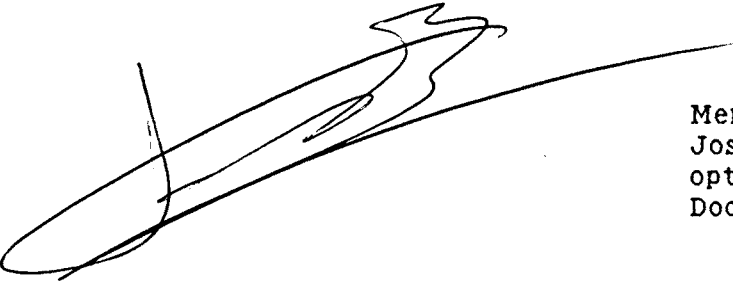


UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIDAD DOCENTE DE BELLVITGE

DIAGNOSTICO DEL RECHAZO AGUDO DEL TRASPLANTE RENAL  
MEDIANTE PLAQUETAS AUTOLOGAS MARCADAS CON <sup>111</sup>IN-OXINA



Memoria presentada por  
José Martín Comin para  
optar al grado de  
Doctor en Medicina y Cirugía



UNITAT DOCENT DE BELLVITGE

Don MIGUEL RAMOS MARQUEZ, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA EN LA UNIDAD DO-  
CENTE DE BELLVITGE DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BAR-  
CELONA

C E R T I F I C A: QUE LA TESIS DOCTORAL "DIAGNOSTICO DEL RECHAZO AGUDO  
DEL TRASPLANTE RENAL MEDIANTE PLAQUETAS AUTOLOGAS  
MARCADAS CON  $^{111}\text{In}$  - OXINA" HA SIDO REALIZADA POR  
Don JOSE MARTIN COMIN BAJO SU DIRECCION Y QUE ESTA  
EN CONDICIONES DE SER PRESENTADA PARA SU LECTURA Y  
DEFENSA ANTE EL TRIBUNAL CORRESPONDIENTE.

Y PARA QUE CONSTE A LOS EFECTOS OPORTUNOS FIRMA LA PRESENTE EN HOSPITALET  
DE LLOBREGAT (BARCELONA) A OCHO DE SEPTIEMBRE DE MIL NOVECIENTOS OCHENTA  
Y OCHO.

*Miguel Ramos Marquez*

Més lluny, sempre aneu més lluny  
més lluny del avui que ara us encadena  
més lluny del demà que ara ja s'acosta  
i quan creieu que arribeu  
sapigueu trobar noves sendes.

(Kavafis 1863-1933)

Per Anna en el present

Per Isis en el futur

### AGRADECIMIENTOS

- Al Prof. M. Ramos Márquez, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge, por su tenaz insistencia para la realización de esta tesis.
- Al Dr. J. Setoain Quinquer, Jefe del Servicio de Isótopos Radiactivos del Hospital Clinic de Barcelona, quién me introdujo en la Medicina Nuclear y en la Nefrourología isotópica.
- De modo muy especial al Dr. J. M<sup>e</sup>. Griñó Boira, Jefe Clínico del Servicio de Nefrología, y a D. M. Roca Engroñat, Químico adjunto del Servicio de Medicina Nuclear, ambos del Hospital Universitario de Bellvitge. Sin ellos esta tesis no hubiese sido posible.
- A los Servicios de Nefrología (Jefe de Servicio Dr. J. Alsina) y de Urología ( Jefe de Servicio Dr. N. Serrallach) del Hospital Universitario de Bellvitge por haber hecho posible el desarrollo del trasplante renal en el Hospital y por su colaboración y ayuda.
- A los Dres. Y. Ricart Brulles y M. Castell Fábrega y a todos los facultativos del Servicio de Medicina Nuclear por la paciencia con que han soportado el desarrollo y confección de esta tesis.
- A todo el personal de enfermería, auxiliar de clínica y secretaría del Servicio de Medicina Nuclear por su colaboración y ayuda.
- A la Dra. M. Carreras Plans, Médica adjunta del Servicio de

Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Bellvitge, por sus enseñanzas histológicas y por su aportación iconográfica.

- A la Dra. I. Sabaté, Médica adjunta del Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Bellvitge, incansable "determinadora" de ciclosporinemias.

- A todos aquellos que me han ayudado no tan sólo en la realización de esta tesis, sino también en mi formación humana y profesional.

## INDICE

	Página
1.- Motivación de la tesis.....	1
2.- Introducción.....	3
2.1.- Aspectos históricos.....	5
2.1.1.- Historia del trasplante renal.....	5
2.1.2.- Historia de la Medicina Nuclear.....	10
2.2.- Complicaciones del trasplante renal.....	15
2.2.1.- Complicaciones quirúrgicas.....	15
2.2.2.- Complicaciones médicas. El rechazo.....	20
3.- Técnicas diagnósticas.....	26
3.1.- Técnicas radiológicas.....	27
3.2.- Ecografía.....	28
3.3.- Medicina Nuclear.....	30
3.3.1.- Angiogammagrafía.....	31
3.3.2.- Gammagrafía secuenciada y radionefrograma.....	32
3.3.3.- Gammagrafía estática.....	37
3.3.4.- Otras exploraciones.....	37
4.- Material y métodos.....	39
4.1.- Trazador : Plaquetas autólogas marcadas con <sup>111</sup> In-oxina. ..	39
4.1.1.- Técnicas de separación y marcaje de las plaquetas...	39
4.1.1.1.- Método I .....	39
4.1.1.2.- Método II .....	42
4.1.2.- Eficiencia de marcaje.....	45
4.2.- Exploración gammagráfica.....	45
4.2.1.- Utillaje.....	45

4.2.2.- Protocolo exploratorio.....	46
4.2.3.- Índice de atrapamiento.....	47
4.3.- Cálculos estadísticos.....	47
4.4.- Pacientes.....	49
4.4.1.- Grupo I : Pacientes tratados con azatioprina.....	49
4.4.2.- Grupo II : Pacientes tratados con ciclosporina A....	55
4.4.3.- Grupo III : Pacientes tratados con ciclosporina A y suero antilinfocítico.....	57
5.0.- Resultados.....	59
5.1.- Grupo I.....	64
5.1.1.- Injerto fucionante.....	64
5.1.2.- Fracaso renal agudo.....	65
5.1.3.- Rechazo agudo.....	66
5.2.- Grupo II.....	72
5.2.1.- Injerto funcionante.....	72
5.2.2.- Fracaso renal agudo.....	73
5.2.3.- Rechazo agudo.....	74
5.3.- Grupo III.....	79
5.3.1.- Injerto funcionante.....	79
5.3.2.- Fracaso renal agudo.....	80
5.3.3.- Rechazo agudo.....	81
6.- Demostración de casos.....	86
Pacientes 1 al 5 : tratados con azatioprina.....	87
Pacientes 6 al 14 : tratados con ciclosporina.....	109
Pacientes 15 al 17 : tratados con ciclosporina y SAL.....	146
7.- Discusión.....	159
7.1.- Funcionalismo de las plaquetas marcadas.....	159



7.2.- Biodistribución y dosis de irradiación.....	160
7.3.- Discusión de resultados.....	167
8.- Conclusiones.....	190
9.- Bibliografía.....	193
Apéndice : Índice de abreviaciones.....	215

## 1.- MOTIVACION DE LA TESIS

En el año 1980 se inició el programa de trasplante renal en el Hospital de Bellvitge. Desde entonces y hasta la actualidad se han realizado más de 300 trasplantes.

Tras la intervención pueden aparecer numerosas complicaciones cuyo diagnóstico es en muchas ocasiones difícil, especialmente en el paciente oligoanúrico. En estrecha colaboración con los Servicios más directamente implicados en el trasplante renal y de modo especial con el Dr. J. M<sup>e</sup> Griñó, Jefe Clínico del Servicio de Nefrología, desde el primer momento centramos nuestro interés no tan sólo en la valoración funcional del injerto, sino también en el diagnóstico del rechazo agudo y en su diferenciación de los otros síndromes oligoanúricos presentes en el periodo post-operatorio.

En una primera época se utilizaron los trazadores funcionales (I-131-hipurán). Más adelante, junto con D. M. Roca, Químico Adjunto del Servicio de Medicina Nuclear, introdujimos el marcaje de células hemáticas con <sup>111</sup>In y aplicamos las plaquetas marcadas como trazador específico del rechazo del trasplante renal.

Paralelamente, y siguiendo los progresos de la Inmunología las pautas de inmunosupresión se han ido modificando a lo largo de estos 7 años.

El objetivo de esta tesis es describir nuestra experiencia en la utilidad de las plaquetas marcadas con  $^{111}\text{In}$ -oxina en el diagnóstico del rechazo agudo del trasplante renal en pacientes sometidos a tres pautas distintas de inmunosupresión.

## 2.-INTRODUCCION

El trasplante renal (TR) es una opción terapéutica de la insuficiencia renal terminal y ocupa un lugar preeminente en la práctica clínica de los grandes hospitales.

Se realiza con una frecuencia variable en los distintos países. Noruega y Finlandia, con una proporción de 44.6 y 44.2 TR por millón de habitantes, son los países con un índice de trasplantes más elevado. En Estados Unidos de Norteamérica el índice es de 22 /10<sup>6</sup> y en Europa occidental de 11.5/10<sup>6</sup> (1). En España (2) el TR ha experimentado un notable incremento en los últimos años; mientras en 1981 se realizaron 379 intervenciones, en 1986 la cifra ha sido de 1182, que representa un índice de 29 TR /10<sup>6</sup> habitantes. En Catalunya la evolución ha sido similar a la del resto del Estado y de los 112 TR realizados en 1981 se ha pasado a 278 en 1986 con un índice de 34 TR/10<sup>6</sup>, ligeramente superior a la media estatal.

La gran expansión y utilización del TR como método terapéutico se debe a diversos factores:

- En primer lugar al desarrollo de la Cirugía experimental y a los notables avances logrados por la Cirugía en las últimas décadas.

- A la aparición y desarrollo de nuevos métodos diagnósticos (Medicina Nuclear, Ecografía, Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Nuclear Magnética, etc...) que han hecho posible un diagnóstico más precoz y preciso de sus complicaciones.

- Finalmente, si bien no menos importante, al gran desarrollo experimentado por la Inmunología, tanto en el conocimiento de la reacción defensiva (tolerancia-rechazo) como en el descubrimiento de nuevos y más específicos agentes inmunosupresores.

Gracias a estos avances los resultados obtenidos han ido mejorando progresivamente. Hoy día la supervivencia actuarial del paciente al año del TR es superior al 90 % en la mayoría de los centros y la del injerto supera el 80 % (3-8). De los TR realizados con éxito el funcionamiento a los 5, 10 y 15 años es respectivamente del 90, 74 y 55 % (9-10).

Por último debe mencionarse también como factor significativo en la expansión del TR, que el éxito del trasplante conlleva una importante mejoría en la calidad de vida del paciente, que puede tras el TR alcanzar un nivel socio-familiar e incluso laboral aceptable.

## 2.1.- ASPECTOS HISTORICOS

### 2.1.1.- HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL.

La historia de los trasplantes se inicia, según la tradición cristiana, en el siglo IV de nuestra era cuando San Cosme y San Damián injertaron la pierna de un etiope negro, recientemente fallecido, en el cuerpo de un sacristán blanco que había perdido la suya. Según la leyenda la intervención fue un éxito, pero desafortunadamente no comenta la reacción del sacristán al despertar y encontrarse con una pierna blanca y otra negra (11). Tras esta primera "experiencia" no existen nuevas referencias de esta práctica en el hombre hasta principios de este siglo, cuando en 1914 Ullman (12) intentó combatir la uremia de un paciente conectándole un aloinjerto renal a la arteria renal.

Previamente a la experiencia de Ullman algunos autores habían realizado experiencias en animales. Basándose en el trabajo de Ullman otros autores intentaron curar la insuficiencia renal de sus pacientes mediante la implantación de héteroinjertos procedentes de diversas especies animales ( cerdo, cabra, mono, etc... ,13-16) con resultados poco esperanzadores. Las causas del fracaso fueron evidentemente diversas, pero entre ellas debe destacarse la reacción de intolerancia, que por aquel entonces era poco conocida. Fué Carrel en 1911 (17) quien por primera vez describió el cuadro del rechazo agudo tras la realización de un alotrasplante entre dos perros de la misma especie.

El primer alotrasplante humano fué realizado por el ruso Voronoy (18) en 1936, quien implantó un injerto renal a una paciente que sufría envenenamiento por mercurio. Desafortunadamente la paciente falleció a los tres días de la intervención. Quizá el mayor éxito de esta etapa sea el conseguido por Servelle y colb. en 1951 (19), quienes a los 19 días de la intervención obtuvieron 600 ml de orina de un riñón trasplantado.

Sin embargo fué necesario esperar al desarrollo integral de la Medicina de los años 40 y 50 para que el TR experimentara un nuevo y definitivo impulso.

Murray, Merril y colb. (20-21) en Inglaterra son los que inician la etapa más prometedora del TR. Estos autores fueron los primeros en practicar con éxito un TR entre dos gemelos homocigóticos en el año 1954. Los mismos autores realizaron en 1956, también con éxito, el primer TR entre sujetos dizigóticos y finalmente fueron ellos también quienes en 1963 practicaron el primer alotrasplante procedente de cadáver (22).

Entre las especialidades médicas que más han contribuido al desarrollo de los trasplantes hay que destacar a la Inmunología. Tras el descubrimiento de la reacción de intolerancia, se pensó que era necesario disminuir la respuesta inmunológica del receptor para que éste no rechazara el cuerpo extraño que le había sido implantado.

En la década de los 50 se recurrió en la irradiación total del paciente (23,24). Desafortunadamente la mayor parte de los pacientes fallecieron, bien por el síndrome de irradiación aguda, bien por infecciones y/o rechazo. Era evidente que se trataba de un método demasiado agresivo.

Casi al mismo tiempo que se realizaban estas experiencias Schwartz y Damesheck (25) describían el estado de inmunodeficiencia alcanzado en conejos tratados con 6-mercaptopurina. Rápidamente Calne y colb. iniciaron una serie de experiencias para probar este fármaco, primero en perros (26) y poco después en el hombre (27). La 6-mercaptopurina fué pronto sustituida por otro derivado de las purinas, la Azatioprina (AZA) (22,28). Este fármaco inhibe la proliferación de los linfocitos y ha sido el agente inmunosupresor más utilizado en los años 60 y 70. Debe mencionarse como dato significativo que fué con AZA la primera vez que se consiguió mantener la función de un aloinjerto más de 12 meses (22).

Casi simultáneamente con las experiencias del grupo de Calne, Goodwin y colb. (29) describieron el caso de un paciente en el que lograron superar un episodio de rechazo agudo mediante la utilización de prednisona (PDN). Este fármaco produce una linfolisis y además inhibe la acción de la interleucina 2, indispensable para la formación de linfocitos T supresores y citotóxicos (30-33). Junto con la AZA, los corticoides han sido



los fármacos más utilizados durante muchos años para el tratamiento de los episodios de rechazo.

Otros métodos ,menos utilizados, perseguían disminuir la masa linfoide del organismo y, por tanto, disminuir la intensidad de la respuesta del receptor. Estos han sido la esplenectomía y la timectomía (34) y el drenaje de los linfocitos a través del conducto torácico (35).

Las transfusiones de sangre realizadas antes del trasplante modifican la respuesta inmunológica del receptor. La experiencia (36-38) ha demostrado que su práctica mejora significativamente la supervivencia del trasplante y es un método utilizado en la actualidad por la mayoría de los centros.

Starzl y colb. introdujeron en 1966 (39) la gammaglobulina antilinfocítica (SAL). Este producto actúa produciendo una linfocitolisis y, tras una etapa de escasa utilización, recientemente ha experimentado un incremento como coadyuvante de otras agentes inmunosupresores.

La ciclosporina A (CyA), sustancia producida por el hongo *Toliplocadium Inflatum* y descubierta por Borel y colb. (40) en 1976, ha sido uno de los últimos agentes descubiertos. Actúa inhibiendo la síntesis y la acción de la interleucina 2 y por tanto inhibe el paso de linfocitos T helper a T supresores. Con

respecto a otros agentes presenta además la ventaja de que su acción es selectiva sobre los linfocitos T (no actúa sobre los linfocitos B) y no tiene acción a nivel medular. El primero en utilizarla en el TR fué Calne en 1978 (41). Desde entonces su empleo se ha generalizado y ha modificado de tal modo el manejo y los resultados del trasplante de órganos en general y del TR en particular, que puede efectivamente hablarse de una etapa pre-y de otra post-ciclosporina.

Recientemente han hecho su aparición los anticuerpos monoclonales como agente inmunosupresor (42,43). Estos actúan recubriendo y opsonizando las células T circulantes transformándolas en inactivas. Además dificultan o impiden el reconocimiento del antígeno(44). Desafortunadamente su utilización tampoco está exenta de efectos secundarios y pueden originar fiebre, escalofríos, mareo, vómitos, etc.. tras la administración de la primera dosis, siendo los efectos de menor intensidad con las dosis subsiguientes (45). Tras la suspensión del tratamiento reaparecen rápidamente células T funcionantes.

Estos avances han conseguido disminuir considerablemente el número de injertos rechazados y han transformado el trasplante renal de un procedimiento experimental en una opción terapéutica real y viable para los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal.

### 2.1.2 HISTORIA DE LA MEDICINA NUCLEAR

La historia de la Medicina Nuclear se inicia en 1896 cuando Becquerel descubre la radioactividad. Posteriormente, en la segunda década de este siglo, Hevesy (46) realiza las primeras aplicaciones biológicas de la radioactividad. Desde entonces la Medicina Nuclear ha seguido un camino ascendente hasta alcanzar su situación actual. Entre los hitos que deben destacarse en esta historia se encuentran (47-49):

- El desarrollo de la cámara de ionización en 1927 por Blumgart y Weiss.
- El contador desarrollado por Geiger y Muller en 1931.
- La aparición del primer gammógrafo lineal en la década de los cincuenta.
- El desarrollo de la cámara de centelleo, realizado por Anger y colb. en 1965, que es el aparato más utilizado actualmente en los servicios de Medicina Nuclear para las exploraciones morfofuncionales.
- El desarrollo de las primeras cámaras de positrones realizado por Brownell y colb. en 1972.

Paralelamente al progreso instrumental se ha producido un progreso radioquímico y han ido apareciendo radionúclidos más adecuados, con tiempos de semidesintegración más breves y menores energías de emisión, así como radiofármacos y trazadores más

específicos para el estudio de cada órgano o función. En este sentido debe destacarse el descubrimiento en 1938 por Seaborg y Segre del  $^{99m}\text{Tc}$  y la introducción del generador de este radioisotopo a principios de los 60. La Medicina Nuclear del presente es totalmente impensable sin la existencia del  $^{99m}\text{Tc}$  y sus generadores.

