperior.

El dador vivo implica una gran responsabilidad para el cirujano, pues éste debe no sólo obtener de él un órgano viable, sino limitar al máximo la agresión quirúrgica. Ambos objetivos pueden contraponerse.

Se aborda el riñón que se libera instrumentalmente. Tratamos de evitar la vasculación del pedículo renal al proceder a la lisis en la cara posterior de aquél. Al uréter se lo prepara para seccionarlo a nivel de los vasos ilíacos, conservándole el tejido periureteral, pues por allí transcurren los vasos nutricios, y muy particularmente a nivel pieloureteral, por donde lo hace la arteria ureteral superior, de vital importancia para mantener el trofismo de la vía excretora.

La arteria y vena renal serán individualizadas, ligándose las colaterales existentes capsulares, gonádicas, etc., liberándolas hasta la aorta y cava, respectivamente. A la derecha las dificultades son mayores por la frecuente brevedad de la vena y la necesidad de abordaje de la arteria en el espacio aorto-cava. Siempre efectuamos la infiltración periarterial con novocaína, pues el espasmo vascular que la instrumentación produce puede ser causa de lesión del parénquima renal.

Cuando el órgano está en condiciones de ser extirpado, y el equipo que simultáneamente prepara al receptor ha completado el abordaje, sin existir impedimento por parte del receptor, se procede a la sección del uréter, lo más cuidadosamente posible, de la arteria y de la vena.

b) *Dador cadavérico.* Usamos el abordaje con incisión xifopubiana,⁽⁸⁵⁾ con el objeto de facilitar la nefrectomía se puede practicar un debridamiento trasversal uni o bilateral de la pared abdominal a nivel subcostal. Se aborda el riñón a través del decolamiento parietocólico, y se procede a su extirpación como en el caso anterior.

G) Cirugía del receptor

El implante renal en esta situación consta de dos tiempos quirúrgicos perfectamente definidos: a) tiempo vascular; b) tiempo urológico o de reconstrucción de la vía excretora.

a) *Tiempo vascular.* La intervención quirúrgica se realizó siempre bajo anestesia general, y lo más importante es no usar medicamentos que se excreten por vía renal.⁽⁸⁶⁾ La combinación más usual fue flutane y óxido nitroso, usando succinilcolina como relajante.

La técnica que hemos seguido en todos los casos, excepto en una paciente de menos de 20 kg y que describiremos más adelante, es la habitual en este tipo de procedimiento: efectuamos una laparatomía extraperitoneal en fosa ilíaca derecha que va desde el reborde costal hasta la línea media; seccionamos los músculos oblicuo mayor y transverso, pero no es necesario seccionar el recto.

Luego se libera la arteria hipogástrica desde su nacimiento hasta su bifurcación, ligando sus ramas y seccionándola en su extremo más distal. A continuación se liberan las venas ilíaca primitiva y externa. Hay que tener sumo cuidado en seccionar, previa ligadura, todos los conductos linfáticos a fin de evitar la formación de linfocele, que puede llegar a comprimir los vasos o el uréter, remediando el cuadro de rechazo.

En este momento se inyectaron 500 mg de metilprednisona. Una vez finalizada esta preparación, se extirpa el riñón del dador, se coloca una cánula en la arteria renal y se infunde una solución de Ringer con 100 mg de heparina, enfriada a 4° C (fig. 6).



Figura 6. Riñón extirpado y en perfusión. Nótese la coloración blanquecina que se produce.

El tiempo transcurrido desde la aplicación del clamp en la arteria renal hasta su lavado se denomina isquemia caliente y en nuestros casos varió entre 1½ y 8 minutos, con un promedio de 3½ minutos.

Realizamos primero la anastomosis venosa (fig. 7): vena renal en vena ilíaca en forma término-lateral con surjet de Tycron 6-0; luego la unión de la arteria hipogástrica, término-terminal, con la arteria renal. Concluidas ambas anastomosis, se sueltan los clamps vasculares en forma simultánea (fig. 8).

En nuestra serie trasplantamos 3 riñones que tenían 2 arterias renales. En todos los casos eran dadores vivos y esta situación se conocía por anticipado. Siempre procedimos de igual manera: anastomosada la arteria principal se sueltan los clamps vasculares y la arteria polar se une en forma término-lateral a la arteria ilíaca primitiva o externa,



Figura 7. Anastomosis venosa ya efectuada. Se procede a efectuar la anastomosis arterial.

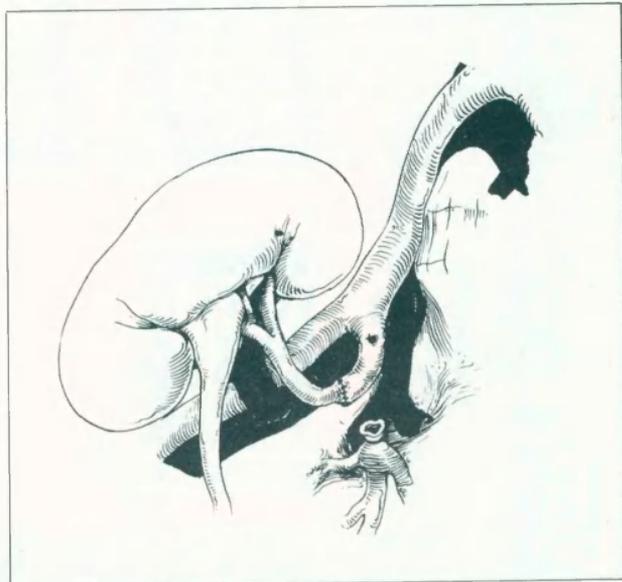


Figura 8. Esquema de las anastomosis vasculares. Vena renal término-lateral a vena ilíaca. Arteria renal término-terminal a arteria hipogástrica.

según sea polar superior o inferior. Hay que tener en cuenta que si la anastomosis se realiza en la ilíaca primitiva, debe hacerse una oclusión parcial para evitar el corte del flujo por la hipogástrica.

En dos oportunidades encontramos una gran discrepancia de calibre entre la arteria hipogástrica y la renal. Preferimos, en ambos casos, hacer una anastomosis término-lateral a la ilíaca primitiva.

El tiempo transcurrido entre el lavado y el final de las suturas vasculares se denomina isquemia fría. En nuestra experiencia este lapso varió entre 16 y 35 minutos, siendo lo habitual alrededor de los 21 minutos.

Hemos operado a una enferma de 7 años de edad cuyo peso era de 17 kg. En receptores menores de 20 kg no puede usarse la vía extraperitoneal del flanco, pues la pelvis está poco desarrollada y no hay lugar para colocar el riñón. En estas circunstancias se efectuó una laparatomía trasrectal derecha y por vía intraperitoneal se decoló el colon derecho y se liberó la vena cava y la aorta. El riñón se colocó en la fosa lumbar y la vena renal se unió a la vena cava en forma término-lateral, para luego anastomosar la arteria renal a la aorta de la misma manera.

b) **Reconstrucción de la vía excretora.** Tres son los procedimientos fundamentales en la reconstrucción de la vía excretora del riñón trasplantado:

- implante piel-piélico, anastomosando a la pelvis del riñón injertado a la del receptor previamente nefrectomizado;
- el tipo uréter-ureteral, con el empleo del sector proximal del uréter de dador y el distal del receptor;
- el implante uréter vesical, empleando el conducto del dador que se ostomiza en la vejiga del receptor.⁽⁹⁾

Todos estos procedimientos cuentan con partidarios entusiastas.

En la reconstrucción de la vía excretora nos valemos del implante del uréter del dador en la vejiga del receptor. Esta ostomía debe cumplir con un requisito fundamental: ser antirreflujo.

De los múltiples procedimientos que satisfacen esa exigencia, usábamos preferentemente el de Politano-Leadbetter; actualmente empleamos el implante extravescical extramucoso. Sin modificar el abordaje usado para las anastomosis vasculares, se repara e incide la vejiga en su cara anterolateral. A través de ésta, se perfora la pared posterior a 3 cm del triángulo y se hace transcurrir por allí el uréter, introduciéndolo en el reservorio. Desde este lugar, se labra un trayecto submucoso, hasta la proximidad de la barra interureteral en donde se reingresa a la vejiga. Por allí se introduce el uréter, ya endovesical, y en el orificio distal del túnel submucoso donde se lo anastomosa con una corona de puntos simples de hilo reabsorbible con aguja atraumática 4 ó 5 ceros. Luego se sutura la mucosa por donde se introdujo inicialmente el uréter en la vejiga y éste queda en situación submucosa en el trayecto de 3 cm (fig. 9).

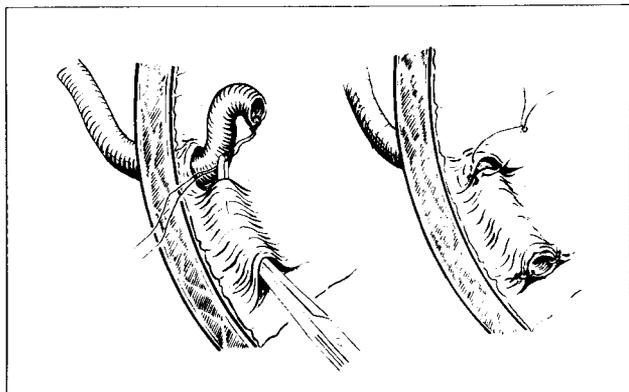


Figura 9. Reimplante de uréter. Técnica de Politano-Leadbetter.

Completando este tiempo, suturamos la cistostomía en 3 planos: mucoso con sutura continua con hilo reabsorbible y aguja atraumática 4 ó 5 ceros; luego un plano muscular continuo y el perivesical con puntos separados de igual material 1 ó 2 ceros, y colocamos una sonda vesical.

No dejamos tutor endoureteral (salvo en un paciente) y siempre respetamos el uréter submucoso propio del injertado pues su utilización como vía excretora, de necesidad en el futuro, es posible.