De los radionúclidos utilizados antes de la aparición del  $^{99m}\text{Tc}$  prácticamente sólo sobreviven el  $^{131}\text{I}$  y el  $^{51}\text{Cr}$ , y aún con escasa utilización. El  $^{99m}\text{Tc}$  es con mucho el radionúclido más utilizado en la actualidad, habiéndose añadido otros como el  $^{67}\text{Ga}$ , el  $^{201}\text{Tl}$ , el  $^{123}\text{I}$ , el  $^{111}\text{In}$  etc..., con un uso más específico y restringido, pero que tienen una gran importancia en la práctica clínica diaria.

Deben mencionarse también los radionúclidos emisores de positrones, como el  $^{11}\text{C}$ , el  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{18}\text{F}$  etc... que representan la punta de lanza de la Medicina Nuclear actual y están abriendo nuevas e inmensas posibilidades en el diagnóstico a nivel bioquímico y molecular. Desgraciadamente, pese al gran interés demostrado por los Médicos Nucleares y a los esfuerzos realizados, en España no se dispone todavía de esta nueva y prometedora tecnología.

En relación al riñón el primer radiotrazador utilizado fué el Clormerodrin marcado con  $^{203}\text{Hg}$  en el año 1960 (50). Las

características de este isótopo (tiempo de semidesintegración de 49.6 días y emisión  $\beta$ ) eran tan desfavorables que pronto fué sustituido por otro isótopo del mercurio, el  $^{197}\text{Hg}$ , con unas características más favorables ( tiempo de semidesintegración 2.2 días y sin emisión  $\beta$ ). Este trazador fué también sustituido por otro más ventajoso, el orto-iodo- $(^{131}\text{I})$ -hipurato sódico, introducido por Tubis y colb. en 1960 (51), que ha sido el radiotrazador más empleado en las dos últimas décadas y que es todavía utilizado en numerosos centros. Sin embargo no es el radiofármaco ideal y la búsqueda de nuevos trazadores continúa. En este sentido han ido apareciendo diversos compuestos, que se refieren en la tabla I. (52-69). De entre ellos deben destacarse el ácido dietilen-triamino-penta-acético (DTPA) y especialmente la mercapto-acetil-triglicina (MAG-3), que presenta unas características farmacocinéticas similares a las del hipurán.

En el diagnóstico específico del rechazo del TR debe destacarse la introducción por McAfee y Thakur en 1976 del  $^{111}\text{In}$ -oxina como agente marcador de células (70). La posibilidad de marcar fácilmente células hemáticas y seguir su distribución corporal mediante imágenes ha abierto nuevas posibilidades, no sólo en el campo del trasplante de órganos sino también en el estudio de la infección y de las enfermedades cardiovasculares (71). En el TR, si bien se han utilizado granulocitos (72) y linfocitos (73,74), las células marcadas que han tenido una utilización más amplia han sido las plaquetas.

En resumen, actualmente las técnicas exploratorias disponibles en Medicina Nuclear permiten tanto la valoración de la perfusión y función del riñón trasplantado como el diagnóstico del rechazo, independientemente del estado funcional del injerto.

TABLA IRadiotrazadores utilizados para las exploraciones renales.

- Estudio de la perfusión :
  - $^{99m}\text{TcO}_4$
  - DTPA- $^{99m}\text{Tc}$
  - $^{133}\text{Xe}$
- Valoración del daño isquémico :
  - MDP- $^{99m}\text{Tc}$
- Estudio de la función renal :
  - Hipuran- $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$
  - DTPA- $^{99m}\text{Tc}$
  - Glucoheptanato- $^{99m}\text{Tc}$
  - MAG-3- $^{99m}\text{Tc}$
- Diagnóstico específico del rechazo :
  - Fibrinógeno- $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$
  - Citrato- $^{67}\text{Ga}$
  - Linfocitos- $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{111}\text{In}$
  - Plaquetas- $^{111}\text{In}$
  - Leucocitos- $^{111}\text{In}$

=====  
 Ref. 52-69

## 2.2.-COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL.

Las complicaciones que pueden aparecer tras el TR se reflejan en la tabla II (75). De una forma esquemática pueden distinguirse complicaciones quirúrgicas, debidas a la intervención y en general de aparición precoz, y complicaciones médicas, en general de aparición más tardía. Las más graves y urgentes suelen aparecer en el periodo postoperatorio. Entre ellas destacan los trastornos vasculares (trombosis arteria y vena renales), los urológicos (obstrucción de vías urinarias, fugas urinarias) y los nefrológicos (necrosis tubular aguda y rechazo agudo).

### 2.2.1.- Complicaciones quirúrgicas

La trombosis de los vasos renales es una complicación rara, que aparece con una frecuencia aproximada del 1% (76,77). Suele presentarse en las primeras 24-72 horas y la supervivencia del injerto depende de su rápido diagnóstico y tratamiento.

La obstrucción de las vías urinarias puede obedecer a diversas causas (presencia de coágulos, fallos anastomóticos, torsiones ureterales, compresión por colecciones líquidas extrínsecas, etc...). Su diagnóstico precoz y correcto es importante ya que por un lado permite instaurar un tratamiento de urgencia y por otro evita tratamientos inmunosupresores innecesarios.



# FIGURA 1 EVOLUCION DEL TRASPLANTE RENAL

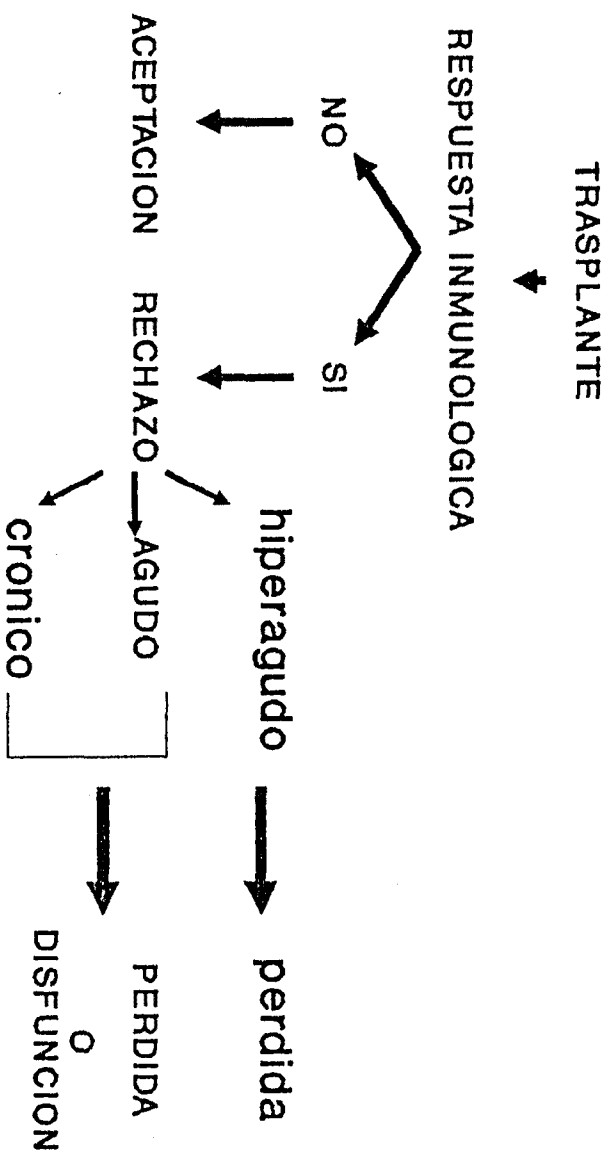


TABLA IIComplicaciones del trasplante renal

## 1.- Complicaciones quirúrgicas :

## 1.1.- Vasculares : hemorragias.

trombosis arterial.

trombosis venosa.

estenosis arterial.

## 1.2.- Urológicas : fistulas urinarias.

obstrucción urinaria.

rotura del injerto.

hematoma.

urinoma.

linfocelo.

absceso.

infección (urinaria o de la herida).

hidrocele.

## 2.- Complicaciones médicas :

## 2.1.- Renales : necrosis tubular aguda (NTA).

necrosis cortical aguda.

rechazo del injerto.

recurrencia de la enfermedad.

## 2.2.- Efectos de la inmunosupresión :

infecciones.

depresión médula ósea.

disfunción hepática.

aumento incidencia de tumores : Ca. de estómago  
Linfomas

hirsutismo.

hiperplasia gingival.

2.3.- Complicaciones de la corticoterapia :

úlceras pépticas.

pancreatitis.

diabetes.

necrosis ósea aséptica.

osteoporosis con fractura.

aspecto cushingoide.

2.4.- Complicaciones endocrinológicas :

diabetes.

hipertiroidismo

2.5.- Complicaciones cardiovasculares :

infarto de miocardio.

hipertensión arterial.

tromboembolismo.

accidente vascular-cerebral.

2.6.- Complicaciones músculo-esqueléticas :

osteoporosis.

necrosis ósea aséptica.

artralgias

sinovitis.

hiperparatiroidismo.

2.7.- Complicaciones cutáneas.

alopecia.

infecciones.

neoplasias.

2.8.- Complicaciones pulmonares.

infecciones.

tromboembolismo.

derrame pleural.

2.9.- Complicaciones gastrointestinales.

úlceras pépticas

obstrucción intestinal

apendicitis

esofagitis

infarto mesentérico

2.10.- Complicaciones neurológicas.

2.11.- Complicaciones oculares.

2.12.- Complicaciones metabólicas.

=====

### 2.2.2.- Complicaciones médicas. El rechazo.

La necrosis tubular aguda es una entidad clínica bien establecida y caracterizada histológicamente. En el riñón nativo puede tener diversas etiologías, pero en el riñón trasplantado suele deberse a la isquemia del órgano durante el proceso del trasplante (desde la extracción hasta la reperfusión una vez implantado). Su patogenia no está completamente establecida, para unos su origen se encuentra en las alteraciones hemodinámicas intrarrenales y para otros en la necrosis del epitelio tubular (76). La frecuencia de su aparición ha disminuido al mejorarse la conservación pre-operatoria del injerto y modificarse las pautas inmunosupresoras.

Tras la implantación de un aloinjerto renal, y desde el punto de vista inmunológico, pueden suceder dos cosas (fig. 1) : 1.- Que no exista respuesta inmunodefensiva del receptor frente al órgano extraño, posibilidad que sólo se acepta en el caso de gemelos univitelinos ó 2.- Que el organismo reaccione frente al órgano trasplantado y aparezca una respuesta inmunológica que intenta destruir el cuerpo extraño. Esta reacción defensiva constituye el rechazo y conduce, en ausencia de tratamiento, al fracaso del injerto.

Se denomina rechazo al conjunto de manifestaciones inmunológicas, clínicas, funcionales y anatómicas que pueden presentar el receptor y el órgano injertado como consecuencia de la respuesta inmunológica de aquel contra el injerto.

El órgano diana del proceso de rechazo es el endotelio vascular del riñón, que actúa como interfase entre el donante y el receptor (78-81). En la secuencia del proceso pueden distinguirse tres fases:

- 1ª.- Estimulación del sistema inmunológico.
- 2ª.- Reacción local
- 3ª.- Acción lesiva.

Durante la primera fase se produce la activación inmunológica de los linfocitos T. En efecto, los receptores de membrana de los linfocitos T reconocen al antígeno que les presenta la célula presentadora del antígeno y con el concurso de la interleucina I, liberada por dicha célula, evolucionan en primer lugar a precursores de linfocitos T-helper ( $T_H$ ) y más tarde a linfocitos  $T_H$  maduros. Estos linfocitos  $T_H$  se diferencian en dos grupos: los inductores y los supresores, según reaccionen o no con el antígeno T4. Los inductores actúan activando a los linfocitos  $T_e$ , que ejercen una acción citotóxica, y a los linfocitos B, para que formen anticuerpos. Esta acción es mediada por diversos factores, el más conocido de los cuales es la interleucina 2.

Los linfocitos  $T_e$  maduros se dirigen específicamente contra las células diana portadoras del aloantígeno y ejercen su acción

citotóxica por contacto directo célula-célula. También actúan produciendo, en su proceso de maduración, las denominadas linfokinas. Estas linfokinas son sustancias solubles que ejercen su acción sobre los macrófagos, eosinófilos y basófilos y cuya función es la de facilitar la infiltración del riñón por estas células y estimular la acción lesiva. Dos de estas linfokinas tienen especial interés por ejercer una acción citotóxica directa, nos referimos a la linfotoxina y al interferón. Las células plasmáticas tienen también una especial importancia por liberar anticuerpos que activan el sistema del complemento.

Como se ha mencionado anteriormente el endotelio vascular del riñón actúa como interfase entre el donante y el receptor. En este sentido debe mencionarse, que según demostraron en 1982 Hirschberg y colb. (82), la importancia de las células endoteliales puede ser mayor y actuar no tan sólo como interfase pasiva sino también como células presentadoras del antígeno para los linfocitos T.

Como consecuencia de todo este proceso de activación se producen la segunda y tercera fase, en las que tiene lugar la reacción local, con lesión endotelial e infiltración del riñón por los elementos descritos (83-87).

Tal y como se observa en la Fig. 1 pueden distinguirse varios tipos de rechazo: hiperagudo, agudo (precoz y tardío) y crónico.

Rechazo hiperagudo : Es de aparición inmediata, en el mismo quirófano, al reperfundir el injerto o en la horas siguientes. Conduce irremediablemente a la pérdida del injerto y obliga a la transplantectomía. Cuando aparece en el quirófano se observa que el riñón cesa la producción de orina y se torna amoratado, mientras que la arteria renal sigue latiendo. Clínicamente se manifiesta por un cuadro tóxico con fiebre elevada y malestar general. Se produce cuando el receptor tiene anticuerpos preformados contra los antígenos del donante. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado intersticial polimorfonuclear acompañado de hemorragia intersticial y necrosis tubular. Hay también una microtrombosis diseminada y una necrosis endotelial que conducen a la obstrucción de glomérulos y arteriolas yuxtaglomerulares.

Rechazo agudo (RA): Suele aparecer en los primeros días o semanas que siguen al trasplante (rechazo agudo precoz), si bien puede también presentarse más tardíamente (rechazo agudo tardío), en cuyo caso no debe confundirse con el rechazo crónico. Clínicamente se manifiesta por fiebre, oligoanuria, elevación de la creatinemia, edema, hipertensión arterial, nefromegalia y aumento de consistencia del riñón.

Histológicamente se distinguen dos tipos: a) intersticial o celular, en el que existe un infiltrado celular compuesto



fundamentalmente por células mononucleares que rodea a los túbulos, destruye la célula tubular y penetra hasta la luz del túbulo y b) vascular en el que a las lesiones anteriores se añade una necrosis fibrinoide de las paredes arteriolar, capilar y venosa, con fenómenos de agregación plaquetar y trombosis. En ambos casos la inmunofluorescencia suele demostrar la existencia de fibrina, IgG, IgM y C<sub>3</sub>.

Evidentemente los tipos puros son raros y lo más frecuente es que aparezcan formas intermedias con predominio de uno u otro tipo.

Rechazo crónico : Término que no debe confundirse con el de rechazo agudo tardío. Para algunos autores forma parte de la historia natural del trasplante (76). A favor de ello habla el escaso número de pacientes tolerantes, esto es, que pueden abandonar totalmente la terapéutica inmunosupresora. De hecho el funcionamiento del trasplante depende siempre del equilibrio entre la reacción de defensa y la eficacia de la terapéutica de inmunosupresión. Consecuentemente el riñón está sometido siempre a pequeñas agresiones que, cuando son significativas, constituyen el rechazo crónico clínico. Este se manifiesta por una glomerulopatía con engrosamiento del endotelio capilar y también de la íntima. El estudio por inmunofluorescencia demuestra la presencia de IgM, mientras que la IgG aparece con menor frecuencia. Clínicamente las manifestaciones son escasas, apareciendo episodios aislados

de proteinuria e hipertensión que van deteriorando, de forma progresiva e irreversible, la función del injerto.

De los tipos descritos el rechazo agudo es el que tiene un mayor interés diagnóstico, clínico y pronóstico.

Diagnóstico : Ya que por su momento de aparición debe de diferenciarse de los otros síndromes oligoanúricos del periodo postoperatorio.

Clínico : Porque una terapéutica adecuada puede detener el proceso, conservando así el funcionalismo del injerto. Por ello es importante el diagnóstico precoz y preciso, para evitar tratamientos innecesarios y para iniciar el tratamiento antes de que aparezcan trastornos funcionales.

Pronóstico : Porque la frecuencia e intensidad de los episodios de rechazo se han asociado con un peor pronóstico a largo plazo (88-89).

Por todo ello esta tesis se centra de forma prácticamente exclusiva en el diagnóstico del rechazo agudo (precoz y tardío).

### 3.-TECNICAS DIAGNOSTICAS

En la fase final del rechazo aparecen las manifestaciones clínicas y bioquímicas que son consecuencia de la lesión del injerto debida a la lucha inmunológica que ha tenido lugar en su seno. Las manifestaciones principales son : fiebre, aumento de tamaño y consistencia del injerto, disminución de la diuresis, hipertensión arterial, elevación de la creatinina, linfocituria de células pequeñas, etc...

Lógicamente fueron estos parámetros los primeros que se utilizaron para aproximarse al diagnóstico del rechazo agudo. Desafortunadamente la aparición de estas manifestaciones es tardía y, además, todas ellas pueden corresponder a diversas etiologías (trombosis arterial, NTA, fugas urinarias, etc...). Por otra parte la intensidad de las mismas está en relación con el tiempo de evolución y la severidad del rechazo. Su utilidad está pues limitada principalmente por su caracter tardío y por su inespecificidad.

La revisión de la aplicación de cada uno de estos parámetros al diagnóstico del RA excede el objetivo de esta tesis. En este capítulo se comentan de forma breve tan sólo aquellas técnicas relacionadas con la obtención de imágenes.

### 3.1.- TECNICAS RADIOLOGICAS

Tanto la radiografía simple de abdomen como la urografía i.v., muy utilizadas en la primera época del TR (90, 91), son de escasa utilidad en el diagnóstico del RA. Por ello su uso ha disminuido notablemente con la introducción de otras técnicas más sensibles y específicas, en particular la ecografía y la Medicina Nuclear.

En el periodo post-operatorio precoz la única que tiene cierto interés es la urografía intravenosa, pero no permite la diferenciación entre la NTA y el RA (91). Cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 5 ml/min las imágenes son pobres y la interpretación difícil.

La tomografía axial computarizada permite el diagnóstico y localización de muchas de las complicaciones post-operatorias, especialmente de las colecciones líquidas para- o intrarrenales e incluso sugerir la existencia de rechazo (91). Sin embargo su aplicación está limitada por la elevada irradiación del paciente y por su elevado coste en relación con las técnicas alternativas (ecografía y Medicina Nuclear) y su utilización se reduce a aquellos casos en que dichas técnicas no aporten datos suficientes para el diagnóstico.