H) Control de la evolución postrasplante inmediato (hasta el alta del paciente)

Finalizado el acto quirúrgico, el paciente fue colocado en la sala de aislamiento. Las visitas sólo fueron autorizadas para el equipo médico tratante y se redujeron a lo imprescindible entre los miembros del mismo.

Los controles horarios (signos vitales, diuresis, etc.) durante el período de equilibrio era utilizado por el equipo para efectuar los ajustes correspondientes. Alcanzado el equilibrio (traducido por diuresis en relación con el aporte), se pasó a controles de diuresis cada 4 horas, período que fue extendiéndose de acuerdo con la evolución.

En general, hacia el fin de la primera semana se interrumpió el aislamiento, se retiró la sonda vesical y con ello se

pasó a controles en relación con micciones espontáneas que en un primer momento fueron inducidas cada 2 horas.

La sonda nasogástrica se retiró a las 72 horas en la mayoría de los pacientes.

I) Medicación posoperatoria

En el curso de la primera semana se administró metilprednisona en dosis decrecientes endovenosas hasta llegar a 0 al séptimo día. A partir de las 48 horas del trasplante, se comenzó a dar prednisona, 60 mg fraccionados, por vía oral; al séptimo día la dosis total de corticoides que recibió el paciente fueron 60 mg por boca. A partir del decimoquinto día se redujo la dosis de prednisona en forma gradual para llegar a 30 mg/día al mes del trasplante.

La azatioprina fue suministrada en dosis de 3 mg/kg peso/día sin exceder 150 mg en aquellos que excedieron los 50 kg. Se administró en dosis única, vespertina, después de los controles de laboratorio, a partir del primer día del trasplante. Esa misma dosis fue mantenida hasta el alta.

Se administró, además, gel de hidróxido de aluminio cada 4 ó 6 horas; en caso de constipación y con buena función del injerto, gel de hidróxido de aluminio más hidróxido de magnesio.

La reposición de líquidos se efectuó de acuerdo con el siguiente plan:

El volumen de la diuresis de la hora previa era reemplazado por igual volumen (50 % de solución isotónica de cloruro de sodio y 50 % de dextrosa en agua al 5 %), más 20 ml por hora de solución de dextrosa en agua al 5 % para compensar pérdidas insensibles.

A partir del momento en que se estableció un flujo urinario entre 100 y 200 ml/hora, se agregó cloruro de potasio a la infusión endovenosa (60 a 100 mEq/día).

Cuando la diuresis superaba los 200 ml/hora, en razón de exceso de volumen del líquido extracelular, se redujo la hidratación parenteral en un 50 %, hasta que el paciente alcanzara el equilibrio de sus líquidos corporales. Esta indicación era complementada por una estrecha observación de la presión venosa central, peso corporal y descenso de la diuresis, a fin de hacer ajustes correspondientes tan pronto se evidenciara una contracción del líquido extracelular por mal manejo del agua y la sal por el riñón trasplantado.

Cuando después de 48 horas se observaba que la diuresis estaba en relación con el aporte de agua y sal en volúmenes entre 80 y 200 ml/hora, se pasó a balances cada 4 horas; entonces los líquidos y la sal eran ajustados para esos períodos.

Habiéndose corroborado de esta forma durante otras 48 horas que el paciente era capaz de manejar la excreción de agua y sal de acuerdo con la ingesta, se indicó dieta libre, manteniendo los balances cada 4 horas por 1 día más para hacer ajustes en caso de necesidad. El resto del tiempo de internación el balance parcial de líquidos se efectuó 3 veces por día, con balance total cada 24 horas.

J) Controles de laboratorio

Posoperatorio: primeros 10 días

a) Muestras diarias:

Sangre: hematocrito, blancos, plaquetas, creatinina, CO₂ total, potasio, sodio; orina de 24 horas: sodio, potasio, proteinuria, clearance de creatinina.

b) Dos veces por semana:

Bacteriológico de orina, glucemia, urea en sangre.

c) Ante sospecha de rechazo:

Fibrinógeno y productos de degradación de fibrinógeno en sangre.

d) Una muestra: hepatograma, calcio y fósforo.

Días 11 a 20:

a) Cada 48 horas:

Sangre: blancos, creatinina, urea.

b) Dos veces por semana:

Hematocrito, clearance de creatinina, proteinuria de 24 horas, bacteriológico de orina, sedimento de orina fresca.



Cuando
no pasan
las horas...



HIPNOTICO POTENTE DE EXCEPCIONAL TOLERANCIA EN DOSIS BAJAS

Rohypnol

comprimidos birranurados con 2 mg
ampollas (1 ml) con 2 mg

frascos con 10 y 30
caja con 6 ampollas



c) Ante sospecha de rechazo:

Plaquetas, fibrinógeno y productos de degradación de fibrinógeno en sangre.

d) Una muestra: hepatograma, calcio, fósforo y glucemia.

Días 21 a 30:

a) Dos veces por semana:

Blancos, creatinina y urea en sangre.

b) Una vez por semana:

Clearance de creatinina, proteinuria de 24 horas, sedimento de orina fresca.

K) Medicación después del alta

La dosis de inmunosupresores fue reducida gradualmente hasta llegar, a los 12 meses del trasplante (en los pacientes con buena evolución), a una dosis de prednisona entre 20 y 25 mg y azatioprina entre 1 y 3 mg/kg de peso, sin exceder los 150 mg/día.

L) Controles después del alta

En general, el paciente trasplantado que evolucionó satisfactoriamente fue dado de alta entre los 15 y 20 días de internación. A partir de entonces fue controlado clínicamente 3 veces por semana hasta cumplir 1 mes, efectuándose los exámenes complementarios mencionados.

Después del mes los controles continúan 2 ó 3 veces por semana de acuerdo con la evolución, y a partir de los 3 meses se efectúan 1 vez por semana para llegar, después del año, a 1 vez por mes. Los exámenes básicos del seguimiento fueron el recuento de blancos, urea y creatinina, habiéndose usado los demás con menor frecuencia y de acuerdo con la evolución.

M) Control del dador

El control posoperatorio del dador fue el que se proporciona habitualmente a los pacientes sometidos a gran cirugía urológica. La preocupación fundamental fue asegurar al riñón remanente una adecuada perfusión en todo momento y evitar todos aquellos procedimientos que pudieran contaminar, en el posoperatorio, la vía urinaria.

Resultados

A) Estudios inmunológicos

Los 26 enfermos trasplantados que motivan este trabajo fueron seleccionados de entre 29 sometidos a estudios de histocompatibilidad. Tres fueron excluidos del trasplante por presentar *crossmatch* positivo con los presuntos donantes. Un paciente trasplantado tuvo un *crossmatch* negativo con el dador, pero positivo con varias muestras de linfocitos provenientes de otras personas.

La sensibilización hallada en los receptores estudiados fue de 13,8 %.

Según la tipificación para el sistema HLA-A y B, 5 enfermos compartieron tres antígenos con el dador; 18 compartieron dos; 2 compartieron uno, y 1, ninguno.

B) Evolución de los trasplantes

De los 26 enfermos trasplantados, 15 desarrollan una vida normal y tienen una creatinina plasmática menor de 2 mg %. Tres pacientes sufren un deterioro progresivo de la función renal: 2 por rechazo crónico y 1 desencadenado por un embarazo complicado con hipertensión grave y convulsiones hacia el final de la gestación. Un enfermo fue reincorporado a hemodiálisis después de haber perdido la función del injerto por rechazo crónico. Siete pacientes han muerto: 6 por complicaciones vinculadas al injerto y una 6 meses después de ser tratada por hemodiálisis por haber rechazado el riñón trasplantado (tabla 2).

TABLA 2

Evolución de 26 enfermos trasplantados con más de 6 meses de seguimiento

Desarrollan vida normal y tienen creatinina plasmática < 2 mg %	15
Deterioro de la función renal (creatinina plasmática > 2 mg %)	3
Reincorporados a hemodiálisis	1
Muertos	7
TOTAL	26

De los 26 pacientes trasplantados, 21 (80 %) vivían a los 6 meses con riñones funcionantes; es decir, con función renal suficiente para mantenerlos sin síntomas de uremia (tabla 3).

TABLA 3

Evolución de los trasplantes por períodos cumplidos hasta mayo de 1977

Período	Número de trasplantes	Pacientes vivos	Injertos funcionantes
3 a 7 años	4	4	4
2 años	17	12 (70 %)	11 (64 %)
1 año	23	18 (78 %)	16 (69 %)
6 meses	26	21 (80 %)	21 (80 %)

De 23 pacientes que completaron 1 año de seguimiento, se observa que viven 18 (78 %), 16 (69 %) de los cuales con injertos funcionantes (tabla 3).

De 17 pacientes que completaron los 2 años, viven 12 (70 %), 11 (64 %) con riñones funcionantes.

Los 4 pacientes trasplantados con más de 3 años de seguimiento, sobreviven en la actualidad con riñones funcionantes.

Si tomamos los trasplantes realizados con riñones provenientes de donantes vivos relacionados al año y a los 2 años de efectuado el injerto, vemos que la sobrevida de los pacientes alcanza 84 y 77 %, y la del injerto, 74 y 69 %, respectivamente (tabla 4).

TABLA 4

Evolución de los trasplantes efectuados con donantes vivos relacionados

Período	Número de trasplantes	Pacientes vivos	Riñones funcionantes
1 año	19	16 (84 %)	14 (74 %)
2 años	13	10 (77 %)	9 (69 %)

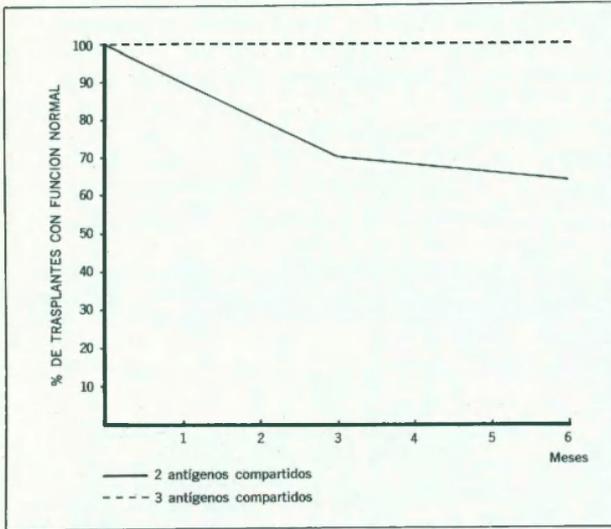
Hemos fijado una creatinina plasmática de 2 mg % como el valor máximo para considerar la función del injerto como normal.

Es de destacar que la proteinuria de los pacientes con buena función renal no excedió de 1 gramo diario, excepto en 1 paciente en que llegó a 10 g/día. Una biopsia del injerto en este paciente reveló la existencia de lesiones leves de rechazo crónico.

Corresponde señalar también que una paciente de 7 años falleció 17 meses después del trasplante por un rechazo irreversible del injerto.

GRAFICO 1

Relación entre el número de antígenos HLA compartidos y función del trasplante

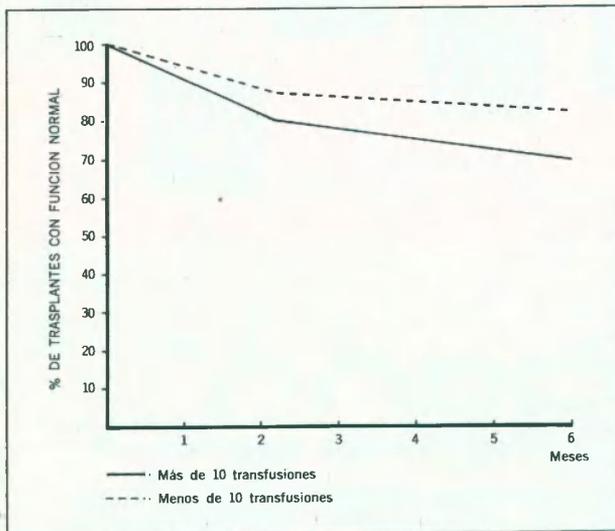


El gráfico 1 muestra la relación observada entre el número de antígenos compartidos y el porcentaje de casos con deterioro o anulación de la función renal a los 3 y 6 meses del trasplante, con riñones provenientes de donantes vivos relacionados. Los 5 casos que compartieron 3 antígenos tuvieron una mejor función renal en ese lapso, que aquellos que sólo compartieron 2 antígenos.

Los receptores que recibieron menos de 10 transfusiones antes del trasplante tuvieron un mejor grado de función renal a los 6 meses del mismo. Las diferencias, sin embargo, no fueron significativas (gráfico 2).

GRAFICO 2

Relación entre el número de transfusiones pretrasplante y función del trasplante



C) Complicaciones

a) Complicaciones observadas en el receptor:

Rechazo del riñón trasplantado: desde el punto de vista clínico hemos considerado como rechazo agudo el deterioro

rápido de la función renal no explicado por factores vasculares, urológicos, hemodinámicos o necrosis tubular, y como rechazo crónico al deterioro paulatino e irreversible de la función renal, con alteraciones histopatológicas compatibles con ese diagnóstico.

Desde el punto de vista anatomopatológico se consideraron los siguientes criterios (87-88):

- 1) *rechazo agudo*: cuando, independientemente del tiempo del tiempo del trasplante, se observó: a) infiltrados de leucocitos, linfocitos grandes y plasmocitos alrededor de túbulos y vasos; b) edema intersticial marcado; c) focos intersticiales corticales o medulares de hemorragia, y d) tumefacción e hiperplasia de células endoteliales en pequeños vasos (fig. 10);

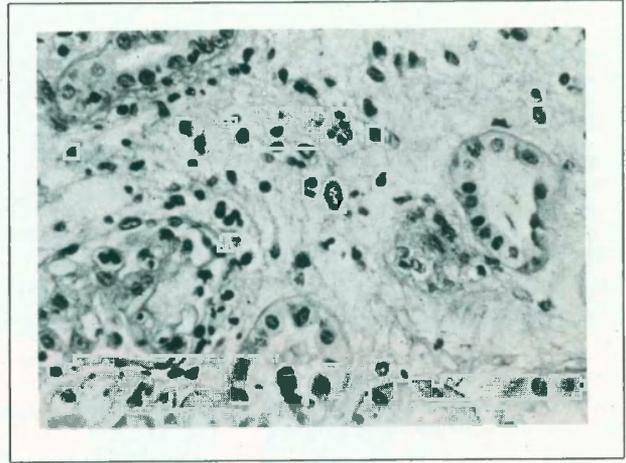


Figura 10. Rechazo agudo de trasplante. Acentuado edema intersticial mononuclear con algunas células de núcleo grande. P. A. S. x 250. Caso Nº 10.

- 2) *rechazo crónico*: presencia de: a) acúmulos de células redondas (sobre todo linfocitarias) en el intersticio; b) fibrosis intersticial que tiende a ser difusa; c) lesiones vasculares evidentes de esclerosis subintimal con edema a ese nivel; d) algún grado de aumento de la matriz mesangial con engrosamiento segmentario de la membrana basal glomerular (fig. 11).

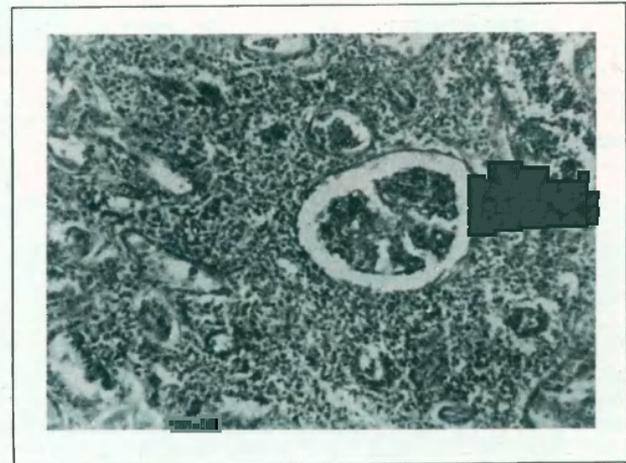


Figura 11. Rechazo crónico. Acentuada infiltración linfocitaria en el intersticio con atrofia tubular. Hematoxilina-eosina x 100. Caso Nº 7.

En la presente serie no hemos observado ningún caso de rechazo hiperagudo, que es el que se manifiesta en el mo-

mento en que el riñón injertado comienza a ser perfundido con la sangre del receptor.

Veintitrés pacientes presentaron 33 episodios de rechazo agudo de acuerdo con los criterios mencionados. Veintiséis de ellos respondieron favorablemente a altas dosis de metilprednisona endovenosa, es decir que la función renal retornó al nivel previo al episodio. Los 7 restantes fueron irreversibles, transformándose 6 en rechazos crónicos; el restante provocó la muerte de la paciente.

Cuatro pacientes fueron biopsiados durante episodios de rechazo agudo que no tuvieron la respuesta habitual a la terapéutica con corticoides. Todos mostraron signos histológicos de rechazo agudo. En dos de ellos se observaron además alteraciones compatibles con rechazo crónico leve. Uno de ellos evolucionó a la insuficiencia renal terminal. El otro recuperó función renal normal, pero quedó con una proteinuria de 10 g/día.

En 5 de los 6 casos de deterioro progresivo de la función renal tuvimos estudios histológicos compatibles con rechazo crónico.

Tratamiento del rechazo agudo: los episodios de rechazo agudo fueron tratados con metilprednisona endovenosa en dosis total por episodio de hasta 7 g, fraccionados en 1 g/día, en una sola inyección.⁽⁹⁻⁸⁹⁾

En los casos en que se observó respuesta favorable a las 48 horas de iniciado el tratamiento (aumento de la diuresis, disminución del peso corporal y creatinina plasmática, aumento del clearance de creatinina) se redujo la dosis de metilprednisona en un 50 % continuándose con una reducción gradual hasta llegar a suprimirla al 8º día, para continuar con 60 mg de prednisona oral. A partir de entonces se continuó con el esquema de disminución de dosis similar a la de los pacientes sin rechazo.

La azatioprina no se modificó en su dosis diaria, excepto en los casos en que el clearance de creatinina descendió a menos de 20 ml/min., llegándose a suministrar 1 mg/kg peso cuando el clearance fue menor de 5 ml/min y no existía leucopenia.⁽¹⁹⁾

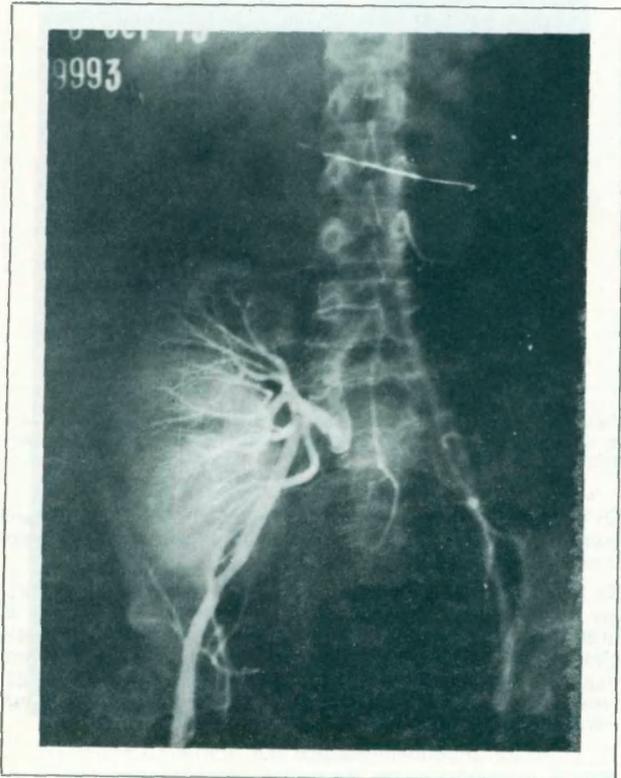


Figura 12. Arteriografía normal de un riñón trasplantado.