De forma similar la indicación de la arteriografía convencional y de la angiografía por sustracción digital (ASD) viene limitada a

la sospecha de trombosis arterial o venosa y más tardíamente a la sospecha de estenosis de la arteria renal. En el periodo post-operatorio la principal complicación vascular es la obstrucción de la arteria renal, debiéndose establecer el diagnóstico diferencial con el RA. En estas circunstancias la práctica de una angiogramagrafía que demuestre la perfusión del injerto permite, de forma mucho más sencilla, descartar la trombosis arterial. En caso de que la exploración isotópica muestre una ausencia de perfusión, la ASD ayuda tanto al diagnóstico como a la localización de la obstrucción, pero no es imprescindible para guiar la primera acción terapéutica que debe ser la inspección quirúrgica del injerto.

### 3.2.- ECOGRAFIA

La ecografía también se ha utilizado en la monitorización del TR. Actualmente se considera una técnica de gran utilidad para el diagnóstico de la obstrucción urinaria en el injerto funcionando, así como en la localización y punción de colecciones líquidas pararenales (92). Tiene las ventajas de ser una técnica sencilla, económica y no invasiva. Sus principales limitaciones son : el no poderse realizar en los pacientes post-operados portadores de vendajes, drenajes, etc... y el que los resultados dependen en gran parte de la experiencia del médico que la realiza. Hoddick y colb. (93) refieren en un estudio reciente la no validez del 14 % de exploraciones por dificultades técnicas.

En el riñón oligoanúrico su utilidad es más limitada ya que las manifestaciones ecográficas son poco específicas y pueden corresponder a diversas etiologías. En cualquier caso es de gran importancia la realización de exploraciones seriadas y la valoración de cada exploración en relación con las anteriores. Para establecer el diagnóstico suele ser también necesaria la correlación con otros métodos diagnósticos (92).

En el rechazo agudo, tema que nos ocupa, los principales cambios que pueden aparecer son : edema de las pirámides, aumento del tamaño y volumen del riñón, cambios en el ecogenicidad del córtex (tanto aumento como disminución de la misma), aumento del tamaño de la médula y borramiento del límite córtico-medular. Estos cambios en ocasiones pueden preceder a las manifestaciones clínicas y a la elevación de la creatinina. Sin embargo, y desafortunadamente, la presentación y distribución de los mismos es irregular. Los signos que suelen aparecer con mayor frecuencia son el aumento de tamaño del riñón (84 % de los casos) y el edema y la disminución de la ecogenicidad piramidal (79 % ). Los restantes aparecen con una frecuencia menor (92,94-97).

Debe también tenerse presente que estas manifestaciones ecográficas no siempre corresponden a rechazo agudo, sino que pueden aparecer también en otras patologías, en particular la obstrucción arterial y venosa.

La diferenciación con la NTA es difícil. Según Chang y colb. (98) la ecografía no permite el diagnóstico de la NTA ya que en general

curso con ecografía normal. Puede sin embargo mostrar edema y disminución de la ecogenicidad de las pirámides (92,95,96). Según Barrientos y colb. (96) el 75 % de los rechazos presentan un aumento de los ecos centrales, mientras que el 77 % de las NTA cursan con disminución de los mismos.

Finalmente debe también considerarse que la intensidad de las manifestaciones ecográficas está directamente relacionada con la severidad y evolución del rechazo, de forma que pueden existir ecografías normales en rechazos incipientes y/o poco intensos mientras que en los rechazos severos o de mayor duración aparecerían la mayor parte de los signos mencionados (95,99).

Es de gran interés el reciente trabajo del grupo de Hricak y colb. (99). Los autores correlacionan los hallazgos ecográficos con los histológicos y refieren que 10 de los 33 pacientes con RA histológico tenían una ecografía normal pero que en todos los pacientes con signos histológicos de severidad la ecografía fué patológica. Según estos autores la precisión de la ecografía en el diagnóstico del RA fué del 72 %.

### 3.3.- MEDICINA NUCLEAR

La utilidad de la MN en la monitorización del TR ha sido ampliamente demostrada en la literatura (76,100-105). En este capítulo se comentan las técnicas clásicas de la Medicina Nuclear para la exploración del riñón : la angiogammagrafía i.v., la

gammagrafía secuenciada y el radionefrograma y la gammagrafía estática. Los trazadores utilizados se reflejan en la tabla I.

### 3.3.1 Angiogammagrafía

La angiogammagrafía intravenosa explora y valora la perfusión del riñón. Técnicamente consiste en el registro mediante gammacámara del primer paso del trazador por los vasos renales tras la administración en una vena periférica de un bolo de 15-20 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ . El ordenador no es imprescindible, si bien su utilización permite una valoración más objetiva de la exploración y la obtención de las curvas actividad/tiempo.

Su interpretación en el paciente birreno se basa en la comparación de la actividad vista en ambos riñones (tiempo de paso del bolo radiactivo y distribución regional de la radiactividad). De esta forma, según Stables y colb. (105), pueden detectarse estenosis de la arteria renal del 40 %.

En el paciente trasplantado su interpretación es más difícil al no existir comparación posible con el otro órgano. En el paciente anúrico la exploración permite descartar o confirmar la trombosis arterial. En pacientes con NTA puede afirmarse que mientras la angiogammagrafía demuestre perfusión existe posibilidad de recuperación del injerto, mientras que la falta de perfusión,



además de obligar a la rápida inspección quirúrgica del riñón, significa muchas veces el fracaso del trasplante (106).

La utilidad de esta exploración en el diagnóstico del RA es más limitada. Se han utilizado diversos índices de perfusión sin que ninguno de ellos haya obtenido el éxito deseado (107-109). El más reciente ha sido el introducido por Anaise y colb. (110) en 1986. Los autores utilizan DTPA- $^{99m}\text{Tc}$  y calculan un índice de perfusión cortical, índice de difícil realización ya que la delimitación córtico-medular del riñón está limitada por la resolución de las actuales gammacámaras.

En resumen la principal indicación de la angiogammagrafía i.v. es descartar la obstrucción de la arteria renal. La resolución de los equipos actuales no permite diferenciar adecuadamente los cambios intrarrenales de la perfusión que aparecen durante el rechazo.

### 3.3.2.- Gammagrafía secuenciada y radionefrograma.

La gammagrafía secuenciada consiste en el registro por imágenes de los cambios de actividad del riñón tras la administración de un trazador que sea filtrado y/o secretado por el mismo. El Radionefrograma es la curva actividad/tiempo correspondiente a dichos cambios de actividad. Actualmente ambas exploraciones se realizan en una sola sesión exploratoria gracias al uso conjunto

de la gammacámara y del ordenador y nos referiremos a ellas como estudio funcional renal (EFR).

Los dos trazadores principalmente empleados para el estudio funcional del riñón son el DTPA y el orto-iodo-hipurato sódico o hipurán. Las principales características de ambos, así como los radionúclidos con que pueden marcarse, se reflejan en las tablas III y IV. Descartado el  $^{123}\text{I}$  por su elevado precio y difícil disponibilidad han sido el  $^{131}\text{I}$ -hipurán (I-Hipurán) y el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (DTPA) los dos trazadores más utilizados.

El I-hipurán es el compuesto más cercano al ácido para-amino-hipúrico (APH) que ha sido posible marcar con un radionuclido utilizable. El aclaramiento del I-hipurán se correlaciona bien con el del APH, si bien el de éste último es más alto. El menor aclaramiento del I-hipurán puede ser debido a tres factores : 1.- a la presencia del yodo. 2.- a la diferente fijación proteica y 3.- a diferencias en el transporte tubular de ambas sustancias. Tiene la limitación de no poderse marcar con tecnecio. La utilización del  $^{131}\text{I}$  obliga a reducir la dosis/exploración y proporciona tasas de contaje reducidas.

El DTPA ha sido durante mucho tiempo la alternativa utilizada por algunos autores, sin que haya demostrado ventajas suficientes para sustituir al I-hipurán. El marcaje con tecnecio permite la utilización de mayor dosis/exploración y proporciona tasas de

TABLA IIICaracterísticas radiofísicas del :

	<u>T½</u>	<u>Emisión</u>	<u>KeV</u>	<u>Impurezas</u>
$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA	6 h	gamma	140	$\text{TcO}_4^-$ (1 %) $\text{TcO}_2$ (0.5 %)
$^{131}\text{I}$ - Hipurán	8 d	beta gamma	364	$^{131}\text{I}$ - (2 %) $^{131}\text{I}$ -benzoato (0.2%)
$^{123}\text{I}$ -Hipuran	13.2 h	gamma	159	$^{123}\text{I}$ - (2 %) $^{123}\text{I}$ -benzoato (0.1%) otros (0.01 %)

TABLA IVCaracterísticas farmacocinéticas del :

	<u>ELIMINACION</u>	<u>FIJACION PROTEICA</u>	<u>EXCRECCION</u>
DTPA	F.G. 100%	0.4-6 %	2 h : 50 %
HIPURAN	F.G. 10-20 % S.T. 80-90 %	67 %	30 min. : 85 %

=====

F.G. : Filtración glomerular. S.T.: Secreción tubular.

Referencias 52 y 111.

contaje más altas, además permite la práctica simultánea de la angiogammagrafía y del EFR.

Los parámetros de función renal calculados con ambos trazadores son similares (111). Las dosis de irradiación por exploración, considerando la utilización de 100  $\mu$ Ci de  $^{131}\text{I}$ -hipurán y de 10 mCi de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, son mayores con DTPA que con I-hipuran en el riñón funcionando, pero a medida que disminuye la función renal son notablemente superiores con el I-hipurán (112-116). La utilización de uno u otro de estos trazadores ha sido motivo de polémica durante la última década. Quizás en un futuro próximo ambos sean desplazados por el MAG-3- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  que cada vez adquiere una mayor difusión. Se trata de un trazador recientemente introducido (68-69) y que parece tener unas características farmacocinéticas similares a las del hipurán y que a semejanza del DTPA, puede marcarse con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

La utilidad de estos trazadores para el estudio del funcionalismo renal, como se ha comentado anteriormente, está plenamente establecida. En el trasplante renal permiten la monitorización de la función del injerto desde el primer momento. Con ambos trazadores se han calculado numerosos índices que cuantifican diversos aspectos del funcionalismo renal. Así se han calculado el flujo plasmático renal, el índice de extracción de hipurán, el índice de excrección, la fracción de filtración, el tiempo de aparición del trazador en vejiga, la relación riñón/vejiga, el

índice de tránsito tubular, etc... (107-110 y 117-128). Todos ellos han demostrado su utilidad para la valoración funcional del injerto. Su valor para el diagnóstico del RA es algo más limitado, si bien la realización de estudios seriados y su cuantificación han permitido obtener niveles de sensibilidad y especificidad superiores al 80 % en cuanto a este diagnóstico se refiere (104).

En el Hospital de Bellvitge se utiliza el índice de extracción (I.E.) de  $^{125}\text{I}$ -hipurán. Ya que en este trabajo aparece en diversas ocasiones comentaremos sus fundamentos. Descrito por Collard y colb. (120) en 1978, este índice expresa la relación entre la actividad renal y la actividad total del campo de visión de la gammacámara durante los dos primeros minutos tras la administración del trazador y se expresa como porcentaje. En riñones funcionantes su valor es, en general, superior al 30 %. Durante el rechazo agudo se observa un descenso del mismo a valores inferiores al 25 % (121).

Desafortunadamente el EFR tiene las mismas limitaciones que la ecografía: la intensidad de las alteraciones está en relación con la severidad y tiempo de evolución del rechazo, lo que disminuye su valor como método diagnóstico precoz de esta complicación.

### 3.3.3.- Gammagrafía estática.

Esta exploración proporciona fundamentalmente información morfológica del riñón, si bien algunos autores la han utilizado para la valoración del funcionalismo renal. Puede realizarse con diversos trazadores entre los que destaca el ácido dimercapto-succínico. Durante muchos años ha sido ampliamente utilizada para la valoración del tamaño, situación y configuración renales, pero, en la actualidad, ha sido desplazada por la ecografía.

Dado que las alteraciones morfológicas del riñón debidas al rechazo agudo son escasas y tardias su utilidad en este diagnóstico es practicamente nula.

### 3.3.4.- Otras exploraciones

El cálculo del flujo plasmático renal efectivo (FPRE) con hipurán, técnica de rutina para el estudio funcional renal, también se ha utilizado en la monitorización del riñón trasplantado. Cuando, tras la intervención, el injerto es funcionante puede utilizarse como complemento del EFR. Pero si existe NTA post-operatoria su utilidad disminuye notablemente, ya que su determinación es poco fidedigna cuando su valor disminuye por debajo de 100 ml/min.

Otras exploraciones se han orientado al diagnóstico específico del RA :

- La gammagrafía con sulfuro coloidal-<sup>99m</sup>Tc, trazador que posiblemente se deposite en los trombos intravasculares en formación. Método sencillo, pero desafortunadamente asociado a un elevado número de falsos positivos (29-38 %) y falsos negativos (21 %).
- La gammagrafía con citrato de <sup>67</sup>Ga tampoco ha resuelto el problema del diagnóstico precoz del RA ya que parece existir una captación inespecífica de este trazador durante las 2 primeras semanas del trasplante.
- El fibrinógeno, marcado con diversos isótopos del yodo, parece ser un trazador más específico. Tiene, sin embargo, los inconvenientes de producir resultados falsos positivos en hematomas, fistulas urinarias y también por productos de degradación del fibrinógeno. Por otro lado se trata de una técnica delicada, que requiere una gran meticulosidad y que tiene el riesgo de transmisión de hepatitis.

En la búsqueda de un método no invasivo que permitiera el diagnóstico precoz del RA, de forma que se pueda instaurar rápidamente el tratamiento y así disminuir al mínimo posible el daño del injerto, Smith y colb. (62) utilizaron por vez primera en 1981 las plaquetas autólogas marcadas con <sup>111</sup>In-oxina. El objeto de esta tesis es exponer la experiencia del Hospital de Bellvitge "Princeps d'Espanya" en la utilización de las plaquetas marcadas para dicho diagnóstico.

#### 4.- MATERIAL Y METODOS

##### 4.1.- TRAZADOR : PLAGUETAS MARCADAS CON $^{111}\text{In}$ -OXINA.

Se han utilizado dos metodos de marcaje (I y II). En todos los casos se han utilizado plaquetas autólogas y el agente de marcaje ha sido el  $^{111}\text{In}$ -oxina.

##### 4.1.1.- Técnicas de separación y marcaje.

###### 4.1.1.1. Método I

Fué el utilizado en los primeros 31 pacientes y está basado en el método descrito por Hawker y colb. en 1980 (129).

###### Descripción del método :

- 1.- Se extraen 36 ml de sangre venosa con una aguja de 18 G :
  - 27 ml sobre 3 ml de anticoagulante A (tubo A).
  - 9 ml sobre 1 ml de anticoagulante B (tubo B).
- 2.- Transferir el contenido de las jeringas a tubos Falcon de 30 ml (tubo A) y de 10 ml (tubo B).
- 3.- Centrifugar a 180 g durante 15 minutos.
- 4.- Extraer de 5 a 7 ml de plasma del tubo A (plasma rico en plaquetas, PRP) y colocarlos en otro tubo de 10 ml (tubo C).
- 5.- Añadir buffer (calentado a 37° C) hasta completar un volumen de 10 ml. Mezclar por suave inversión y centrifugar conjuntamente con el tubo A a 640 g durante 10 minutos.



- 6.- Decantar el plasma del tubo C (plasma pobre en plaquetas, PFP) a otro tubo (tubo D) y guardarlo juntamente con el tubo B a 37°C hasta el momento de realizar las maniobras descritas en los apartados 15 y 16 respectivamente.
- 7.- Lavar suave, pero profundamente, el botón plaquetar del tubo C con 3 ml de buffer.
- 8.- Lavar las paredes del tubo C con 2 ml de buffer, manteniendo el tubo en posición invertida.
- 9.- Con el tubo en posición normal, añadir gota a gota por las paredes 0.5 ml de buffer, rotar suavemente y decantar. Repetir el proceso 4 veces.
- 10.- Añadir 2.5 ml de buffer a 37°
- 11.- Resuspender, muy suavemente, el botón plaquetar.
- 12.- Tapar el tubo y colocarlo a 37° durante 10 minutos.
- 13.- Añadir gota a gota 150-200 µCi de <sup>111</sup>In-oxina y agitar suavemente.
- 14.- Incubar a 37° durante 60 segundos.
- 15.- Añadir PFP del tubo D (punto 6) hasta completar un volumen de 10 ml. Mezclar por suave inversión y centrifugar a 640 g durante 10 minutos.
- 16.- Decantar el sobrenadante y guardarlo para el cálculo de la eficiencia de marcaje. Añadir al botón plaquetar 5 ml de PFP del tubo B (apartado 6).
- 17.- Resuspender como en los apartados 10-11. Colocar 10 minutos a 37°.

18.- Trasladar las plaquetas marcadas a una jeringa de 5 ml y reinyectar con aguja de 21 G. Guardar el tubo (tubo C) para el cálculo de la eficiencia de marcaje.

Preparación de los reactivos.

1.- Anticoagulante A (ACD) :

Disolver 2.5 gr de citrato trisódico dihidratado y 1.49 gr de ácido cítrico monohidratado en 100 ml de H<sub>2</sub>O. Transferir a viales de 5 ml o ampollas a través de un filtro de 0.22 μ. Conservar a - 20° C.

2.- Anticoagulante B (citrato trisódico) :

Disolver 3.8 gr de citrato trisódico dihidratado en 100 ml de H<sub>2</sub>O. Transferir y conservar como el anticoagulante A.

3.- Buffer :

- Solución A : disolver en H<sub>2</sub>O bidestilada estéril :

- 8 gr de NaCl.
- 2 gr de KCl.
- 1 gr de NaHCO<sub>3</sub>.
- 50 gr de ortofosfato diácido dihidratado de sodio.
- 0.4 gr de MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O.
- 1 gr de D-glucosa.
- 25.000 unidades de heparina sódica.

Ajustar el pH a 6.5 con HCl 1M y completar hasta 1 litro con agua destilada estéril.

- Solución B :

A 20 ml de solución A se le añaden 0.3 ml de una solución de prostaglandina E<sub>1</sub> en alcohol absoluto. Esta solución se prepara a una concentración de 1 mg/1 ml, se esteriliza a través de filtros de 0.22  $\mu$  y se coloca en viales de vidrio.

- Preparación y conservación del buffer :

A través de filtros de 0.22  $\mu$ , se reparten en viales estériles 20 ml de solución A a los que se les añaden 0.3 ml de solución B.

Conservar a - 20° C.

Inmediatamente antes de su uso se calientan a 37° C.

#### 4.1.1.2. Método II

Ha sido el método utilizado en el resto de los marcajes realizados y está basado en el descrito por Thakur y colb. (130) en 1981.

#### Descripción del método :

- 1.- Utilizando 2 jeringas y agujas de 18 G extraer 44 ml de sangre venosa, 34 sobre 6 ml de anticoagulante A y 10 ml sobre 1 ml de anticoagulante B.
- 2.- Trasladar el contenido de ambas jeringas a tubos Falcon de 50 ml (tubo A) y 30 ml (tubo B) respectivamente.
- 3.- Centrifugar a 180 g durante 15 minutos.
- 4.- Extraer el plasma sobrenadante de ambos tubos, aproximadamente 15 ml (plasma rico en plaquetas, PRP), y transferirlo a un tubo Falcon de 30 ml (tubo C).