En 5 pacientes cuyo rechazo agudo no mostraba respuesta se efectuó radioterapia local [4 dosis de 150 g en días alternos⁽⁹⁰⁾], pero en ninguno pudo revertirse el episodio de rechazo.

b) Complicaciones de la cirugía vascular:

No hubo complicaciones vasculares inmediatas en la presente serie.

En 24 casos las anastomosis fueron satisfactorias (fig. 12). Dos enfermos presentaron estenosis de la arteria renal a los 60 y 90 días de operados; ambos se hallaban hipertensos y con pobre función renal. La arteriografía reveló en uno de ellos una estenosis de la anastomosis (fig. 13), por lo cual fue reoperado hallándose una hiperplasia fibrosa. Se realizó angioplastia con vena de la zona afectada. La evolución posoperatoria no fue satisfactoria, ya que no hubo corrección de la hipertensión ni de la insuficiencia renal; el enfermo falleció a los 5 meses por un accidente cerebrovascular.

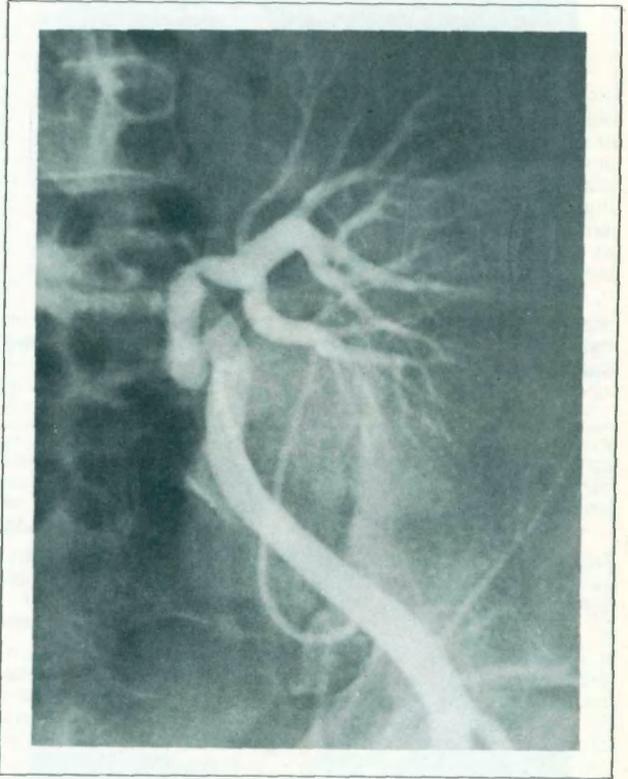


Figura 13. Estenosis de arteria renal en riñón trasplantado.

El otro paciente que también mostró una estenosis de la arteria renal en la arteriografía no fue reoperado ya que coexistían varias lesiones similares en las ramas intraparenquimatosas (fig. 14).

c) Complicaciones de la cirugía urológica:

No se produjeron complicaciones urológicas en 21 de nuestros 26 pacientes trasplantados. Ocurrieron, sí, en 5 casos con carácter inmediato o mediato y se consiguió superarlas en 4.

- Fístulas:

Vesical. Solamente en el paciente Nº 2 se dejó un catéter ureteral que se exteriorizó por cistostomía. Retirado a los 5 días del posoperatorio, se constituye una fístula. Es intervenida en dos oportunidades, reparándola mediante avivamiento de los bordes y sutura en tres planos, totalmente hermética, confirmada por distensión vesical con líquido coloreado (azul de metileno). Por efecto de la inmunosupresión reaparece al octavo día de cada intervención. Poste-

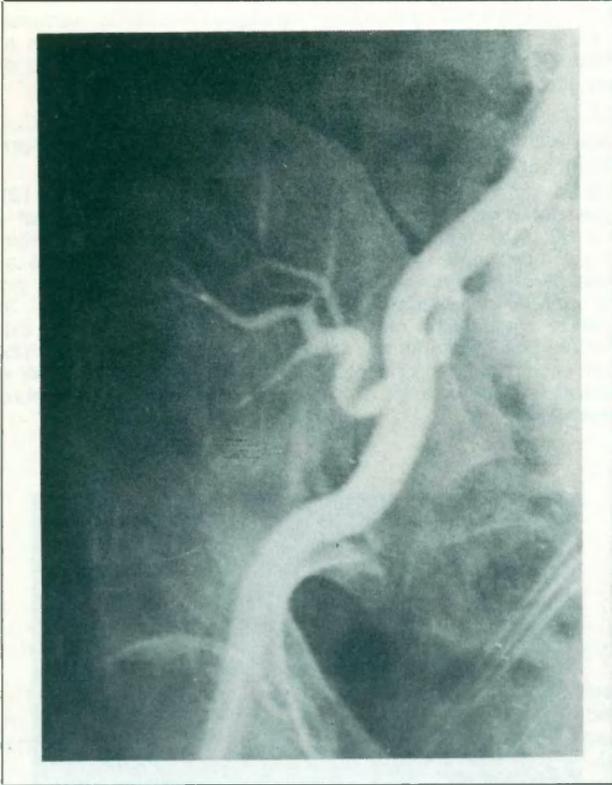


Figura 14. Estenosis de arteria renal y ramas intraparenquimatosas en riñón trasplantado.

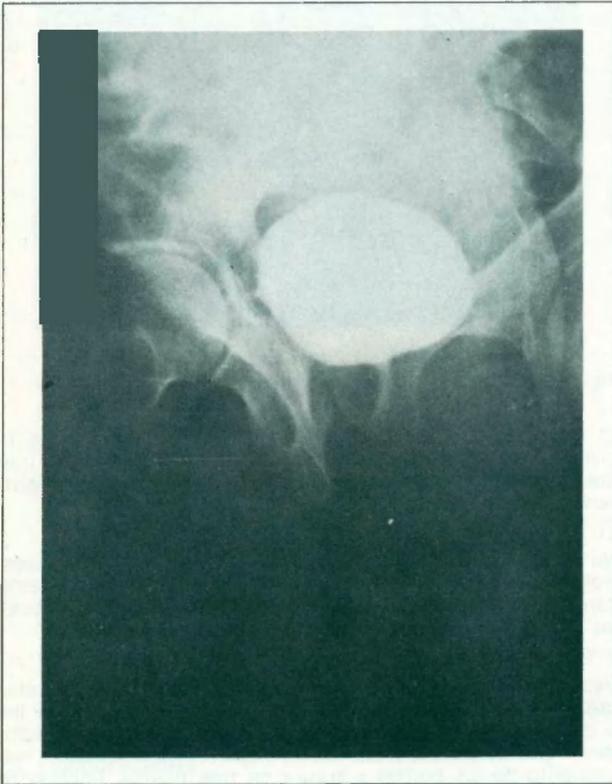


Figura 15 - Paciente Nº 2. Cistouretrografía, luego de 3 meses de talla. Reparación con éxito de la fístula vesical.

riormente, previa consulta con el malogrado Dr. Hume, se efectúa un nuevo cierre y se le deja tallado durante 3 meses. Retirada la sonda cistostómica, no reaparece ni ocurren nuevas contingencias. Evolucionó 4 años y 8 meses (fig. 15).

Ureteral. Dos observaciones. En el paciente 6 se produce oliguria al día siguiente del trasplante. Descartada una lesión vascular y comprobada la ectasia urinaria, se reinterviene. Se libera anastomosis ureterovesical y rehace; se extraen coágulos del conducto y se lo deja cateterizado. Al tercer día hay dolor en el flanco derecho; se drena la herida y aparecen orina y pus. Se reinician diálisis. En la urografía se visualiza derrame urinoso, aparentemente a nivel del uréter medio; la cistografía es normal.

Al mes y 8 días se reinterviene y se extirpa el uréter distal a la perforación, reemplazándolo por un colgajo tubulado vesical (operación de Boari). Seis días más tarde reaparece una fístula en el ángulo de anastomosis del colgajo con uréter (fig. 16); al mes se reemplazan los corticoides con suero antilinfocitario y es reparado el orificio fistuloso, no reapareciendo (fig. 17). Evolución: 2 años y 9 meses.

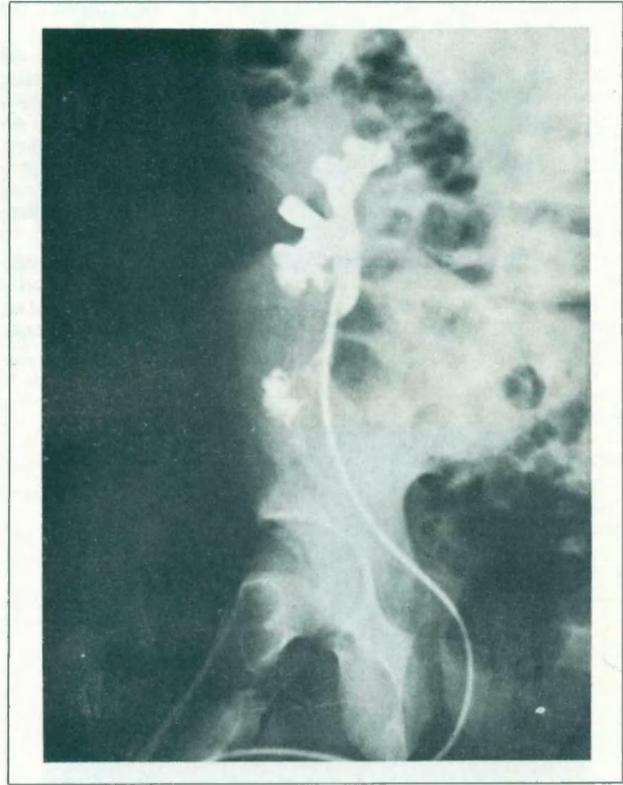


Figura 16 - Paciente Nº 6. Solución de continuidad del implante ureteral en el colgajo tubulado vesical (Boari). Fístula postplástica.