- 5.- Centrifugar los tubos B y C a 1000 g durante 10 minutos.
- 6.- Extraer 5 ml del plasma sobrenadante del tubo B (plasma pobre en plaquetas, PPP) en el tubo D, colocarlos en la estufa a 37°C y deshechar el resto.
- 7.- Decantar el PPP sobrenadante del tubo C a un tubo Falcon de 30 ml (tubo E).
- 8.- Lavar el botón plaquetar del tubo C 3 veces con 2 ml de solución de Tyrode modificada (MTS) diluida y conservado a 37°C. Resuspender las plaquetas con 4 ml de MTS diluido.
- 9.- Añadir 150-200  $\mu$ Ci de  $^{111}\text{In}$ -oxina gota a gota (diluido 1:4 en MTS).
- 10.- Incubar 10 minutos a 37°C.
- 11.- Añadir 4 ml de PPP procedente del tubo E.
- 12.- Centrifugar a 1000 g durante 10 minutos.
- 13.- Decantar el sobrenadante y guardarlo para el cálculo de la eficiencia de marcaje.
- 14.- Resuspender las plaquetas en 4-5 ml de PPP del tubo D y dejar reposar 5-10 minutos a temperatura ambiente.
- 15.- Trasladar las plaquetas marcadas a una jeringa de 5 ml y reinyectar con aguja de 21 G. Guardar el tubo (tubo C) para el cálculo de la eficiencia de marcaje.

Preparación de los reactivos :

1.- Anticoagulante A :

Disolver en H<sub>2</sub>O destilada estéril :

- 5 gr de citrato trisódico dihidratado.

- 2.98 gr de ácido cítrico hidratado.

Ajustar el pH a 4.5 y completar el volumen a 200 ml.

El pH de la mezcla de 34 ml de sangre y 6 ml de anticoagulante A debe ser 6.5.

2.- Anticoagulante B :

Solución isotónica de citrato trisódico al 3.8 %.

El pH de la mezcla de 10 ml de sangre y 1 ml de anticoagulante B debe ser 7.4.

3.-MTS (Solución de Tyrode modificada) :

Disolver en agua destilada estéril :

- 3.8 gr de NaOH.

- 6.7 gr de ácido cítrico hidratado.

- 40 gr de NaCl.

- 1 gr de KCl.

- 2.16 gr de  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ .

- 5 gr de glucosa.

Completar el volumen hasta 200 ml.

Filtrar a través de  $0.22 \mu$  y guardar a  $4^\circ C$  en fracciones de 10 ml.

Se utiliza diluido , 1 ml de MTS en 19 ml de agua bidestilada, y calentado a  $37^\circ C$ . El pH antes de su uso debe ser 6.5.

#### 4.1.2.- CALCULO DE LA EFICIENCIA DE MARCAJE

Medir la actividad de la jeringa que contiene las plaquetas marcadas (J) y la actividad residual (R) del tubo C (apartado 18 del método I y 15 del método II). Medir también la actividad del plasma sobrenadante (S) que contiene el  $^{111}\text{In}$  que no se ha unido a las plaquetas ( se obtiene del apartado 16 en el método I y en el apartado 13 en el método II) y la actividad de fondo (F). Seguidamente calcular la eficiencia de marcaje (EF) según la fórmula siguiente :

$$EF (\%) = \frac{( J-F ) + ( R-F )}{( J-F ) + ( R-F ) + ( S-F )} \times 100$$

#### 4.2.- EXPLORACION GAMMAGRAFICA.

##### 4.2.1.- Utillaje.

En todas las exploraciones se ha utilizado una gammacámara marca Searle modelo Pho-gamma V de 37 fototubos con un campo de visión útil de 27 cm de diámetro, equipada con colimador de agujeros paralelos, 410 KeV y resolución media.

Se han utilizado dos ordenadores Digital DEC PDP 11/34 conectados en línea con la gammacámara. Todas las exploraciones

se han almacenado en el ordenador para su valoración y cuantificación.

En los primeros pacientes explorados la imagen se obtuvo mediante foto Polaroid, pero en la mayor parte de los casos se ha utilizado la placa radiográfica de 20 x 25.5 cm.

#### 4.2.2.- Protocolo exploratorio.

Las gammagrafías se han realizado con el paciente en posición de decúbito supino y en proyección anterior. En el campo de visión se incluían el área del trasplante y la fosa iliaca contralateral. Si la corpulencia del paciente no permitía la inclusión de ambas áreas en una sola imagen, se registraban dos gammagrafías, una de cada área.

Dos ventanas del 20 % se centraron respectivamente alrededor de los fotopicos de 174 y 247 KeV del  $^{111}\text{In}$ .

Cada gammagrafía se registró durante un periodo de 10 minutos.

La primera exploración se realizaba, en general, entre 2 y 4 horas después de la reinyección de las plaquetas marcadas. A continuación se practicaba un registro diario hasta el 50-60 día como máximo.

#### 4.2.3.- Índice de atrapamiento o actividad

Se ha calculado un índice de actividad o atrapamiento que establece la relación entre las actividades del área del injerto y de la fosa iliaca contralateral. Con la ayuda del ordenador se determinaba la actividad (cuentas) en 2 áreas de interés precisamente determinadas : riñón trasplantado (act. injerto), fosa iliaca contralateral (act. F.I.C.). El índice se calculaba aplicando la formula siguiente :

$$\text{Índice de atrapamiento (i}_p\text{)} = \frac{\text{Act. Injerto} - \text{Act. Fondo}}{\text{Act. F.I.C.} - \text{Act. Fondo}}$$

#### 4.3.- Cálculos estadísticos

En el texto los resultados se expresan como valor medio  $\pm$  desviación estandar y a continuación, entre paréntesis los valores extremos.

Los cálculos estadísticos se han realizado en un ordenador Olivetti M-24 con el programa EPISTAT.



Se han utilizado las pruebas de comparación de medias en muestras grandes o pequeñas (según el número de registros de la muestra) con datos independientes para la comparación entre los distintos grupos y patologías.

En el caso del control evolutivo se ha utilizado la prueba de comparación de medias en muestras grandes o pequeñas con datos apareados.

Para el cálculo del valor medio y desviación estándar del índice de atrapamiento, de la creatininemia y de la ciclosporinemia, en los pacientes sin rechazo se han computado todos los controles gammagráficos y determinaciones analíticas realizadas a lo largo del seguimiento. En los pacientes con RA estos valores se han obtenido de los controles realizados antes de iniciar el tratamiento antirechazo. En aquellos pacientes en los que los controles se prolongaron más allá de 48 horas después del inicio del rechazo se han comparado entre sí los valores obtenidos antes de iniciar el tratamiento y los obtenidos al final de la exploración (control evolutivo).

#### 4.4.- PACIENTES

Las tablas V y VI y las figuras 2 y 3 presentan de forma resumida los datos más relevantes de los 177 pacientes estudiados (125 hombres y 52 mujeres), en los que se realizaron un total de 251 marcajes plaquetares. En 173 ocasiones el riñón trasplantado procedía de un cadáver. La glomerulonefritis fué con mucho la causa más frecuente de la insuficiencia renal que obligó a realizar el trasplante.

Los pacientes se distribuyeron en 3 grupos de acuerdo con el tratamiento inmunosupresor que recibieron.

##### 4.4.1.- GRUPO 1. PACIENTES TRATADOS CON AZATIOPRINA

Comprende 78 pacientes, 62 varones y 16 mujeres, que recibieron un trasplante renal entre octubre de 1980 y diciembre de 1983.

La edad media en el momento del trasplante fue  $38 \pm 10$  años (14-58); la distribución de las mismas se muestra en la figura 2.

En 75 ocasiones el órgano trasplantado procedía de cadáver y en 3 el donante fue un familiar del receptor. En todos los casos se trataba del primer trasplante.

Se realizaron un total de 99 marcajes distribuidos de la siguiente forma: En 60 pacientes se realizó un solo marcaje, en 15 pacientes se practicaron 2 y en 3 pacientes se realizaron 3 marcajes. La distribución de los mismos se presenta en la figura 3.

Cada paciente recibió previamente al acto quirúrgico una dosis de 3 mg/kg de azatioprina. Tras la intervención los pacientes recibieron una dosis diaria de 2.5 mg/kg de azatioprina, que se reducía al aparecer leucopenia. No se administró terapéutica profiláctica con esteroides.

Los episodios de rechazo fueron tratados según 2 pautas distintas: con tres bolos i.v. de 500 mg de metilprednisolona en días consecutivos o bien con prednisona oral 200 mg/día los 3 primeros días, 150, 100,75 y 50 mg en los días siguientes y después una reducción progresiva hasta alcanzar en 20-30 días una dosis de mantenimiento de 0.25mg/kg/día.

TABLA VRESUMEN DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS :

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
Número de pacientes	78	69	30
Trasplantados entre	X-1980	IV-1984	II-1986
y	XII-1983	XII-1986	XII-1986
Edad : X ± ds	38 ± 10	37 ± 12	37 ± 9
rango	14-58	13-61	16-54
Sexo (H/M)	62/16	39/30	24/6
Procedencia del injerto			
Cadáver/vivo	75/3	68/1	30/0
Primer trasplante	78	64	30
Segundo trasplante	0	5	0
Número de marcajes (total)	99	107	45
Nº marcajes / paciente			
1	60	37	17
2	15	26	11
3	3	6	2

=====

TABLA VI

Enfermedad Principal causante de la insuficiencia renal.

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
Glomerulonefritis	18	7	10
Nefroangioesclerosis	5		
Pielonefritis por reflujo	7	6	
Poliquistosis renal	5	4	2
Enfermedad quística renal		1	1
Diabetes	5	1	2
Sind. Hemolítico urémico	1		
Hialinosis segmentaria focal	2		
Nefropatía lúpica	1		
Nefrocalcinosis	1	2	
Nefropatía hereditaria		3	
Hipoplasia renal		2	
Síndrome de Alport	1	5	1
Pielonefritis con litiasis	2	4	2
Otras pielonefritis	1	3	2
Tuberculosis		1	
HTA (no renal)		3	
Enf. vascular no filiada	1	3	
No filiada	28	24	10
TOTAL	78	69	30

# DISTRIBUCION SEGUN LA EDAD

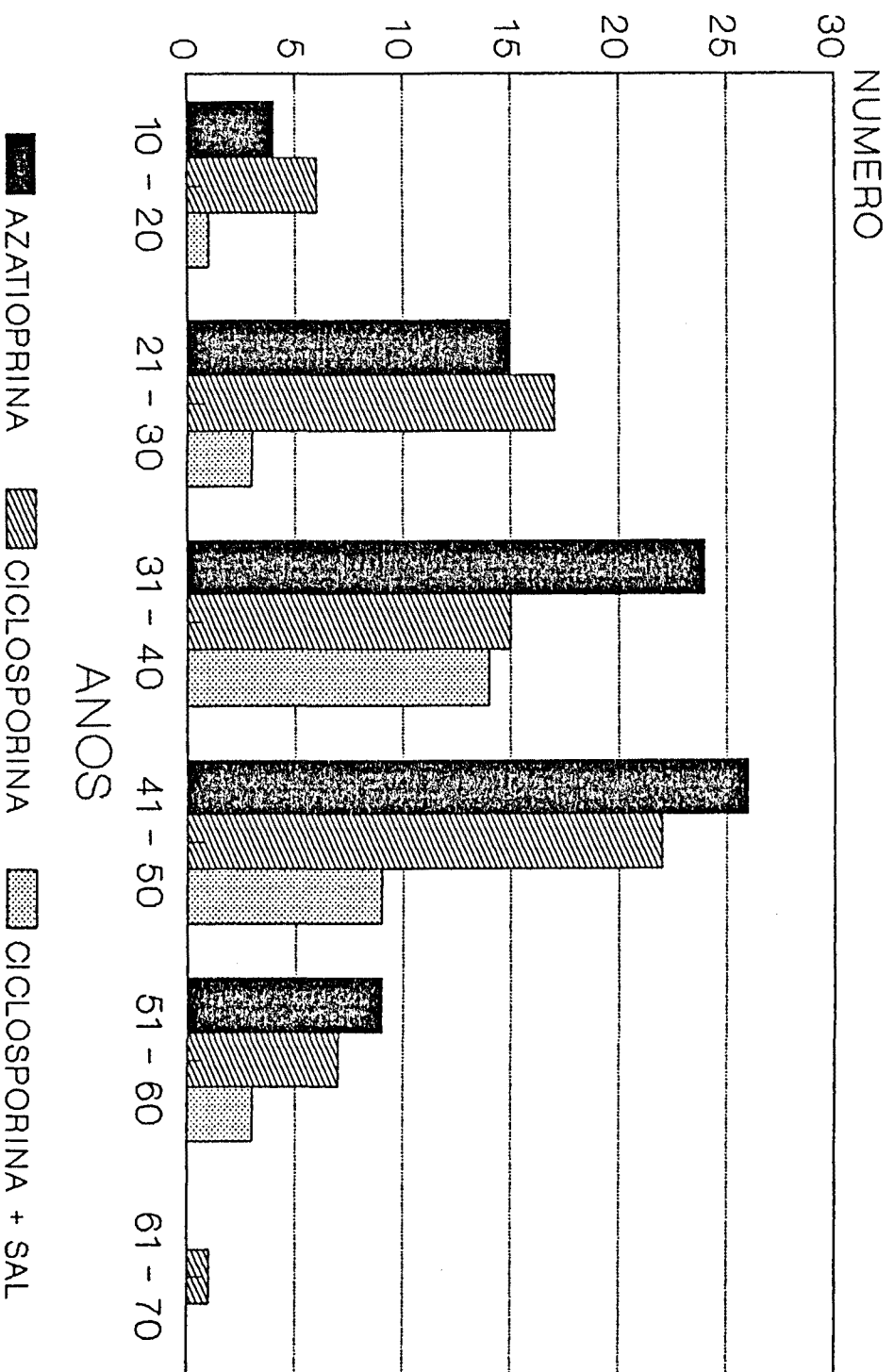


FIGURA 2

# NUMERO DE MARCAJES POR PACIENTE

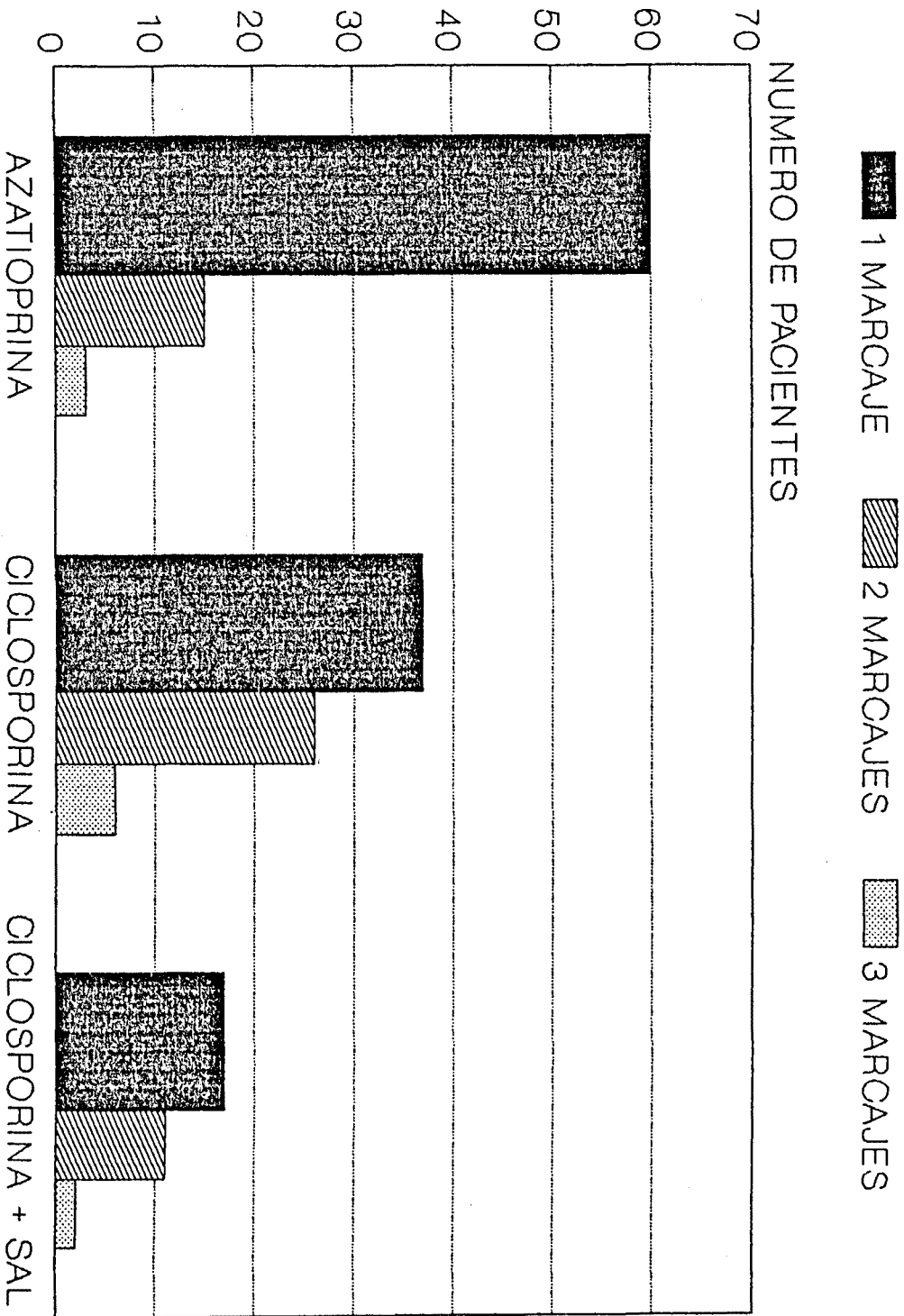


FIGURA 3

#### 4.4..2.- GRUPO II. PACIENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA

A este grupo pertenecen 69 pacientes , 39 varones y 30 mujeres, receptores de un trasplante renal entre abril de 1984 y diciembre de 1986.

La edad media fué de  $37 \pm 12$  años (13 a 61). En la figura 2 se muestra la distribución de los pacientes según su edad.

Sesenta y ocho pacientes recibieron un injerto procedente de cadáver y un paciente lo recibió de la madre. En 5 ocasiones se trataba del segundo trasplante y en las 64 restantes del primero.

Se realizaron un total de 107 marcajes distribuidos como sigue: En 37 pacientes se realizó un solo marcaje, en 26 pacientes se realizaron 2 y en 6 pacientes se realizaron 3 marcajes (fig. 3)

La inmunosupresión basal consistió en una dosis intravenosa de 5 mg/kg de Ciclosporina antes de la intervención. Tras ésta se administraron 5 mg por kg y día intravenosamente, cambiados a 15 mg por kg y día por vía oral cuando el estado del paciente lo permitía y ajustando la dosis para mantener unos niveles sanguíneos de 300-800 ng/ml.