En el caso Nº 9 ocurre una perforación yuxtapiélica y sepsis consecutiva a los 15 días del trasplante, con evolución óptima hasta dicho día (fig. 18).

Se decide el reemplazo del uréter por la vía excretora propia del paciente. Previa nefrectomía derecha, se extirpa el uréter trasplantado hasta la pelvis y se practica anastomosis pielo-piélica, dejándose un catéter urétero-piélico como drenaje. Posteriormente la sepsis se hace incontrolable. Aparece periuretritis, supuración de la herida y hemorragia terminal a nivel de las anastomosis vasculares.

En el estudio inmunopatológico (Dr. Patricio Cossio) se evidencia la aparición de inmunoglobulina, característica de rechazo, en la zona de perforación ureteral.

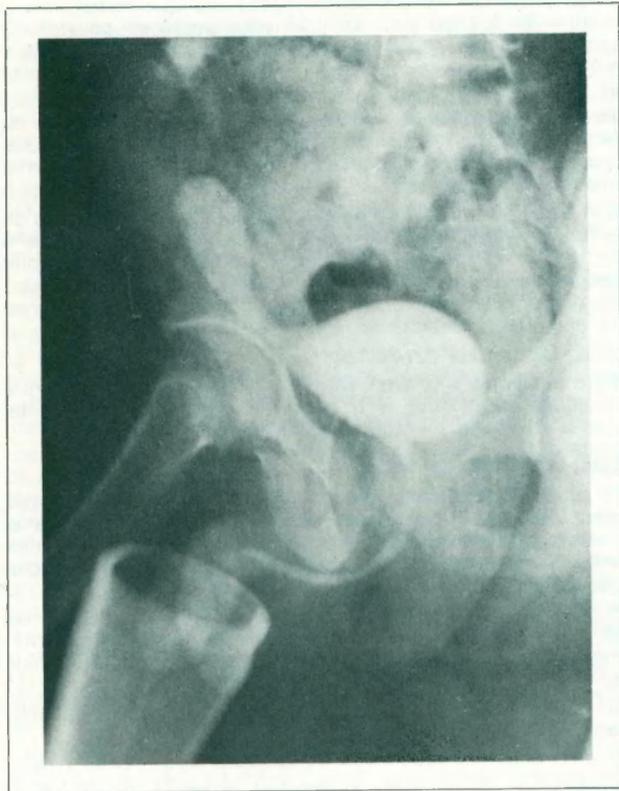


Figura 17 – Paciente Nº 6. Cistouretrógrafa. Reflujo ureteral, relleno del colgajo tubulado vesical.

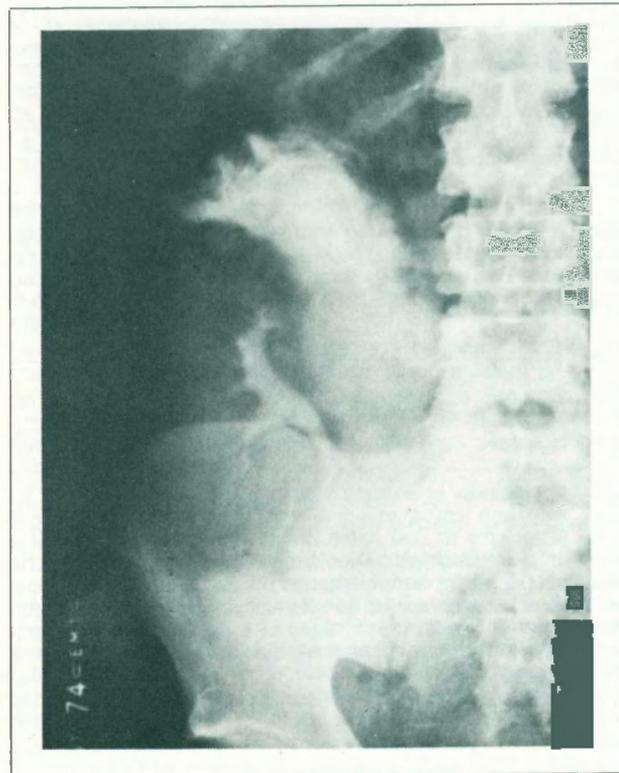


Figura 18 – Paciente Nº 9. Urograma de excreción. Quince días postrasplante, perforación ureteral con derrame perirrenal de la orina contrastada.

– Obstrucción ureteral:

Puede producirse precozmente por edema en la zona de ostomía ureterovesical o bien por mal implante. En uno de nuestros pacientes (6) supusimos que se había dado esta circunstancia y rehicimos la plástica. Pero en ésta, y sobre todo en una posterior observación (paciente 25), encontramos como único obstáculo coágulos bloqueando la luz ureteral. Extraídos en esta última se reinicia la diuresis, sin aparecer otra contingencia. En un paciente fue necesario intervenir por evidente obstrucción ureteral y modificar el trasplante.

La estenosis cicatrizal es tardía y no se ha presentado en nuestra casuística.

– Reflujo:

En la reintervención del paciente 6, en la cual se reemplaza parte del uréter por un colgajo tubulado vesical, no fue técnicamente posible realizar el implante antirreflujo del uréter (demasiado breve para ello) en el colgajo vesical (fig. 17). No han aparecido en el resto de los pacientes.

d) Infecciones:

– Infección urinaria:

La comprobación bacteriológica de más de 100.000 col/pml (bacteriuria) de orina recogida asépticamente fue considerada como infección urinaria de acuerdo con el criterio de Kass.⁽⁹¹⁾ En esta serie constituyó la complicación infecciosa más frecuente (24 de los 26 pacientes). Es de destacar que todos estos pacientes tuvieron sonda vesical durante 4 ó 5 días y algunos fueron reintervenidos por problemas urológicos, lo que constituye un factor predisponente de infección, sobre todo teniendo en cuenta su asociación con inmunosupresión.

La presencia de gérmenes en la orina se acompañó de síntomas de localización en el aparato urogenital en 5 pacientes: flemón urinoso por perforación del uréter, en 2; prostatitis, 1; orquiepididimitis, 1; pielonefritis aguda, 1. Todos estos pacientes curaron.

La tipificación de los gérmenes mostró predominio de *Klebsiella neumoniae* (11 casos) y *Escherichia coli* (9 casos) y con frecuencia decreciente: *Citrobacter* (4), *Aerobacter aerogenes* (2), *Pseudomona aeruginosa* (2) y *Proteus mirabilis* (1).

Todos fueron tratados con drogas preferentemente bactericidas de acuerdo con antibiograma, por un período de 10 a 14 días, con controles bacteriológicos intra y postratamiento.

En 3 casos, la falta de respuesta a diversos tratamientos, la ausencia de síntomas de infección y de deterioro de función renal vinculada a ella llevó a suspender el tratamiento antibacteriano (pacientes 6, 18 y 21). Los pacientes 6 y 18 llevan 3 y 1 año de evolución en esas condiciones. La paciente 21 falleció después de 17 meses por insuficiencia renal no vinculada a la infección. Es de hacer notar que el paciente 6 tiene un reflujo significativo por haber sido sometido a una operación de Boari.

Un paciente llegó a la autoesterilización de su orina, contaminada con *pseudomona* durante todo el período que llevó la reparación de una fístula vesical, unos meses después del cierre de la misma.

En la paciente 13 la remoción postrasplante de una uropatía preexistente en su propia vía excretora izquierda determinó la curación de su infección urinaria.

De los 24 pacientes con infección urinaria en el posoperatorio inmediato, 9 tuvieron exámenes bacteriológicos negativos a los 30 y 180 días del trasplante y en los controles posteriores.

– Infecciones extraurinarias:

Las infecciones de la herida operatoria sucedieron a las urinarias en orden frecuencia (7 en total). Todas curaron, pero una dejó como secuela una eventración.

En cuatro ocasiones se produjeron infecciones respiratorias; una provocó la muerte del paciente.

Dos pacientes presentaron parasitosis sistémica que ocasionaron su muerte: uno desarrolló meningoencefalitis chagásica y otro estrongiloidiasis diseminada.

Una paciente presentó micosis perianal y ungueal que sólo pudo controlarse al suspender la inmunosupresión.

En un caso se produjo una meningitis por listeria monocitógenes que evolucionó favorablemente.

e) Hipertensión arterial:

De los 26 pacientes trasplantados, 21 eran hipertensos previos. De estos últimos, 6 requirieron nefrectomía bilateral para control de su T. A. De los 5 pacientes no hipertensos, 3 desarrollaron hipertensión vinculada a rechazo en el período postrasplante.

De los 15 pacientes hipertensos pretrasplante no nefrectomizados, 12 viven y 3 fallecieron. En 3 de los 12 pacientes vivos la hipertensión es leve o moderada y uno requirió nefrectomía bilateral postrasplante.

f) Necrosis tubular aguda:

Consideramos necrosis tubular aguda del riñón trasplantado al cuadro clínico de aparición brusca provocado por la incapacidad del parénquima renal de mantener la homeostasis corporal, excluidas causas hemodinámicas, vasculares, urológicas y el rechazo agudo.⁽²³⁾

En nuestra serie observamos dos casos: uno vinculado a hipotensión previa en un donante cadavérico, con oligoanuria posoperatoria inmediata; el otro, al quinto día postrasplante, atribuible a sepsis por Gram negativos. Ambos requirieron hemodiálisis y evolucionaron favorablemente.

Otras complicaciones

Todos los pacientes desarrollaron síndrome de Cushing que se atenuó notablemente al reducir la dosis de prednisona a menos de 20 mg/día.