Los episodios de rechazo se trataron con 3 "bolus" intravenosos de 500 mg de metilprednisolona en días consecutivos.



Los niveles de ciclosporina en sangre total se determinaron 2-3 veces por semana por radioinmunoanálisis ("Ciclosporine RIA-KIT", Sandoz LTD). La sensibilidad del método es de 45 ng/ml. La extracción de sangre se practicó siempre inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis del fármaco.

#### 4.4.3.- GRUPO III. PACIENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA Y SUERO ANTILINFOCITARIO

Se han estudiado 30 pacientes que habían recibido un trasplante renal entre febrero y diciembre de 1986. Veinticuatro eran varones y 6 mujeres. La edad media fué de  $37 \pm 9$  años (16-54). (Figura. 2).

En todos los casos se trataba del primer trasplante y el órgano injertado procedía de cadaver.

Se realizaron un total de 45 marcajes distribuidos como sigue : En 17 pacientes se practicó un sólo marcaje, en 11 pacientes se realizaron 2 y en 2 pacientes se realizaron 3, (figura. 3).

Los pacientes recibieron 3 mg/kg de CyA intravenosa antes de la operación. En el post-operatorio se administraron 2 mg/kg/día divididos en dos dosis hasta que se inició la administración oral de 8 mg/kg/día. Seguidamente la dosis se ajustaba para mantener unos niveles de CyA en sangre total de 300 a 600 ng/ml. Todos los pacientes recibieron también una dosis intravenosa de 10 mg/kg de SAL a días alternos desde el día de la intervención y hasta un máximo de 6 dosis. Tras la tercera dosis la administración de SAL se paró si el nivel sanguíneo de CyA era igual o superior a 400 ng/ml. La dosificación del SAL se reguló para mantener las células T3+ entre el 10 y el 20 %.

Finalmente los pacientes recibieron 1 mg/kg de metilprednisolona durante la intervención y 0.25 mg/kg/día de MPS o PDN en el postoperatorio, dosis que fue gradualmente disminuida a 0.1 mg/kg/día.

El tratamiento del rechazo se realizó con 3 mg/kg de PN que se disminuían progresivamente a 0.25 mg/kg/día en 5 semanas.

Los niveles de ciclosporina en sangre total se determinaron 2-3 veces por semana siguiendo la pauta del grupo de pacientes tratados con ciclosporina.

## 5.0.- RESULTADOS

La eficiencia de marcaje fué inferior con el método I :  $66.3 \pm 12.9 \%$  que con el método II  $81.0 \pm 4.7$ . Con ambos métodos, como se comenta más adelante las plaquetas mantienen , tras el marcaje, su funcionalismo.

Las tablas VII, VIII, IX y X presentan los índices de atrapamiento plaquetar obtenidos en los 3 grupos en los que se ha dividido a los pacientes, así como la totalidad de la casuística estudiada; (se han excluido los pacientes en los que se diagnóstico un hematoma en el área del trasplante).

### TABLA VII

Grupo I. Índice de atrapamiento.

	<u>IF</u>	<u>FRA</u>	<u>RA</u>
$i_p \leq 1.3$	20	18	1
$i_p = 1.4$	3	0	9
$i_p = 1.5$	0	0	11
$i_p \geq 1.6$	0	0	54

=====

TABLA VIII

Grupo II. Índice de atrapamiento

	<u>IF</u>	<u>FRA</u>	<u>RA</u>
$i_p \leq 1.3$	109	121	0
$i_p = 1.4$	7	3	2
$i_p = 1.5$	4	1	3
$i_p \geq 1.6$	0	0	20

TABLA IX

Grupo III. Índice de atrapamiento.

	<u>IF</u>	<u>FRA</u>	<u>RA</u>
$i_p \leq 1.3$	59	59	1
$i_p = 1.4$	4	4	0
$i_p = 1.5$	1	0	3
$i_p \geq 1.6$	1	0	3

TABLA X

Indice de atrapamiento en la totalidad de pacientes estudiados.

	<u>IF</u>	<u>FRA</u>	<u>RA</u>
$i_p \leq 1.3$	188	198	2
$i_p = 1.4$	14	7	11
$i_p = 1.5$	5	1	17
$i_p \geq 1.6$	1	0	77

=====  
 Tan sólo 2 pacientes con RA presentaron un  $i_p = 1.3$ , en todos los casos restantes fué superior a esta cifra. El primer caso se trata de un paciente de 26 años, tratado con Azatioprina. A los 4 días de la intervención presentó una elevación del  $i_p$  (de 1.0 a 1.3) acompañado de elevación de la creatinina (de 431 a 600  $\mu\text{mol/l}$ ) y aumento de peso (de 62.7 a 68.2 Kg). Por el contrario la fiebre había descendido de 39 a 38°C, la diuresis había aumentado (de 783 a 1190 ml) y el I.E. era normal (37%). Tras el tratamiento con 3 bolos i.v. de MPS se normalizaron todos los parámetros. Posiblemente se tratase de un rechazo muy incipiente y un tratamiento sumamente precoz.

El segundo paciente es una mujer de 32 años tratada con CyA + SAL en la que la elevación del  $i_p$  de 1.1 a 1.3 coincidió con el

cambio de CyA intravenosa a oral. La paciente había aumentado de peso ( de 45.2 a 47.1 Kg), el riñón era duro y había una ligera febrícula sin otros signos de RA. Se aplicó tratamiento (3mg/kg de PDN via oral). La respuesta fue pobre de forma que a la semana siguiente la paciente presentó un nuevo episodio de rechazo con elevación del  $i_p$  a 1.7 que fue tratado con nuevas dosis de PDN que solucionaron finalmente el rechazo. Como en el caso anterior, posiblemente se trate de un RA muy incipiente al que la rapidez del tratamiento no permite expresarse totalmente.

Un paciente sin RA presentó un  $i_p = 1.6$ . Era un varón de 40 años tratado con CyA + SAL, con buena evolución post-trasplante, sin signos de RA. Unicamente puede destacarse que la elevación del  $i_p$  coincidió con el cambio de la CyA i.v. a oral.

En la tabla. XI se presenta la distribución de los  $i_p = 1.4$  o  $1.5$  según el diagnóstico en los tres grupos.

TABLA XI $i_p = 1.4$ 

	<u>Grupo I</u>	<u>Grupo II</u>	<u>Grupo III</u>	<u>Total</u>
Número	12	12	8	32
IF	3	7	4	14
FRA	0	3	4	7
RA	9	2	0	11

 $i_p = 1.5$ 

Número	11	8	4	23
IF	0	4	0	4
FRA	0	1	1	2
RA	11	3	3	17

=====

En 32 ocasiones el  $i_p$  fué de 1.4. En 14 ocasiones (43.7 %) se trataba de un injerto funcionante, en 7 (21.9 %) de un fracaso renal no inmunológico y en 11 (34.4 %) de un RA, de estos, en 9 ocasiones se trataba de pacientes del grupo I, es decir que no recibían CyA.

Un índice de atrapamiento de 1.5 se registró en 23 ocasiones. Cuatro veces (17.4 %) eran IF, 2 veces (8.7 %) eran FRA y 17 veces (73.9 %) eran RA, 11 de estos correspondían a pacientes que no recibían CyA (grupo I).



## 5.1.- GRUPO I. PACIENTES TRATADOS CON AZATIOPRINA

Tablas XII - XV y fig. 4.

Ejemplos 1 a 5.

### 5.1.1.- Injerto funcionante

En siete pacientes portadores de un injerto funcionante se realizaron 8 marcajes y se obtuvieron 23 registros gammagráficos. El valor medio del índice de atrapamiento fué  $1.12 \pm 0.16$  y en 3 ocasiones (13 %) fue mayor de 1.3 ( en las 3 fué de 1.4). Los valores máximo y mínimo fueron respectivamente 0.8 ( en un solo registro) y 1.4 (en tres casos)

En la imagen registrada a las 2-4 horas p.i. se localizaba la máxima actividad en el bazo, observándose también actividad en el hígado y más discreta y menos frecuentemente en venas cava e iliacas. En las imágenes siguientes, días 29 a 69, la actividad se concentraba en bazo e hígado. En ocasiones se observaron acúmulos de actividad en el área del trasplante, pero de escasa intensidad.

La cretininemia media en las 16 determinaciones realizadas fué de  $275 \pm 120 \mu\text{mol/l}$  (115 a 474).

Un paciente presentó una infección por citomegalovirus, el  $i_p$  en los tres registros realizados fué de 1.4, 0.8 y 1.4.

#### 5.1.2.- Fracaso renal agudo

En doce pacientes con fracaso renal agudo no inmunológico se realizaron 12 marcajes y se obtuvieron 18 registros gammagráficos. Cuatro pacientes presentaron un hematoma con índices de atrapamiento comprendidos entre 1.0 y 2.0. De los 8 restantes en 1 se demostró una pielonefritis aguda y en otro una necrosis tubular aguda.

El índice de actividad varió de 0.9 a 1.3, con un valor medio de  $1.03 \pm 0.12$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo de pacientes con injerto funcionando.

En la gammagrafía la distribución de la actividad fué idéntica a la de los pacientes con injerto funcionando excepto en los pacientes que presentaron hematomas. En estos se observó un depósito de plaquetas en el área del trasplante cuyo tamaño y extensión no coincidían con los de la silueta renal. De hecho, tan sólo el primer caso de hematoma fue falsamente interpretado como un posible rechazo. En los restantes la morfología y extensión del depósito sugirieron que se trataba de un hematoma.

La creatinina varió de 465 a 950  $\mu\text{mol/l}$  con un valor medio de 684  $\pm$  135.

### 5.1.3.- Rechazo agudo

El elevado número, 75, de episodios de RA observados permite su distribución en dos grupos según éste apareciese sobre un injerto funcionante o sobre un fracaso renal establecido.

#### 1.- Rechazo agudo en injerto funcionante :

En 16 pacientes se observaron 21 episodios de RA, se realizaron 21 marcajes y se obtuvieron 65 registros. La biopsia renal (BR) practicada en 5 pacientes demostró 4 RA de tipo intersticial y uno de tipo vascular.

El  $i_p$  en los 21 registros obtenidos antes del inicio del tratamiento fué de  $1.79 \pm 0.34$  (1.3 a 2.4). En 3 ocasiones (14.2 %) fué inferior a 1.5 ( en 2 de 1.4 y en una de 1.3).

En la gammagrafia se observó en todos los casos un depósito de plaquetas en el área del trasplante que dibujaba la silueta renal.

La creatinina al inicio del episodio fué de  $272 \pm 134$   $\mu\text{mol/l}$  con un rango de 125 a 930. En 8 ocasiones la cretininemia se elevó 24

horas después de la observación del depósito de plaquetas en el injerto y en 3 casos la creatinina alcanzó el nivel máximo al menos 24 horas después de la observación del depósito renal de plaquetas y en 8 ocasiones la visión de dicho depósito precedió a la elevación de la creatinina en 24 horas.

El control evolutivo practicado en 13 pacientes mostró que en 10 (grupo A) había un descenso significativo del  $i_p$  y de la creatininemia mientras que en los 3 restantes (grupo B) se elevaba el  $i_p$  en los 3 y la creatinina en 2. (tabla XIV)

## 2.- Rechazo agudo en fracaso renal agudo.

Se observaron 56 episodios en 51 pacientes, se realizaron 56 marcajes y se obtuvieron 191 registros. La BR practicada en 17 pacientes demostró 11 RA de tipo intersticial, 1 de tipo mixto y 5 de tipo vascular. Dos pacientes presentaron un hematoma y fueron excluidos del análisis.

El índice de atrapamiento en los 54 registros obtenidos antes del tratamiento fué de  $1.86 \pm 0.51$  (1.4 a 4.2). En 7 ocasiones (12.9 %) fué inferior a 1.5 ( en las 7 fué de 1.4).

En todos los pacientes se observó en la gammagrafía un depósito de plaquetas en el área renal.

La creatinina osciló entre 459 y 996  $\mu\text{mol/l}$  en las 49 determinaciones realizadas con un valor medio de  $683 \pm 122$ . En 14 ocasiones la creatinina alcanzó el nivel máximo al menos 24 horas después de la observación del depósito renal de plaquetas y en 2 ocasiones la visión de este depósito precedió a la elevación de la creatinina en 24 horas.

El control evolutivo practicado en 38 pacientes mostró un descenso del  $i_p$  y de la creatinina en 27 (G-A) sin que se observasen cambios significativos en los 11 restantes (G-B) (tabla XV).

#### TABLA XII

Grupo I. Índice de atrapamiento de  $^{111}\text{In}$ -Plaquetas.

	<u>N</u>	<u><math>\bar{X} \pm ds</math></u>	<u>rango</u>
1.-Riñón funcionante	23	$1.12 \pm 0.16$	0.8 - 1.4
2.-Fracaso renal agudo	18	$1.03 \pm 0.12$	0.9 - 1.3
3.-Rechazo agudo en IF	21	$1.79 \pm 0.34$	1.3 - 2.6
4.-Rechazo agudo en FRA	54	$1.86 \pm 0.51$	1.4 - 4.2
5.-Rechazo agudo (total)	75	$1.84 \pm 0.50$	1.3 - 4.2

=====  
 p < 0.0001 entre 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4 y 2-5.  
 p = no significativa en el resto.

Tabla XIIIGrupo I. Creatininemia ( $\mu\text{mol/l}$ )

	<u>N</u>	<u>X <math>\pm</math> ds</u>	<u>rango</u>
1.- Riñón funcionando	16	275 $\pm$ 120	115-474
2.- Fracaso renal agudo	18	684 $\pm$ 135	465-950
3.- Rechazo agudo en IF	21	272 $\pm$ 134	125-930
4.- Rechazo agudo en FRA.	49	683 $\pm$ 122	459-996

=====  
 p < 0.001 entre 1-2, 1-4 y 3-4  
 p = no significativa en el resto

TABLA XIV

Grupo I. Rechazo agudo en riñón funcionando. Control evolutivo.

	<u>N</u>	<u>i<sub>p</sub>-pre</u>	<u>p &lt;</u>	<u>i<sub>p</sub>-post</u>	<u>Cr-pre</u>	<u>p &lt;</u>	<u>Cr-post</u>
G-A	10	1.79 $\pm$ 0.4	0.001	1.38 $\pm$ 0.2	337 $\pm$ 215	0.04	235 $\pm$ 148
G-B	3	2.10 $\pm$ 0.8	n.s.	2.33 $\pm$ 1.1	259 $\pm$ 49	n.s.	492 $\pm$ 386

=====  
 N: número de pacientes; i<sub>p</sub>: índice de atrapamiento; pre: antes del tratamiento; post: tras tratamiento; Cr: creatininemia;  
 G-A: grupo A; G-B: grupo B.

TABLA XV

Grupo I. Rechazo agudo en fracaso renal. Control evolutivo.

	<u>N</u>	<u>i<sub>p</sub>-pre</u>	<u>p &lt;</u>	<u>i<sub>p</sub>-post</u>	<u>Cr-pre</u>	<u>p &lt;</u>	<u>Cr-post</u>
G-A	27	1.92±0.5	0.001	1.41±0.3	707±150	0.001	562±173
G-B	11	1.77±0.3	ns	2.52±1.4	641±225	ns	697±158

=====

Abreviaciones ver tabla XIV

## DISTRIBUCION DEL INDICE DE ACTIVIDAD AZATIOPRINA

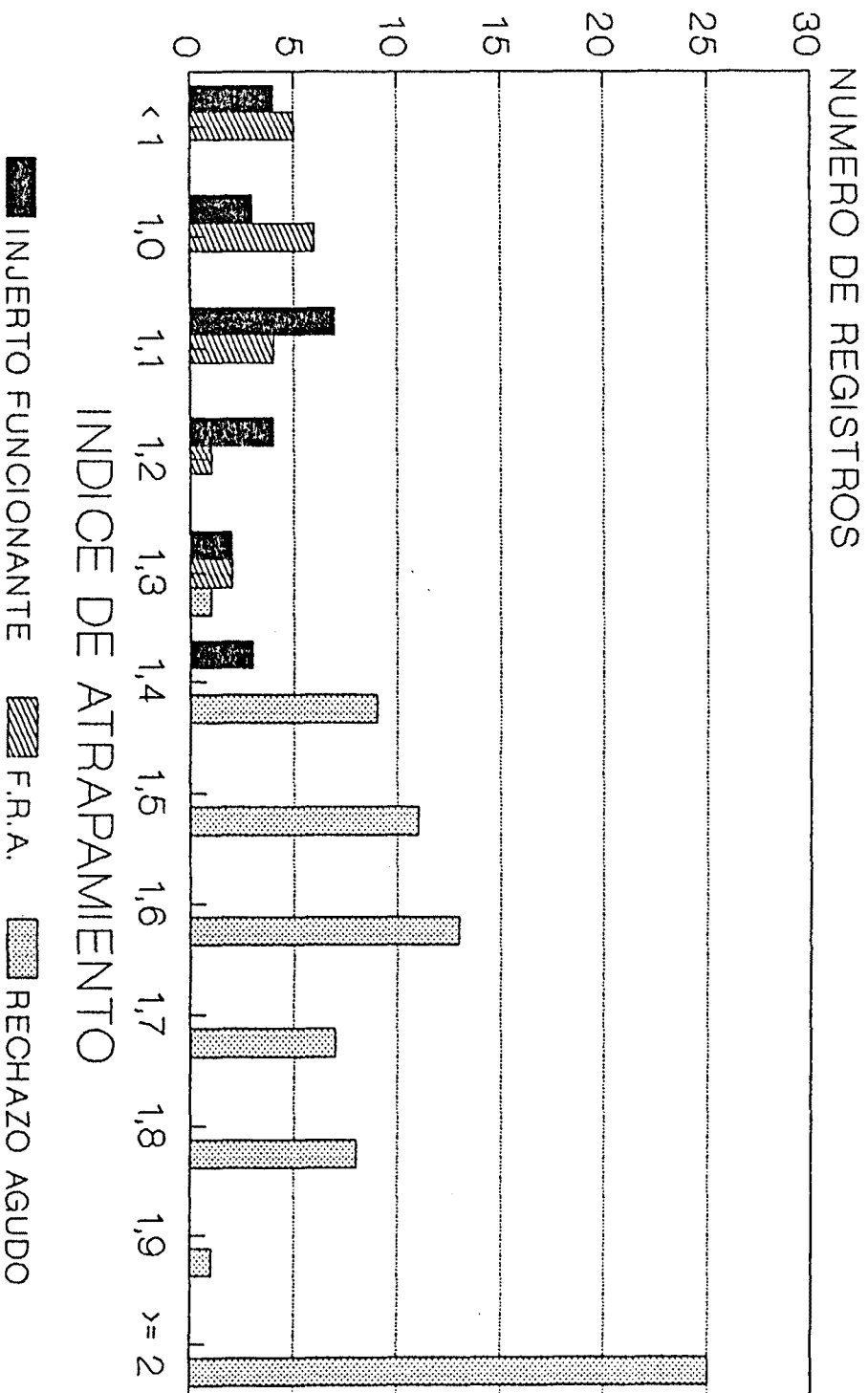


FIGURA 4



## 5.2.- GRUPO II. PACIENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA

Tablas XVI - XIX y figura 5.

Ejemplos 6 AL 14.

### 5.2.1.- Injerto funcionante

Veintiseis pacientes fueron examinados con injerto funcionante. En ellos se realizaron 32 marcajes y se obtuvieron 120 registros. El valor medio de  $i_p$  fué de  $1.12 \pm 0.16$  (0.9 y 1.5). Tan sólo en 11 de los 120 registros (9.1 %) el  $i_p$  fué superior a 1.3 ( en 7 ocasiones (5.8 %) fué 1.4 y en 4 casos (3.3.%) fué 1.5). En ningún caso se observaron acúmulos significativos de trazador en el área renal.

La creatinina media fué de  $262 \pm 135$   $\mu\text{mol/l}$  (97 - 698) en las 107 determinaciones realizadas.

Se realizaron 52 determinaciones de ciclosporina, la ciclosporinemia media fué de  $527 \pm 386$  ng/ml (60-1200). En 5 ocasiones los niveles fueron inferiores a la sensibilidad del método.

### 5.2.2.- Fracaso renal agudo

Veintiocho pacientes fueron examinados en fase de fracaso renal agudo no inmunológico. En 8 de ellos la presencia de un hematoma invalido la exploracion. En los 20 restantes se practicaron 33 marcajes y se obtuvieron 125 registros.

En 11 casos la biopsia renal practicada demostró una necrosis tubular aguda.

El valor medio de  $i_p$  fué de  $1.10 \pm 0.15$  (0.7-1.5). En tan sólo 4 ocasiones (3.2 %) el índice fue superior a 1.3 (en 3 ocasiones fué 1.4 y la restante 1.5). En ningún caso se observaron depósitos de plaquetas en el área del injerto.

En las 107 determinaciones de creatininemia realizadas el valor medio fué de  $763 \pm 184$   $\mu\text{mol/l}$  (264 a 1218).

La ciclosporinemia se determinó 59 veces el valor medio fué de  $478 \pm 300$  ng/ml (60 - 1000). En un caso fué inferior al límite de sensibilidad del método

En 3 pacientes, 2 con fracaso renal establecido y uno con injerto fucionante, se observó un empeoramiento brusco del estado general y del funcionalismo renal. La biopsia renal practicada en todos ellos descartó la existencia de RA y mostró lesiones compatibles con nefrotoxicidad (NTX) por ciclosporina. La ciclosporinemia fue

de 80, 540 y 1000 ng/ml respectivamente y el índice de atrapamiento varió de 0.9 a 1.4 en los 14 registros practicados con un valor medio de  $1.12 \pm 0.14$ .

#### 5.2.4.- Rechazo agudo

Se han estudiado 27 episodios. En 21 casos asentó sobre un fracaso renal previo y en 6 sobre un riñón funcionante. En 2 ocasiones coincidió con un hematoma en el área del trasplante. En los 25 restantes se practicaron 12 biopsias que demostraron 10 RA de tipo intersticial y 2 RA de tipo mixto.

El índice de atrapamiento antes del tratamiento fué de  $1.82 \pm 0.29$  y fué en 2 casos (8%) inferior a 1.5 ( las dos de 1.4).

En 7 pacientes el depósito renal de plaquetas marcadas precedió como mínimo en 24 horas al aumento de la creatininemia y en 9 ésta alcanzó su máximo nivel al menos 24 horas después de la observación de dicho acúmulo.

El control evolutivo practicado en 19 de los pacientes con RA mostró los siguientes resultados : En 13 (G-A) se observó un descenso significativo del  $i_p$  ( $p < 0.0001$ ) que coincidió con un descenso igualmente significativo ( $p < 0.001$ ) de la creatininemia y una mejoría clínica; sólo en un paciente la creatinina no disminuyó. En los 6 restantes (G-B) se observó un ascenso no

significativo del  $i_p$  y en 4 de los 6 una elevación de la creatininemia.

La ciclosporinemia al inicio del cuadro fue de  $495 \pm 369$  ng/ml, (60 a 1100) y por debajo del límite de detección del método en 3 casos. No se observaron diferencias significativas en los niveles sanguíneos de ciclosporina entre los pacientes con IF, los que presentaban FRA y los que sufrieron RA.

TABLA XVI

Grupo II. Índice de atrapamiento de  $^{111}\text{In}$ -plaquetas.

	<u>N</u>	<u><math>\bar{X} \pm ds</math></u>	<u>rango</u>
1.- Injerto funcionante	120	1.12 $\pm$ 0.16	0.9 - 1.5
2.- Fracaso renal agudo	125	1.10 $\pm$ 0.15	0.7 - 1.5
3.- Rechazo agudo	25	1.82 $\pm$ 0.29	1.4 - 2.6

=====

p < 0.0001 entre 1-3 y 2-3.

p = no significativa entre 1-2

TABLA XVII

Grupo II. Creatininemia ( $\mu\text{mol/l}$ )

	<u>N</u>	<u><math>\bar{X} \pm ds</math></u>	<u>rango</u>
1.- Riñón funcionante	107	262 $\pm$ 135	97 - 698
2.- Fracaso renal agudo	107	763 $\pm$ 184	264 - 1218
3.- Rechazo agudo	24	701 $\pm$ 253	165 - 1080

=====

p < 0.001 entre 1-2 Y 1-3.

P = no significativa entre 2-3.

TABLA XVIII

Grupo II. Control evolutivo.

	<u>N</u>	<u>i<sub>p</sub>-pre</u>	<u>p &lt;</u>	<u>i<sub>p</sub>-post</u>	<u>Cr-pre</u>	<u>p &lt;</u>	<u>Cr-post</u>
G-A	13	1.94±0.32	0.0001	1.39±0.28	633±309	0.001	493±237
G-B	6	1.75±0.24	ns	2.21±0.97	754± 89	ns	804± 83

Abreviaciones ver tabla XIV.

TABLA XIX

Grupo II. Niveles de ciclosporina en sangre total (ng/ml).

	<u>N</u>	<u><math>\bar{X} \pm ds</math></u>	<u>rango</u>
1.- Injerto funcionante	52	527 ± 386	60 - 1200
2.- Fracaso renal agudo	59	478 ± 300	60 - 1000
3.- Rechazo agudo	31	495 ± 369	60 - 1100

p = no significativa entre todos los grupos.

## DISTRIBUCION DEL INDICE DE ACTIVIDAD CICLOSPORINA

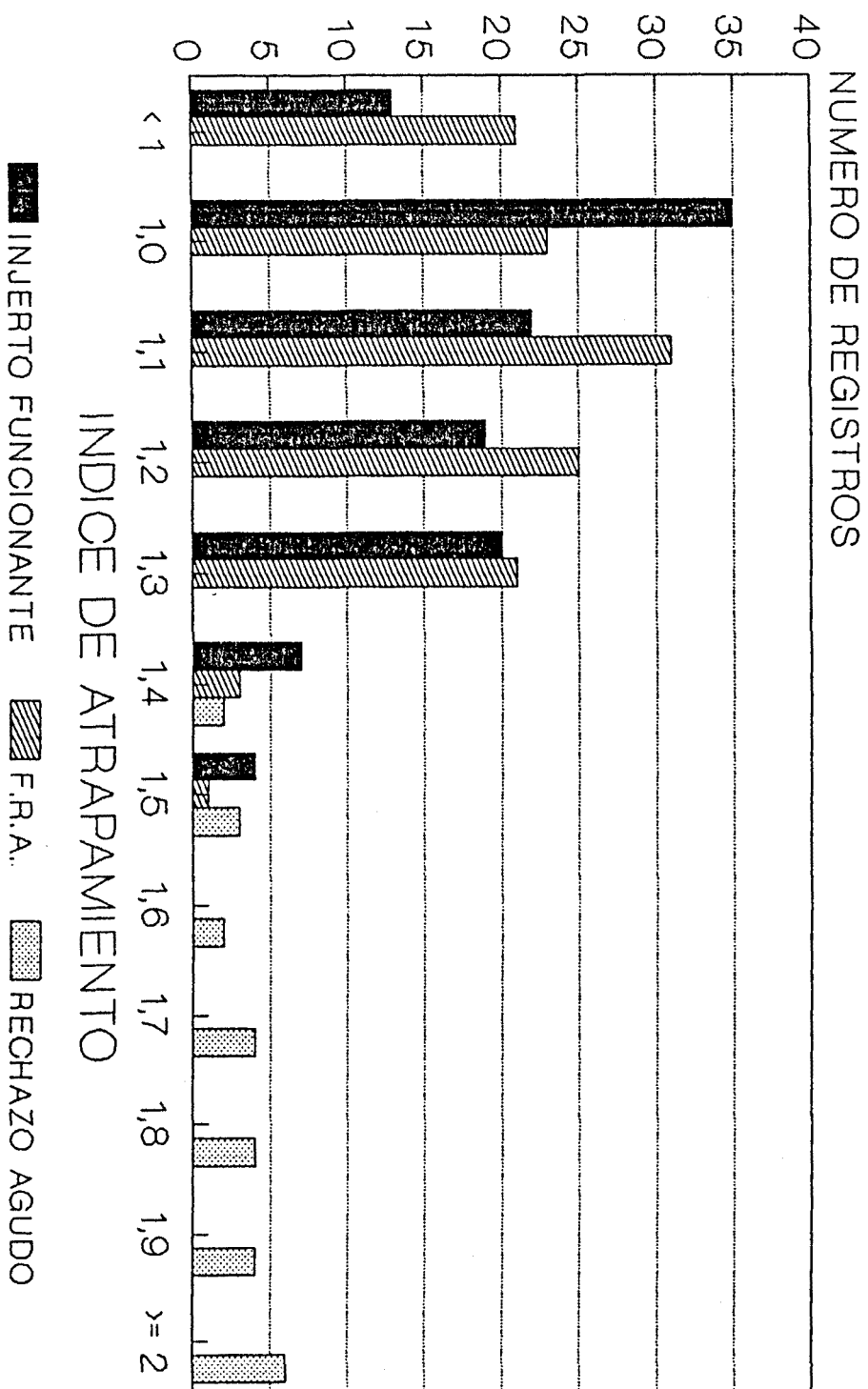


FIGURA 5

### 5.3.- GRUPO III. PACIENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA Y SUERO ANTILINFOCITARIO

Tablas XX - XXIII Y figura 6.

Ejemplos 15 al 17.

#### 5.3.1.-Injerto funcionante

En 13 pacientes portadores de un injerto funcionante se realizaron 18 marcajes y se obtuvieron 65 registros entre las 2 y las 168 horas p.i.

El valor medio del índice de atrapamiento fué de  $1.13 \pm 0.16$  (0.7-1.6). En 6 de los 65 registros (9.2%) el  $i_p$  fué mayor de 1.3 ( en 4 casos fué de 1.4, en 1 de 1.5 y en otro de 1.6).

En ninguna de las gammagrafías obtenidas se observó depósito de plaquetas- $^{111}\text{In}$  en el área del trasplante.

La creatinemia media fué de  $210 \pm 16 \mu\text{mol/l}$  en las 66 determinaciones realizadas. Los valores extremos fueron de 129 y 513.

En las 35 determinaciones practicadas durante los días de la exploración la ciclosporinemia osciló entre 60 y 1100 ng/ml con



una media de  $331 \pm 270$ . En 4 ocasiones el nivel estuvo por debajo del límite de sensibilidad del método.

### 5.3.2.- Fracaso renal agudo

En 15 pacientes se realizaron 19 marcajes y se obtuvieron 66 registros. Un paciente presentó un hematoma con  $i_p$  de 1.3, 1,7 y 1,7. El valor medio del índice en los 63 registros restantes fué de  $1.09 \pm 0.17$  (0.7-1.4). En tan sólo 4 de los 63 casos fué el  $i_p$  mayor de 1.3 (en los 4 fué de 1.4). No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de pacientes con injerto funcionante.

Gammagráficamente en el paciente con hematoma se observó un depósito de plaquetas en el área del injerto, pero ni la forma ni la extensión correspondían con la silueta renal como se observa en las fig. 51 y 52 en la que se presentan 2 gammagrafías de este paciente. La primera corresponde al momento en que se diagnosticó el hematoma y la segunda al episodio de rechazo que sufrió el paciente la semana siguiente.

En el resto de los pacientes no se observaron depósitos de plaquetas en el área del trasplante.

La creatinemia se determinó en 68 ocasiones y osciló entre 100 y 1268 con un valor medio de  $769 \pm 245 \mu\text{mol/l}$ .

La ciclosporina durante los días del seguimiento gammagráfico osciló entre 60 y 1350 con un nivel medio de  $229 \pm 250$  ng/ml. En 5 ocasiones el nivel sanguíneo estuvo por debajo del límite de detección del método.

### 5.3.3.- Rechazo agudo

En 6 pacientes se observaron 7 episodios de RA. Se practicaron 7 marcajes y se obtuvieron 29 registros. Dos episodios aparecieron sobre un fracaso renal establecido (en ambos casos se practicó BR que demostró sendos RA de tipo intersticial) y los 6 restantes en riñones funcionantes.

El índice de atrapamiento en los 7 registros obtenidos antes del inicio del tratamiento fué de  $1.57 \pm 0.18$  (1.3-1.9). En sólo un caso (14%) fue inferior a 1.5 (1.3).

En la gammagrafía se observó un depósito renal de  $^{111}\text{In}$ -plaquetas en todos los pacientes coincidiendo con el inicio clínico del RA. En 3 ocasiones los pacientes tenían una gammagrafía previa normal.

En todos los casos la creatinina alcanzó el nivel máximo 24 horas después de la observación del acúmulo de plaquetas.

Tras el tratamiento, en el control evolutivo, el  $i_p$  descendió en todos los casos menos en uno, mientras que la creatininemia descendió en todos los casos.

La ciclosporina al iniciarse el rechazo y en las 24 horas anteriores o siguientes a dicho inicio fué de  $149 \pm 103$  (60 a 270) y fué indosificable en 3 ocasiones.

TABLA XXGrupo III. Índice de atrapamiento de  $^{111}\text{In}$ -plaquetas.

	<u>N</u>	<u><math>\bar{X} \pm ds</math></u>	<u>rango</u>
1.- Injerto funcionante	65	1.13 $\pm$ 0.16	0.7 - 1.6
2.- Fracaso renal agudo	63	1.09 $\pm$ 0.17	0.7 - 1.4
3.- Rechazo agudo	7	1.57 $\pm$ 0.18	1.3 - 1.9

=====

p < 0.0001 entre 1-3 y 2-3.  
p = n.s. entre 2 y 3

TABLA XXIGrupo III. Creatininemia ( $\mu\text{mol/l}$ )

	<u>N</u>	<u><math>\bar{X} \pm ds</math></u>	<u>rango</u>
1.- Riñón funcionante	66	210 $\pm$ 16	129 - 513
2.- Fracaso renal agudo	68	769 $\pm$ 245	100 - 1268
3.- Rechazo agudo	7	453 $\pm$ 245	164 - 859

=====

p < 0.0001 entre 1-2 y 1-3.  
p < 0.001 entre 2 y 3.

TABLA XXII

Grupo III. Control evolutivo

	<u>N</u>	<u>i<sub>p</sub>-pre</u>	<u>p &lt;</u>	<u>i<sub>p</sub>-post</u>	<u>Cr-pre</u>	<u>p &lt;</u>	<u>Cr-post</u>
G-A	6	1.51±0.13	0.01	1.30±0.14	443±241	0.01	365± 200
G-B	1	1.90	-	2.5	751		628

=====

Abreviaciones ver tabla XIV

TABLA XXIII

Grupo III. Niveles de ciclosporina en sangre total (ng/ml).

	<u>N</u>	<u>X ± ds</u>	<u>rango</u>
1.- Injerto funcionante	35	331 ± 270	60 - 1100
2.- Fracaso renal agudo	36	229 ± 250	60 - 1350
3.- Rechazo agudo	14	149 ± 103	60 - 640

=====

p < 0.001 entre 1-3.

p = no significativa entre 1-2 y 2-3.