Cinco pacientes desarrollaron leucopenia que retrogradó al reducir la azatioprina. Un paciente presentó poliglobulia en los primeros meses, con hematocritos de hasta 70 % y requirió sangrías periódicas. Actualmente su hematocrito es 55 %.

Otras complicaciones fueron: 2 miopatías esteroideas; infarto renal, 1; hemorragia digestiva, 2; fístula estercorácea, 1; neumotórax espontáneo, 1; derrame pleural, 1; hematoma cerebral, 1.

Una paciente tuvo un embarazo complicado con deterioro de la función renal, hipertensión arterial y trombosis de la vena central de la retina. Se indujo el parto al 7º mes, dando nacimiento a un niño vivo de 1.600 g, que falleció a las 36 horas. El daño renal, no obstante, no retrogradó y se ha acentuado lentamente.

Causa de muerte del receptor

Siete pacientes murieron entre 2 y 17 meses postrasplante. La causa que motivó la muerte y el estado de función del injerto en ese momento se muestran en la tabla 5.

Complicaciones del dador

Se produjeron 3 casos de complicaciones mayores. El primero de ellos, hemorragia retroperitoneal que obligó a la reintervención inmediata; posteriormente, presentó neumopatía derecha y un tromboembolismo pulmonar, de evolución favorable.

El segundo caso tuvo una hemorragia digestiva alta a las 48 horas, que requirió intervención quirúrgica. Posteriormente presentó peritonitis con shock séptico que determinó su muerte.

El tercer caso desarrolló un tromboembolismo pulmonar, también de evolución favorable.

En los restantes dadores se observaron las siguientes complicaciones: neumotórax, 3; absceso de pared, 3; peritonitis fibroadhesiva, 1; eventración, 3; infección urinaria, 1.

TABLA 5
Causa de muerte

Nº	Paciente	Sobrevida del injerto	Sobrevida del paciente	Causa de muerte	Estado del injerto en el momento de la muerte
7	M. V.	4 m.	4 m.	Meningoencefalitis chagásica	Deterioro de la función renal
8	A. B.	1,5 m.	2 m.	Sepsis	No funcionante
9	S. S.	4 m.	4 m.	Hemorragia digestiva	Insuficiencia renal por rechazo
14	A. B.	4,5 m.	4,5 m.	Hemorragia intracerebral	Insuficiencia renal por rechazo
15	S. L.	6,5 m.	12 m.	Sepsis	No funcionante
21	G. B.	17 m.	17 m.	Insuficiencia renal	Rechazo irreversible
23	H. O.	2 m.	2 m.	Bronconeumonía	Función renal normal

Discusión

Evolución de los trasplantes

El trasplante de riñón ha pasado a ser un procedimiento terapéutico de la insuficiencia renal terminal. Los resultados obtenidos, basados en la experiencia universal que alcanzó los 25.108 casos, en mayo de 1976, de acuerdo con el ACS/NIH Organ Transplant Registry,⁽⁹²⁾ proporcionan información suficiente como para dar bases sólidas a su indicación. En nuestro país, hasta 1970 sólo el Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Buenos Aires había llevado a cabo un programa continuado de trasplantes de riñón.⁽⁹³⁾

A partir de entonces comenzamos el nuestro, que se ha desarrollado ininterrumpidamente en los últimos años.

Los resultados alcanzados con los 4 primeros pacientes, que desarrollan una vida normal a los 6, 4 y 2 años del trasplante, dieron impulso al programa que ha permitido tratar a 26 pacientes.

El número de casos que han completado el seguimiento al año, 23, y a los 2 años, 17, permite comparar los resultados con los del registro internacional, de lo cual surge que la supervivencia, 78 y 70 %, y el porcentaje de riñones funcionantes 69 y 64 %, respectivamente, es similar al publicado por dicho Registro. Si tomamos los resultados obtenidos con el trasplante de riñones provenientes de dadores vivos sola-

mente, vemos que la sobrevida de los pacientes, de 84 y 74 %, y de los riñones, de 77 y 69 % al año y 2 años de la operación, respectivamente, son también coincidentes con los del mencionado Registro.⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾

Llama la atención que nuestra experiencia está basada, en un 80 % de los casos, en trasplantes efectuados con donantes vivos relacionados por lazos de sangre, a diferencia de la experiencia internacional,⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾ en que los trasplantes con donantes cadavéricos superan a los efectuados con donantes vivos. Algunos países, por otra parte, muestran una marcada tendencia a usar como única fuente de provisión de riñones trasplantables, al donante cadavérico.

Este hecho se explica, para nuestro caso, en que no hemos contado en este período con legislación que facilitara la obtención de órganos provenientes de cadáveres.

La reciente promulgación de la ley 21.541 sobre "Ablación para la implantación de órganos y materiales anatómicos entre seres humanos y de cadáveres humanos a seres humanos", permitirá, seguramente, revertir esta situación.

Los resultados de los trasplantes con riñones procedentes de donantes vivos y cadavéricos, sin embargo, muestran diferencias significativas en cuanto a la sobrevida, tanto del paciente como del injerto, de acuerdo con las estadísticas del Registro Internacional.⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾ Los resultados obtenidos con donantes vivos no relacionados por lazos de sangre, por otra parte, no muestran diferencias con los obtenidos con donantes cadavéricos. Por este motivo, así como por las implicancias extramédicas, los trasplantes con donantes vivos no relacionados no son aceptados por la mayoría de los centros dedicados a esta actividad. La ley argentina sólo contempla la situación de cónyuges y padres adoptivos como dadores no consanguíneos.

Por esta razón, el calificativo de donante vivo implica vinculación por lazos de sangre.

Aspectos relacionados con la indicación del trasplante

La edad ha sido señalada como un factor determinante de los resultados, ya que los pacientes mayores de 50 años han mostrado una mayor morbi-mortalidad.⁽⁹⁾ Por otra parte, los resultados obtenidos con hemodiálisis crónica en esta misma población, muestran una mayor sobrevida en comparación con el trasplante. Por esta razón hemos fijado como edad máxima para la indicación del trasplante de riñón de la presente serie, los 50 años.

La hipertensión maligna no fue en esta serie un factor excluyente de la indicación del trasplante. Requirió nefrectomía bilateral como terapéutica en 6 pacientes, 4 de los cuales curaron y 1 mejoró significativamente.⁽⁷⁷⁾

Los pacientes portadores de una nefropatía secundaria a una enfermedad sistémica, no fueron considerados receptores potenciales en nuestro programa, dado que no contábamos con la posibilidad de disponer de riñones cadavéricos en forma continuada.

La existencia de uropatía demostrada por los estudios pre-trasplante plantea la necesidad de su corrección.

De lo actuado por nuestro grupo se confirma que el examen urológico del receptor es una necesidad. El hallazgo de uropatías obstructivas y/o dinámicas exigen su corrección o la extirpación reoureteral.

La realización de un trasplante plantea la necesidad de seleccionar a su dador. Con respecto a los donantes vivos relacionados calificados como aptos por su estado de salud y compatibilidad con el receptor, es de destacar que la entrevista individual juega un papel fundamental en la selección final. Hemos observado en varios casos la negativa más o menos velada, ya sea en la referencia a situaciones personales de salud, a dudas respecto a la capacidad laboral futura, a problemas en la relación matrimonial, que no se expresan abiertamente, en razón de las implicancias en las relaciones familiares y del sentido de culpa que genera la negativa.

La solución que hemos dado a esta situación ha sido, por una parte, la exclusión de este tipo de donantes por razones de compatibilidad, sin que él ni su grupo familiar conocieran las motivaciones de esta conducta.

Aspectos quirúrgicos vasculares

Debido a los trastornos de coagulación presentes en estos enfermos, la hemostasia debe ser perfecta para evitar hemorragias y la formación de hematomas. En nuestra serie debimos reoperar un solo enfermo por una hemorragia posoperatoria, pero tuvimos 6 infecciones de herida. En muchos casos éstas evolucionan sin manifestaciones locales ni generales propias de esta complicación, debido a las drogas que están recibiendo.

Es fundamental tratar de disminuir al mínimo el tiempo de isquemia caliente, ya que éste es el verdaderamente nocivo. Esto se logra con una buena coordinación entre ambos quirófanos.

El riñón debe ser lavado, fundamentalmente para arrastrar la sangre y para enfriar el parénquima. Cuando el tiempo de isquemia va a ser corto, como en el caso de los dadores vivos, no creemos que tenga mucha importancia el tipo de líquido electrolítico isotónico de lavado, por lo que nosotros hemos usado simplemente solución de Ringer enfriada y heparinizada.⁽¹¹⁵⁾

La técnica habitual de las anastomosis vasculares debe variarse cuando: 1) existen dos o más arterias renales; 2) hay gran discrepancia de calibre entre la hipogástrica y la renal; 3) en receptores de menos de 20 kg con poco desarrollo de la pelvis. Es fundamental reimplantar las arterias polares para evitar la pérdida de masa renal y la hipertensión.

Las trombosis vasculares son muy raras en el posoperatorio inmediato.⁽⁹⁶⁾ En cambio, se están describiendo con mayor frecuencia las estenosis de arteria renal en el posoperatorio alejado.⁽⁹⁷⁾ La incidencia real de esta complicación no se conoce bien, pues en ninguna serie se ha efectuado arteriografía de rutina. Es así como diferentes autores dan una frecuencia que varía entre el 4 y el 12,4 %.⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾ En casi todas las experiencias la incidencia es mayor en los trasplantes con dador cadavérico que en aquellos con dador vivo. La causa de la estenosis puede ser: 1) ateroma de la arteria hipogástrica; 2) fallas técnicas de la sutura; 3) acodaduras por elongación; 4) mecanismos de inmunidad.

Esto último ha podido ser bien comprobado por Porter⁽⁹⁷⁾ y Kincaid-Smith.⁽⁹⁹⁾

La estenosis de arteria renal debe ser sospechada cuando se presenta: 1) hipertensión difícil de controlar con medicamentos; 2) insuficiencia renal progresiva; 3) auscultación de soplos.