## DISTRIBUCION DEL INDICE DE ACTIVIDAD CICLOSPORINA + SAL

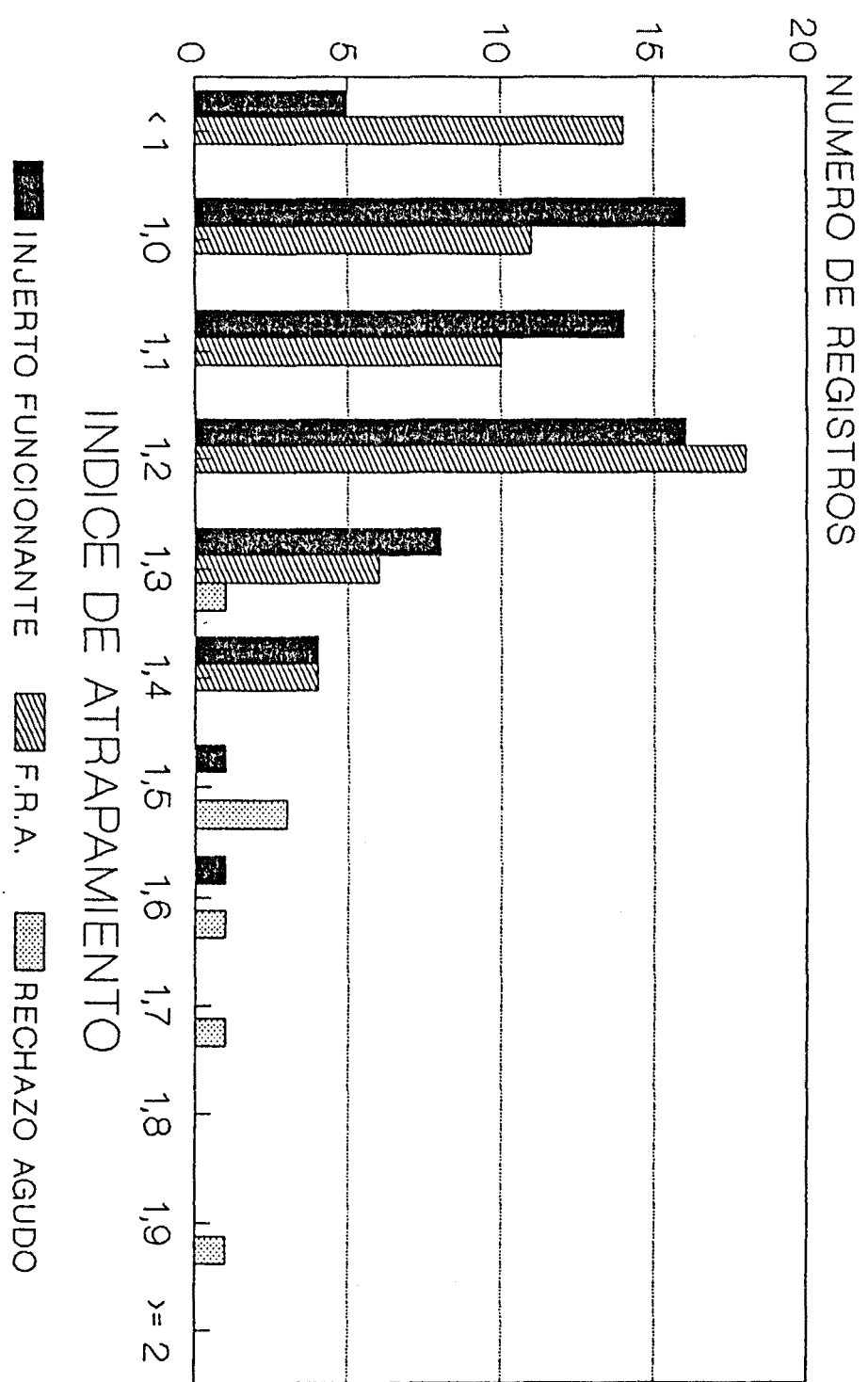


FIGURA 6

6.- DEMOSTRACION DE CASOS

PACIENTES TRATADOS CON AZATIOPRINA



### EJEMPLO Nº 1

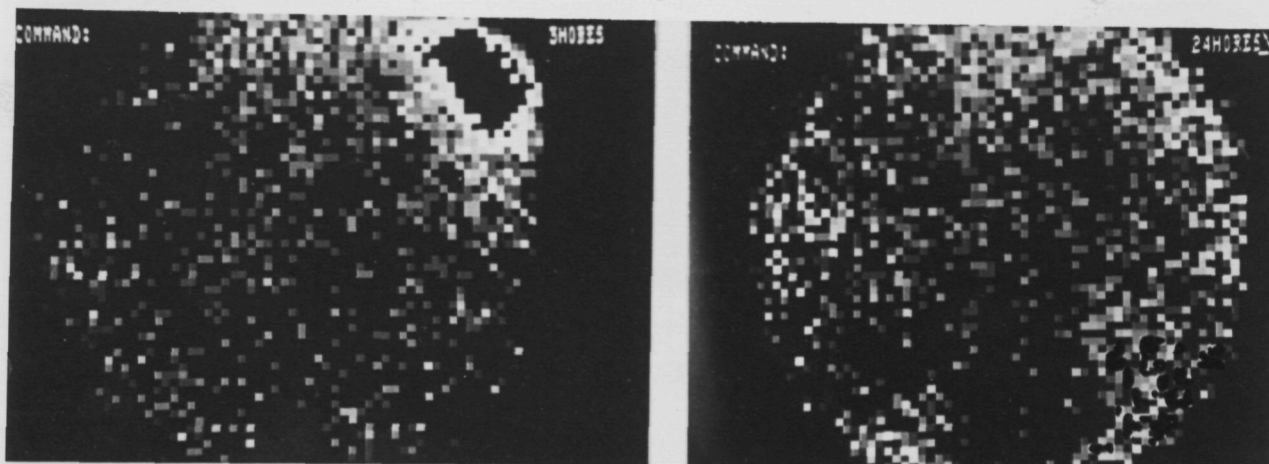
Figuras 7 y 8.

AGF, varón de 31 años en programa de HDP por insuficiencia renal debida a nefropatía de reflujo. El día 30 de julio de 1981 recibió un injerto renal de cadáver. La inmunosupresión basal se realizó con azatioprina.

El paciente presentó una NTA de 13 días de duración, así como una fístula urétero-vesical que precisó reparación quirúrgica y un episodio de RA a los 30 días de la intervención, que se solucionó con 3 bolos i.v. de 1 gr de MPS.

A los 54 días de la intervención se practicó un marcaje de plaquetas. El paciente estaba clínicamente bien y los parámetros bioquímicos eran normales (fig. 7). En las gammagrafías practicadas (fig. 8) no se observó depósito de plaquetas en el área renal; los índices de atrapamiento fueron de 1.0, 0.9, 1.1, 1.1 y 0.9 (fig. 7).

Figura 8 : Imágenes obtenidas a las 4 y 24 horas p.i. No se observan depósitos significativos de trazador en el área del injerto.



# AGF, V, 31 Años, Tx: 30-VII-81

## Azatioprina

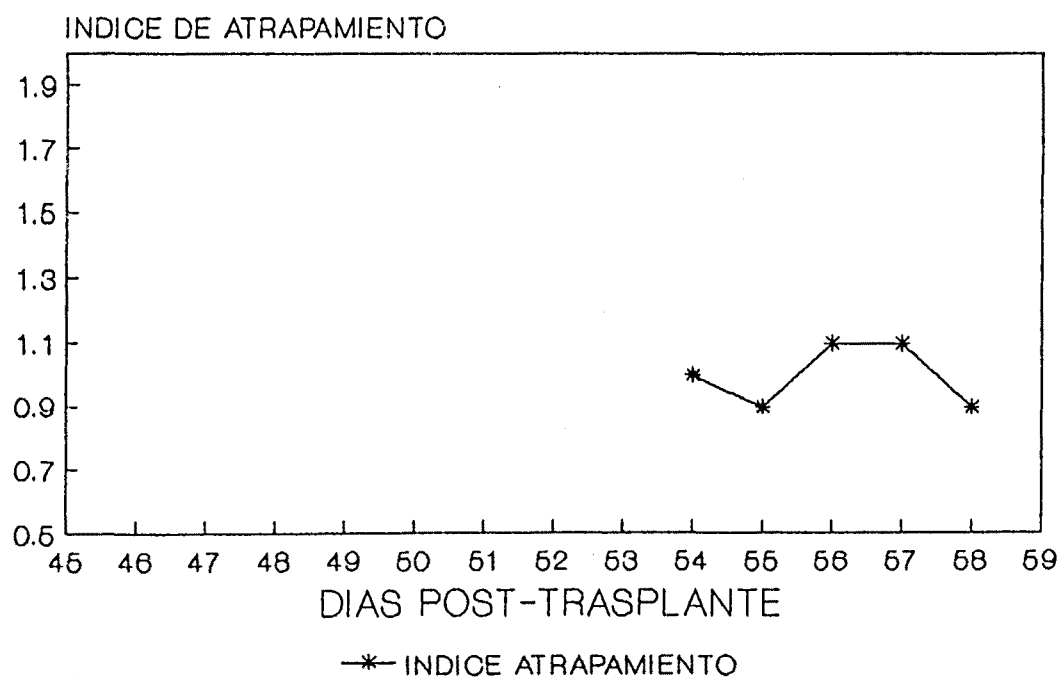
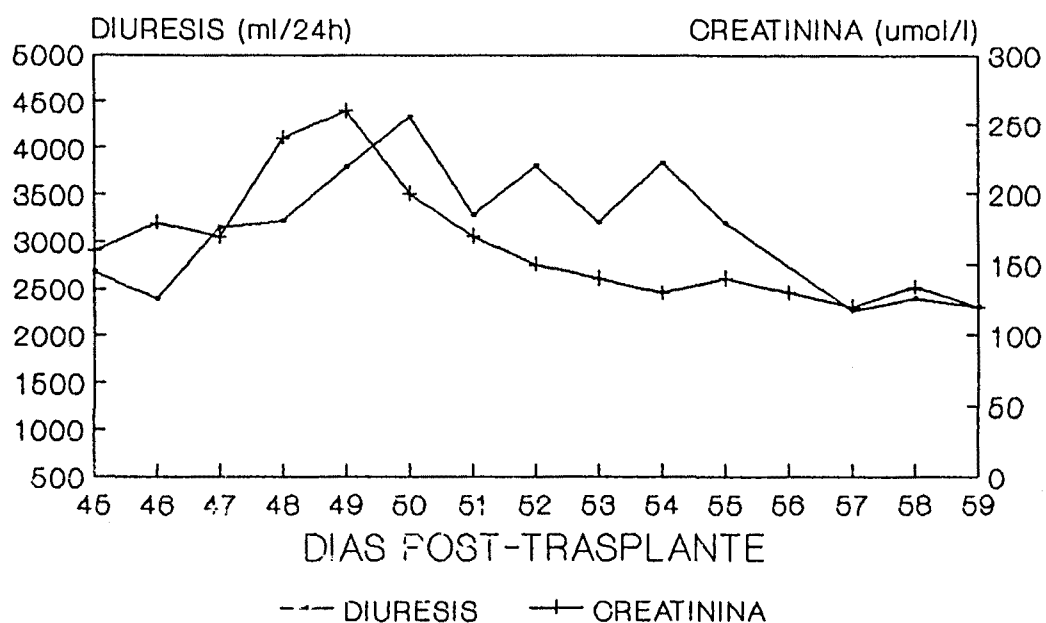


FIGURA 7

## EJEMPLO Nº 2

Figuras 9, 10, 11 y 12.

JMM, varón de 41 años en programa de HDP por insuficiencia renal crónica de origen desconocido.

El 12 de mayo de 1981 se le practicó trasplante renal de cadáver. Tras la intervención el paciente presentó oligoanuria (Fig. 9) con buen estado general.

La angiogammagrafía i.v., practicada a las 24 horas, muestra una perfusión algo irregular estando ligeramente disminuida en el polo superior (fig. 10 izquierda).

El 18 de mayo se practicó una gammagrafía secuenciada con 100  $\mu$ Ci de  $^{131}\text{I}$ -Hipuran, en la que apenas se observa captación renal del trazador; I.E. = 17 % (fig. 10 centro, arriba). Seguidamente se practicó nueva angiogammagrafía i.v. que no muestra cambios importantes respecto a la basal (fig. 10 centro, abajo)

Ante la persistencia del cuadro de oligoanuria, el 27 de mayo se practicó una exploración con plaquetas marcadas (fig. 11). El paciente fué examinado durante 4 días sin que en ningún momento se observase captación renal de plaquetas y siendo en todos los casos el índice de actividad inferior a 1.4. El tercer día

(29.V.88) se practicó una BR que demostró la existencia de una NTA (fig. 12).

En la gammagrafía secuenciada practicada el 18 de junio ya se observa una captación renal de hipurán, habiendo ascendido el I.E. al 29 % ( fig. 10 derecha). La mejoría clínica no apareció hasta el 21 de junio, fecha en que la creatinina descendió a 390  $\mu\text{mol/l}$  y se reinició la diuresis.

# JMMM, 41 Años, Tx : 12-V-81 Azatioprina

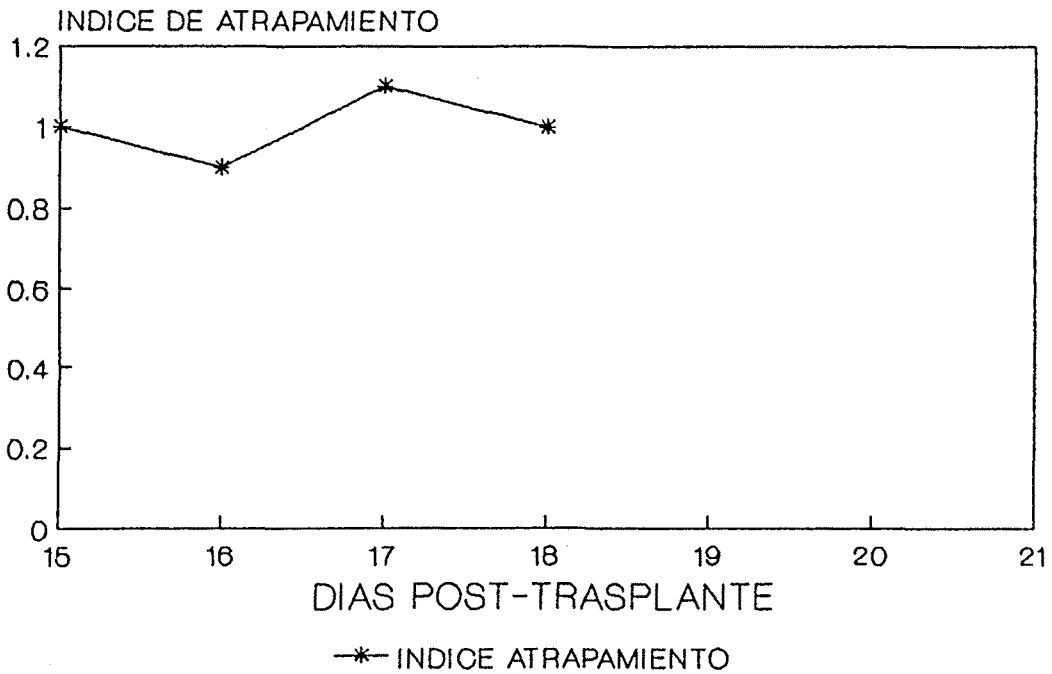
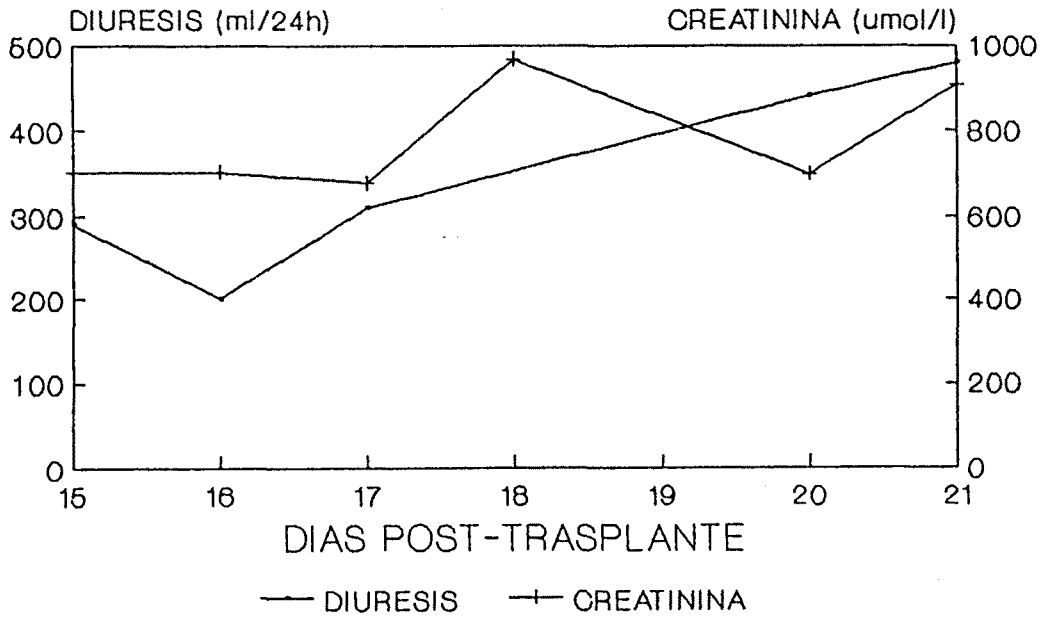


FIGURA 9

Figura 10 : Izquierda : angiogammagrafía practicada a las 24 h de la intervención. Centro arriba : Estudio funcional renal. Centro abajo : angiogammagrafía (ambos practicados al 60 día del trasplante. Derecha : Estudio funcional renal obtenido tras la resolución de la NTA.

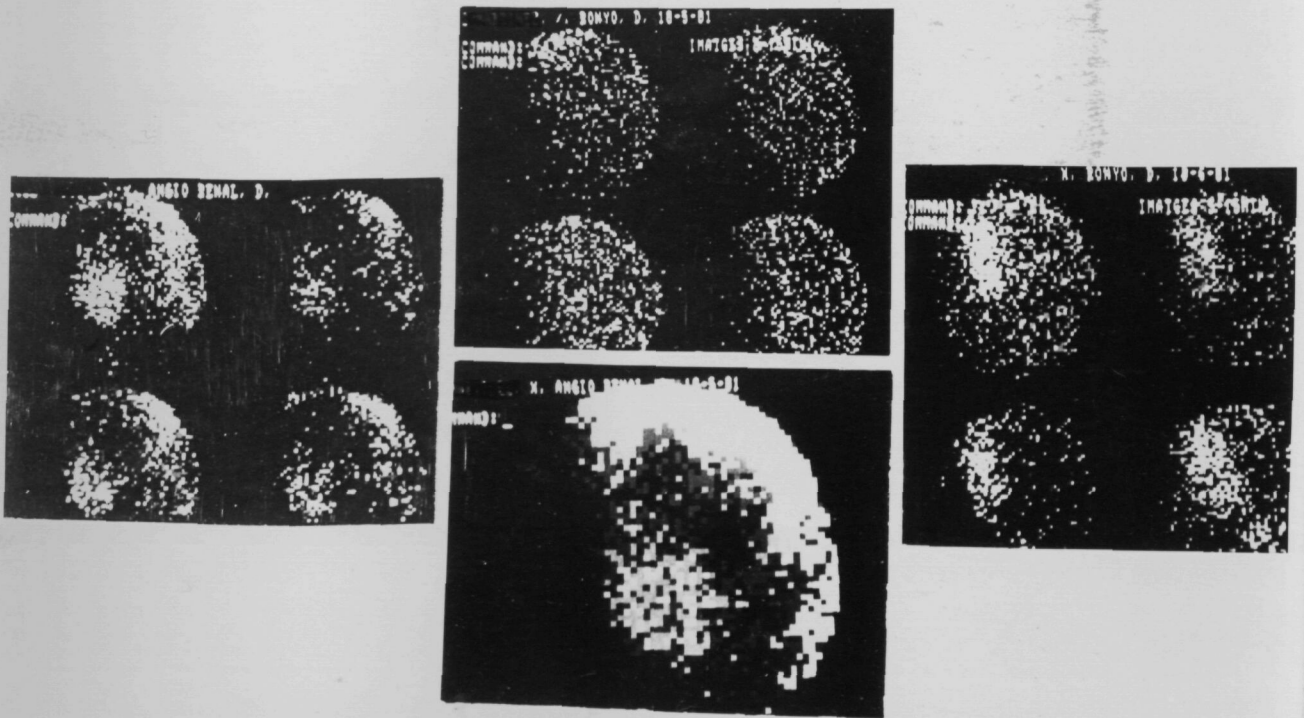


Figura 11 : Imágenes obtenidas a las 4, 24 y 48 horas p.i. No se observan depósitos de plaquetas marcadas en el área del injerto.