Es evidente que la arteriografía debe hacerse con mucha más frecuencia que lo que se hace habitualmente, y algunos recomiendan efectuarla de rutina en todos los casos.

La corrección quirúrgica consiste en la angioplastia o bien la resección de la zona afectada y su reemplazo con una prótesis de vena.

Aspectos quirúrgicos urológicos

La extravasación de orina debido a necrosis ureteral es una complicación temible en los trasplantes de riñón, por su frecuencia y gravedad.

Si bien el rechazo puede ser la causa de la perforación, en general se puede disminuir su presentación cuidando algunos detalles como: acortar el uréter dentro de lo posible, evitando las hematomas periureterales que se desarrollan en el cabo distal ureteral, ubicando el uréter en posición retroperitoneal y finalmente evitando tensión en la ureteroneocistostomía.

La extravasación urinaria ocurre más comúnmente en la ureteroneocistostomía y pieloureterostomía que en las ureteroneocistostomías.⁽¹⁰¹⁾

En general, la perforación de la vía urinaria se produce en la primera semana, pero ha sido descrito aun después de un mes del procedimiento quirúrgico.^(102, 103, 104)

La gravedad de esta complicación urológica está en íntima relación con la infección resultante en prácticamente todos los casos en que se produce.⁽¹⁰¹⁾

La solución siempre dificultosa debe ser encarada sin dilación, dependiendo la técnica de la causa y la localización de la lesión, pudiendo en ocasiones utilizarse la pelvis y/o el uréter del receptor.

Este tipo de complicación muchas veces debe diferenciarse del rechazo agudo o de la obstrucción vascular, razón por la que antes de iniciar la terapéutica antirrechazo, deben excluirse con distintos medios de estudio (urograma excretor, arteriografía, gammagrafía).⁽¹⁰³⁾

Aspectos inmunológicos - Rechazo

Clínicamente se reconocen tres formas de rechazo: hiperagudo, agudo y crónico. El primero está caracterizado por la detención del flujo sanguíneo a través del injerto en la misma mesa de operaciones. Desde el punto de vista inmunológico, este rechazo está mediado por anticuerpos contra antígenos del dador y patológicamente está caracterizado por la presencia de leucocitos polimorfonucleares en los capilares peritubulares y glomerulares. En esta serie no hemos observado ningún caso de rechazo hiperagudo.⁽¹⁰⁵⁾

El rechazo agudo está caracterizado por oliguria, dolor y agrandamiento del injerto, malestar, fiebre, hipertensión, aumento de peso y edema.⁽¹⁰⁶⁾ El laboratorio revela aumento de la urea y creatinina, leucocitosis, proteinuria, reducción de la excreción de sodio por orina y del clearance de creatinina. La urografía excretora revela una pobre excreción del contraste que en la mayoría de los casos no alcanza a dejar visualizar la vía excretora, y la arteriografía muestra una reducción marcada de la circulación cortical.

En nuestra serie, el dato más valioso para seguir la evolución del injerto ha sido la creatinina plasmática. La elevación de la misma, con el consiguiente descenso del clearance, nos ha orientado hacia el diagnóstico de rechazo cuando los síntomas y signos así lo sugerían. En casos de dudas se obtuvo información adicional con el urograma excretor, la arteriografía del injerto y la biopsia del mismo.⁽¹⁰⁸⁾ El rechazo crónico está caracterizado por el deterioro lento y progresivo de la función renal, que en muchos casos se asocia a proteinuria no selectiva, en general mayor de 3 g/día.

Los resultados obtenidos en el control del rechazo agudo en la presente serie, en que 79 % de los episodios remitió con el tratamiento, concuerda con otras observaciones que señalan que el rechazo agudo es reversible en la mayoría de los casos.

El rechazo crónico, por otra parte, no responde a terapéutica alguna ensayada hasta el presente.⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾

En la actualidad no se duda de la importancia del segmento del cromosoma 6 que gobierna el complejo HLA en relación a la sobrevida de órganos trasplantados.

En este complejo se incluyen los genes que gobiernan el cultivo mixto linfocitario (MLC) o locus HLA-D, los genes de la resistencia inmune (I_r) y los que gobiernan los productos antigénicos HLA-A-B-C.

Está demostrado que anticuerpos anti HLA contra antígenos del dador desencadenan un rechazo inmediato e irreversible.⁽¹¹⁰⁾ Esa fue la razón por la que se desecharon aquellos enfermos que presentaron un *crossmatch* positivo con sus presuntos dadores.

En nuestro grupo la determinación de la compatibilidad para el locus HLA-D se efectuó en los últimos pacientes estudiados, algunos que todavía no fueron trasplantados y otros que ya lo fueron. Los resultados en estos últimos, debido al escaso número, no fueron tenidos en cuenta en este estudio. El gráfico 1 muestra la diferencia que existe en la función de los trasplantes de dador vivo, los que presentan 3 y 2 antígenos iguales.

Este concuerda con la bibliografía mundial,⁽¹⁷⁾ en la que existe un mejor pronóstico en las que presentan identidad para 3 ó 4 antígenos.

Sin embargo, en el análisis de la curva de los que presentan 2 antígenos iguales, llama la atención la caída brusca a los 3 meses, con deterioro del 25 % de los trasplantes.

Todos estos rechazos fueron agudos e irreversibles. Esto hace recordar los rechazos de tipo sérico.

Van Hoof y col.⁽¹¹¹⁾ hacen hincapié en la posibilidad de que trasplantes HLA compatibles, con *crossmatch* negativo, puedan ser rechazados por anticuerpos no detectables en el momento del *crossmatch*, o bien anticuerpos que se mani-

fiestan por memoria inmunológica, inmediatamente después del antígeno, que en este caso sería el trasplante.

Nosotros presumimos que en la curva con 2 antígenos iguales puede haber sucedido algo similar a lo dicho por Van Hoof, es decir que el *crossmatch* fue negativo, pero debido a transfusiones pretrasplante, hayan podido tener una memoria inmunológica o límites subsútiles de anticuerpos contra antígenos iguales a los del trasplante. Una vez trasplantado, este anticuerpo fue estimulado en su formación por el trasplante.

La posibilidad dada por los genes I_r de dividir a los individuos en respondedores y no respondedores, según su capacidad de formar anticuerpos, fue analizada por Opelz y col.⁽¹¹²⁾ Para este grupo, los órganos trasplantados en personas no respondedoras tendrían mejor pronóstico. Sin embargo, se deben tener en cuenta los falsos no respondedores que forman anticuerpos bloqueadores y citotóxicos al mismo tiempo, y con métodos comunes aparecen como no respondedores.

En el momento actual se trató de ver la relación que tienen las transfusiones pretrasplante con la sobrevida del injerto.⁽¹⁷⁾

En el gráfico 2 se observará mejor sobrevida en los que recibieron menos de 10 transfusiones pretrasplante que los que recibieron más de 10. La diferencia, sin embargo, no fue significativa.

Algunos autores⁽¹⁷⁾ proclaman mejor sobrevida, como en nuestro caso, y otros a la inversa.

Creemos que se deben aclarar tres situaciones diferentes con respecto a los receptores para ver la influencia de las transfusiones:

- 1) aclarar si el receptor es un respondedor con formación de anticuerpos contra los antígenos de los dadores;
- 2) ver si está en presencia de un verdadero respondedor, ya sea contra antígenos generales o bien contra un antígeno específico por ausencia genética del gen I_r correspondiente;
- 3) ver la posibilidad de que mediante transfusiones, los respondedores formen anticuerpos bloqueadores para anticuerpos citotóxicos.

La no introducción de técnicas adecuadas para la investigación de estos anticuerpos favorecedores puede ser causa de las diferencias estadísticas de los grandes grupos con relación a las transfusiones.

Infecciones

La infección es la complicación más importante de la inmunosupresión y la causa más común de muerte en los receptores de trasplantes de riñón. La misma fue responsable, en forma aislada o asociada a rechazo, de 40 % de muertes de 4.624 casos de trasplante, mientras que el rechazo solo ocasionó menos de 10 % de los decesos.⁽⁹⁴⁾

En razón de estas observaciones y disponiendo de riñones cadavéricos que aseguren la posibilidad de un nuevo trasplante, la mayoría de los centros ha reducido las dosis de medicamentos inmunosupresores para el tratamiento de rechazo agudo.

Tres de los 7 pacientes fallecidos en esta serie lo fueron por procesos infecciosos (2 bacterianos y 1 por *Tripanosoma Cruzi*). En este último caso, la diseminación de la enfermedad, que adquirió caracteres poco frecuentes de observar en los adultos (meningoencefalitis chagásica), se debió, presumiblemente, a la terapéutica inmunosupresora.

Infección urinaria

Si bien la infección urinaria constituyó la localización bacteriana más frecuente en los trasplantados, su importancia en relación con la sobrevida del enfermo o del injerto no parece relevante, ya que 75 % de los casos curaron y los 2 pacientes con bacteriuria persistente no muestran deterioro de la función renal al año y 3 años de efectuado el trasplante.

Hipertensión arterial

En la presente serie la hipertensión arterial fue un hallazgo frecuente postrasplante. Su manejo, sin embargo, fue rela-

tivamente simple en aquellos pacientes cuyo injerto funcionaba normalmente. Sólo 1 de ellos, no nefrectomizado previamente, requirió la nefrectomía bilateral, que permitió un mejor manejo de su hipertensión. Es de señalar, también, que 3 hipertensos previos no nefrectomizados curaron con posterioridad al trasplante, lo que sugiere la posibilidad de un exceso de líquido extracelular como patogenia de la hipertensión en estos casos.

Necrosis tubular aguda

La oliguria o anuria precoz postrasplante constituye uno de los mayores problemas diagnósticos del paciente trasplantado. Las causas que la producen son: a) hipovolemia; b) trombosis de la arteria o vena renal; c) rechazo hiperagudo; d) necrosis tubular aguda; e) compresión del riñón por hematoma o linfocèle; f) obstrucción de la vía urinaria.

La necrosis tubular aguda es una complicación más frecuente en los trasplantes con riñones cadavéricos que en los efectuados con los provenientes de seres vivos, y su patogenia habitual es la isquemia. En nuestra serie el único caso precoz de NTA que puede ser imputado a la isquemia, ocurrió en un trasplante cadavérico.

Bibliografía

1. Hume, D. M.; Merrill, J. P., y Thorn, G. W.: "Experiences with renal homotransplantation in the human; report of nine cases". *J. Clin. Invest.*, 34:327, 1955.
2. Dubost, C.; Oeconomos, N.; Nenna, A., y Milliez, P.: "Resultats d'une tentative de greffe renale". *Bull. Soc. Med. Hosp.*, 67: 1372, París, 1951.
3. Dubost, C.; Oeconomos, N.; Vaysse, J.; Hamburger, J.; Milliez, P., y Lebrigand, J.: "Note preliminaire sur l'étude des fonctions renales de reins greffes chez l'homme". *Bull. Soc. Med. Hosp.*, 67:105, París, 1951.
4. Küss, R.; Teinturier, J., y Miller, P.: "Quelques essais de greffe de rein chez l'homme". *Mem. Acad. Chir.*, 77:755, 1951.
5. Servelle, M.; Soulie, P.; Rougeulle, J.; Delahaye, G., y Touche, M.: "Greffes d'un rein de supplicie a une malade avec rein unique congenital atteinte de nephrite chronique hypertensive azotemique". *Bull. Soc. Med. Hosp.*, 67:99, París, 1951.
6. Hume, D. M.; Magee, J. H.; Kauffman, H. M.; Rittebury, M. S., y Prout, G. R.: "Renal transplantation in man modified recipients". *Ann. Surg.*, 158:608, 1963.
7. Starzl, T. E.; Marchioro, T. L., y Waddell, W. R.: "The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance". *Surg. Gynecol. Obstet.*, 117:385, 1963.
8. Merrill, J. P.: "Medical management of the transplant patient in Rapaport". F. F. and Dausset, I. (eds.): *Human transplantation. Grune and Statton, Nueva York*, 1968.
9. Kjellstrand, C. M.; Simmons, R. L.; Buselmeier, T. J., y Najarian, J. S.: "Recipient selection, medical management and dialysis", en Najarian, J. S. and Simmons, R. L. (eds.): *Transplantation*. Lea & Febiger, p. 418, Filadelfia, 1972.
10. Dausset, J.; Ivanyi, P., e Ivanyi, D.: "Tissue alloantigens in humans: Identification of a complex system (Hu-1) - Histocompatibility Testing 1965". H. Balner, F. J. Cleton, J. G. Elrwise (eds.): *Williams and Williams*, páginas 51-62, Baltimore, 1966.
11. Dausset, J.; Hoos, J., y Bigot, J.: *Presse Méd.*, 77, 1699, 1969.
12. Van Rood, J. J.; Van Leeuwenn, A., y Bruning, J. W.: "The relevance of leucocyte antigens for allogenic transplantation".
13. Terasaki, P. I.; Vredevoe, D. L., y Mickey, M. R.: "Serotyping for homotransplantation survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing transplantation". 5:1057-1070, 1976.
14. Bach, F. H., y Van Rood, J. J.: "The major histocompatibility complex genetic and biology". *N. English Med.*, 295, 927, 936, 1976.
15. Bach, F. H., y Van Rood, J. J.: "The major histocompatibility complex genetic and biology". *N. English Med.*, vol. 295, 806, 813, 1976.
16. Bach, F. H., y Van Rood, J. J.: "The major histocompatibility complex genetic and biology". *N. English Med.*, 295, 872, 878, 1976.
17. Hors, J.; Busson, M., y Dausset, J.: "France-Transplant: Kidney transplantation of a guide for Bone-Marrow grafting transplantation proceedings". *Transplantation Proceedings*, vol. VI, Nº 4, págs. 421, 1974.
18. Deshazo, C. V.; Simmons, R. L.; Bernstein, D. M.; Deshazo, M. M.; Willment, J., y Najarian, J. S.: "Results of renal transplantation in one hundred children". *Surgery*, 76:461, 1974.
19. Wintrobe, M. M.: "Clinical hematology". Lea y Febiger, Filadelfia, 1942.
20. Honell, W. H.: *Arch. Int. Med.*, 13:76, 1914.
21. Proctor, R., y Rapaport, S. F.: *Am. J. Clin. Path.*, 36:212, 1961.
22. Quick, A. J.: *G. Biol. Chem.*, 109:73, 1935.

El único caso de IRA por necrosis tubular aguda en los trasplantes con riñones de seres vivos no fue precoz sino al quinto día, y su causa, presumiblemente, fue sepsis.

Es de hacer notar que 22 de los riñones trasplantados fueron perfundidos con solución de Ringer, lo cual está de acuerdo con la observación de Clark y col.,⁽¹¹³⁾ que demostró que en los casos en que el trasplante se efectúa inmediatamente después de la extracción, no existen diferencias en cuanto a la función del órgano a los 30 días en relación con la solución de perfusión utilizada, habiéndose comparado las soluciones de Ringer y Collins.

Otra observación digna de destacar es que el pronóstico del riñón trasplantado, en cuanto a su sobrevida, no se ve modificado por el hecho de haber padecido una necrosis tubular aguda.⁽⁹⁾ Esta complicación, sin embargo, puede coexistir o confundirse con un rechazo, y de aquí surge la indicación de la biopsia que aporta datos de gran valor para el diagnóstico diferencial.

Es importante señalar, sin embargo, que la dosis de azatioprina debe reducirse de 1 a 1,5 mg/kg de peso durante el período de oligoanuria.

23. Quick, A. J.: "Hemorrhagia Diseases and Thrombosis". Lea & Febinger, Filadelfia, 1957.
24. Gentzkow, C. J., y Masau, J. M.: *G. Biol. Chem.*, 143:540, 1942.
25. Hughes, J., y Saifer, A.: *G. Lab. & Clin. Med.*, 27:391, 1941.
26. Rappaport, F., y Eichorn, F.: *Anal. Chim. Acta*, 3:364, 1949.
27. Eberhard, F.: *Aerztl. Lab.*, 14:285, 1968.
28. Duboski, K. M.: *Clin. Chem.*, 8:215, 1962.
29. Greegoski, M. C., y Freier, E. F.: *Arc. y Med. Tech.*, 39/4:140, 1973.
30. Henry, R. J.: "Clinical Chemistry". Harper & Row, Nueva York, 1964.
31. Caraway, W. T.: *Am. J. Clin. Path.*, 25:840, 1955.
32. Malloy, H. T., y Evelyn, K. A.: *J. Biol. Chem.*, 119:481, 1937.
33. Karmen, A., y col.: *J. Clin. Invest.*, 34:126, 1955.
34. Karmen, A.: *J. Clin. Invest.*, 34:131, 1955.
35. Reitman, S., y Frankel, S.: *Am. J. Clin. Path.*, 28:56, 1957.
36. Wroblewski, F., y col.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91:569, 1956.
37. Szasz, G.: *Clin. Chem.*, 15:124, 1969.
38. Schmidt, E., y F. W.: *Enzymol. Biol. Clin.*, 3:1, 1963.
39. Sendrassch, L., y col.: *Biochem. Z.*, 297:81, 1938.
40. Sherlock, S.: *Siser Disease Churchill*, Londres, 1951.
41. Prince, A. M.: *Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington)*, 60:814, 1968.
42. Grebier, G.; Mampou, Ph.; Pillot, J., y Varquez, R.: *La nouvelle Presse Médicale*, 3:14, 1974.
43. Orechterlony, O.: *Acta Path. Microb. Scand.*, 28:507, 1949.
44. Grabar, P., y Bustin, P.: "Analyse Inmuno Electrophoretique". *Masson et Cie. Ed.*, París.
45. "Venereal Disease Research Laboratory". Modificada por Suárez Peregrián.
46. Canrefax, G. R., y Garson, W.: *Public. Health. Rep.*, 72:335, 1957.
47. Kolmer, J. A., y Lynch, E. R. S.: *Vener. Dis. Inform.*, 29:166, 1948.
48. Sigaard Andersen, O.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 12:172 y 177, 1960.
49. Sigaard Andersen, O.; Engel, K.; Jorgensen, K., y Astrup, P.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 12:172, 1960.
50. Sigaard Andersen, O.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 14 Nº 6, 1962.
51. Galimberti, B.: *Rev. Asoc. Biog. Arg.*, 263, 1965.
52. Natelson, S., y Kaser, M.: "St. Methods of Clinical Chemistry". N. Y. Academic Press, I, 123, 1953.
53. Schales, O., y Schales, S. S.: *J. Biol. Chem.*, 140:879, 1941.
54. Exton, G.: *Lab. and Clin. Med.*, 10:722, 1925.
55. Folin, O., y Wu, H.: *J. Biol. Chem.*, 38:98, 1919.
56. Owen, G. A.; Izzo, B.; Scandrett, F., y Stewart, C. P.: *Biochem. J.*, 58:426, 1954.
57. Hervey, G. R.: *Nature*, 171:1125, 1953.
58. Bosness, R. W.; Tausky, H. H.: *J. Biol. Chem.*, 158:581, 1945.
59. Mayer, M. M.: "Experimental Inmunochemistry". E. Kabat y M. M. Mayer; Thomas Springfield, Illinois, 1962.
60. Grabar, P., y Williams, C. A. Jr.: *Biochim. Biophys. Acta*, 10:193, 1963.
61. Kent, J. F., y Fife, E. H.: *An. J. Trop. Med.*, H. y G., 12:103, 1963.
62. Meyer, M.: *Inmunochemistry*, 7:485, 1970.