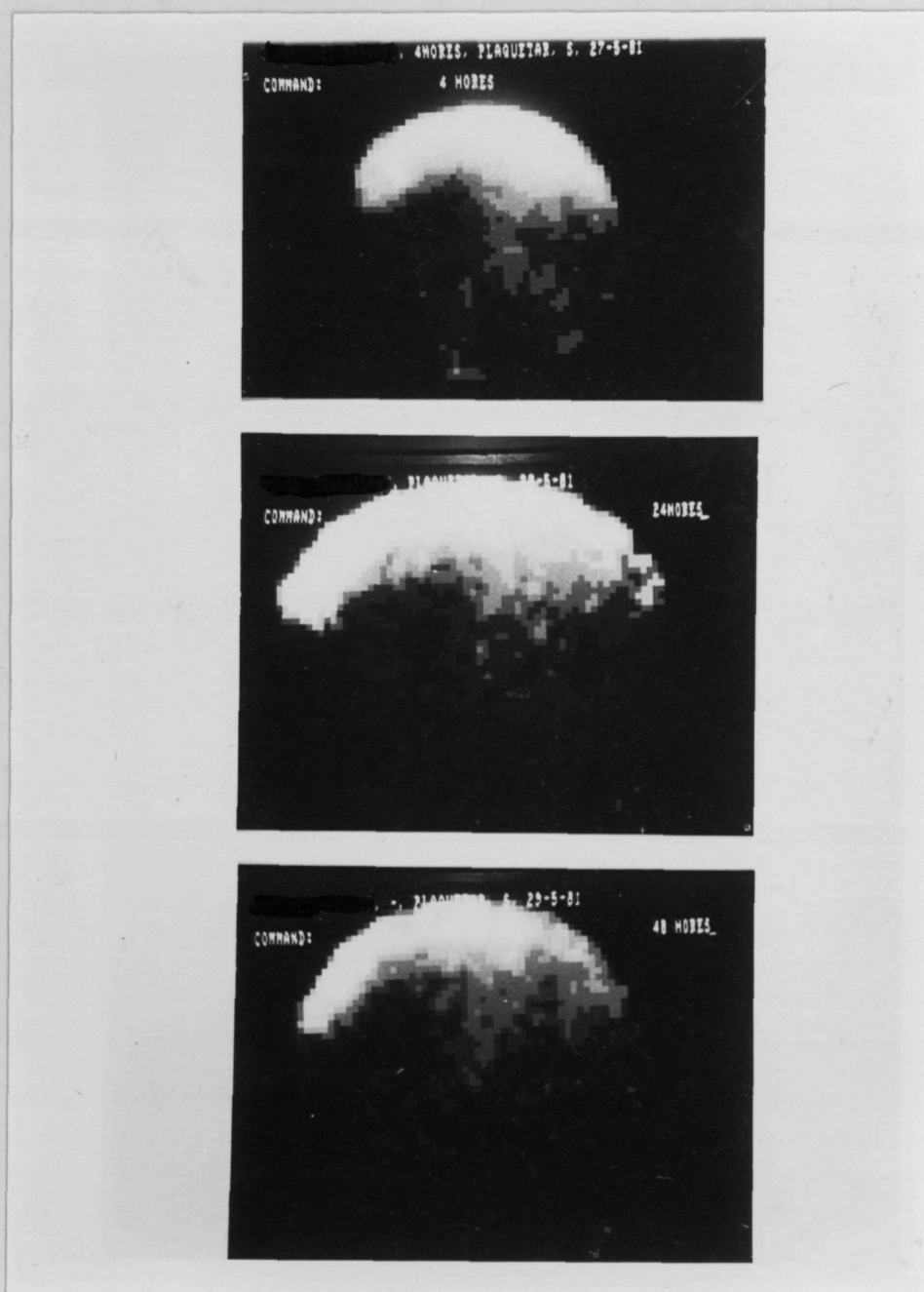
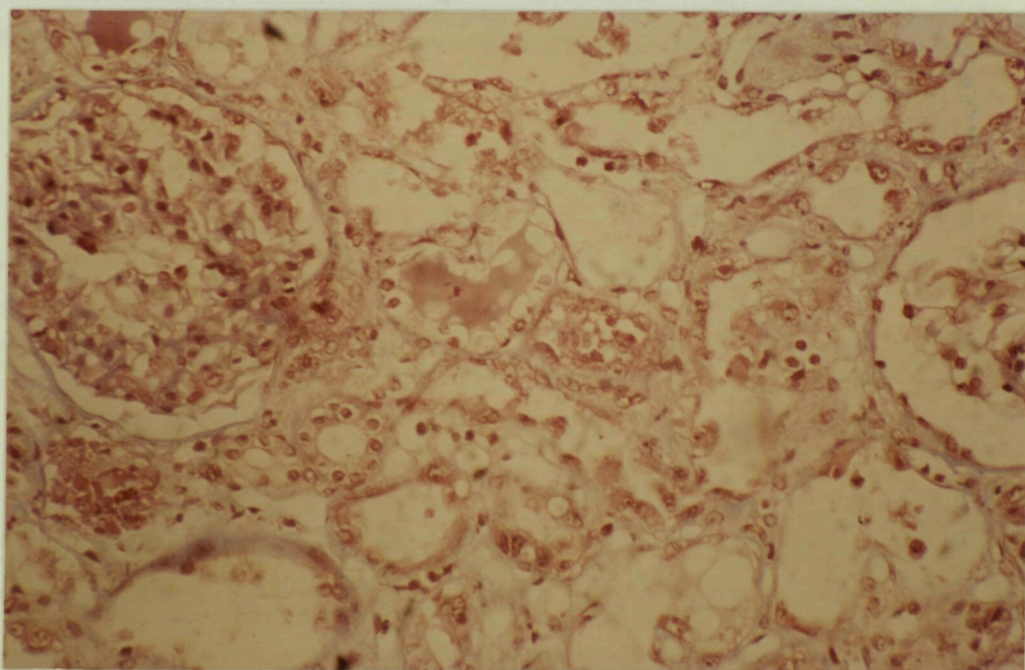




Figura 12 : Biopsia renal ( x 50). Tinción de Masson. Se observa desprendimiento del epitelio tubular sin infiltrado inflamatorio (NTA).



### EJEMPLO N.º 3

Figuras 13, 14 y 15.

DLN, varón de 31 años con insuficiencia renal terminal a causa de una glomerulonefritis crónica, que el 1 de octubre de 1981 recibió un trasplante renal de cadáver. La inmunosupresión basal se realizó con azatioprina.

Tras la intervención el paciente presentó oligoanuria (fig. 13) con buen estado general. El 6º día apareció fiebre de 38.5 °C y aumento de tamaño renal. Se practicó marcaje de plaquetas autólogas con  $^{111}\text{In}$ -oxina. Se realizó una primera gammagrafía a las 4 h p.i. que muestra una intensa captación renal, con un  $i_p$  de 1.9. A las 24 horas el  $i_p$  había aumentado a 2.2. Inmediatamente se instauró tratamiento con 4 mg/kg de PDN. A las 48 h el índice había disminuido y no se observaba actividad en el área del trasplante (fig. 14). El día 7 de octubre se practicó una BR que mostró signos de RAI (fig. 15).

En los días siguientes el paciente normalizó progresivamente la función renal e inició la diuresis (fig. 13).

# DLN, V, 31 Años, Tx : 1-X-81

## Azatioprina

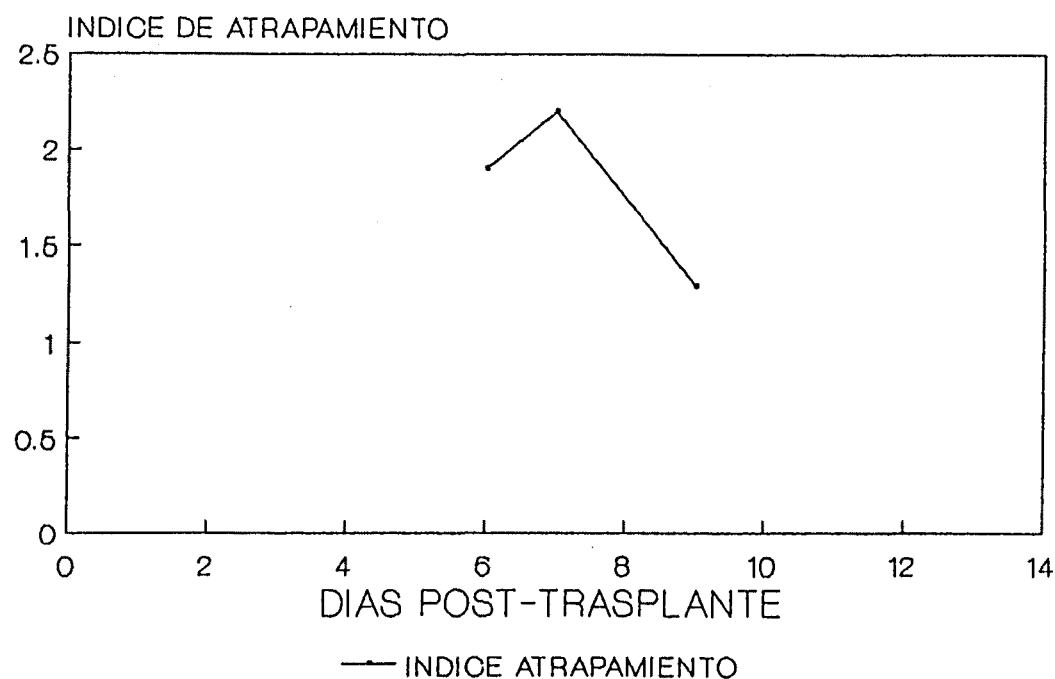
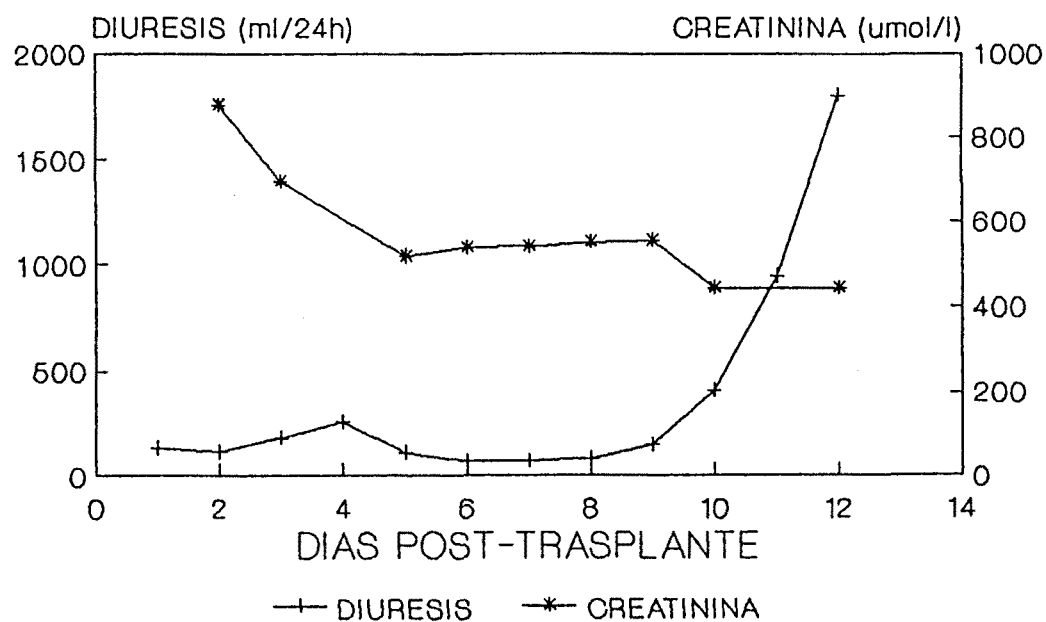


FIGURA 13

Figura 14 : Imágenes obtenidas a las 4, 24 y 48 horas p.i. Nótese el descenso de actividad en el área del injerto a las 48 horas p.i., 24 horas después de haber iniciado el tratamiento antirechazo.

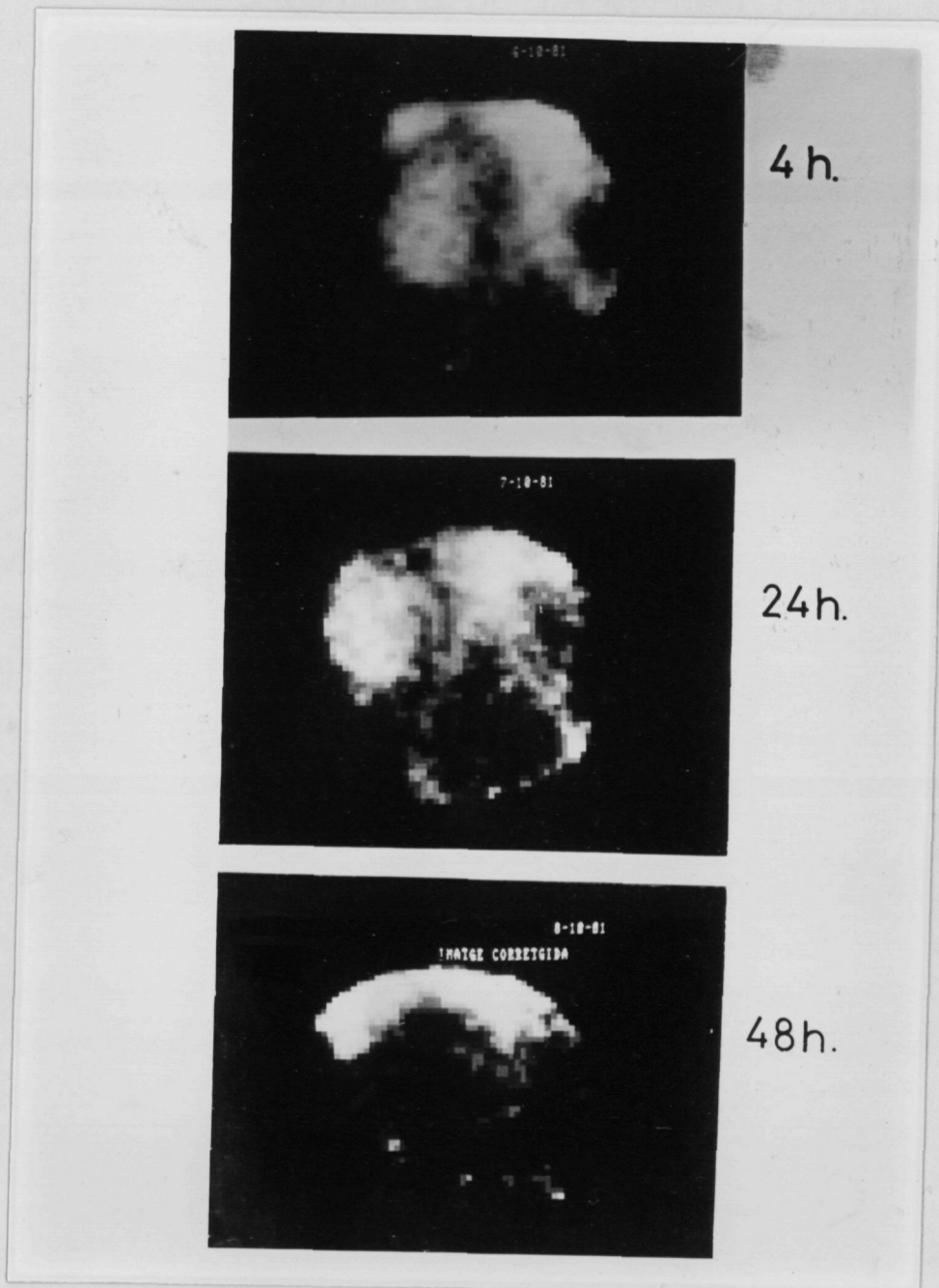
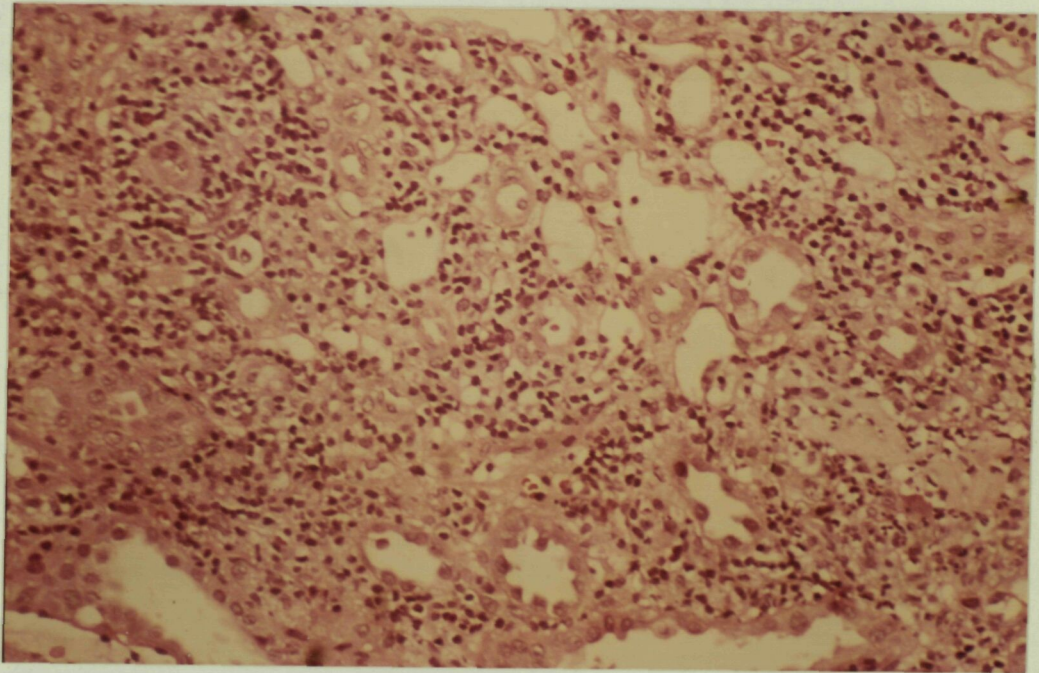


Figura 15 : Biopsia renal (x 20). Tinción hematoxilina-eosina.  
Notable infiltrado intersticial (RAI).



#### EJEMPLO Nº 4

Figuras 16.17 y 18.

RMA, varón de 45 años en programa de HDP por nefropatía diabética. El 11 de abril de 1984 se practicó TR con injerto procedente de cadáver y se instauró inmunosupresión con azatioprina.

Tras la intervención el paciente presentó una NTA con buen estado general y mantenimiento de la diuresis (fig. 16). A los 5 días presentó fiebre de 38°C, aumento de tamaño y de consistencia del riñón y disminución de la diuresis.

Se practicó exploración con PM (fig. 17) que ya en la primera gammagrafía registrada a las 4 h p.i. muestra una intensa captación por el injerto. Dieciocho horas más tarde se obtiene otra gammagrafía que muestra un aumento de captación con respecto a la obtenida a las 4 h p.i. En los días siguientes la captación renal siguió aumentando observándose al mismo tiempo un descenso del I.E. de hipurán del 26 al 19 %. Tras la 2ª gammagrafía (18-IX-84) se instaura tratamiento antirechazo con 4 mg/kg de PDN sin que se modificasen ni la diuresis ni la creatinina. La escasa respuesta y la reciente disponibilidad de la CyA en el Hospital

motivaron el cambio de inmunosupresión a esta última (5 mg/kg de CyA i.v).

Cinco días más tarde, el 23 de abril, ante la persistencia del cuadro, se practicó una angiografía con sustracción digital que habló en favor de un rechazo vascular. Se administraron 2 bolos intravenosos de 500 mg de MPS observándose una respuesta lenta pero favorable. La semana siguiente se practicó una nueva exploración con PM en la que sólo se observan indicios de actividad en el área del trasplante (fi. 18).

# RMA, V, 45 Años, Tx : 11-IV-84

## Azatioprina

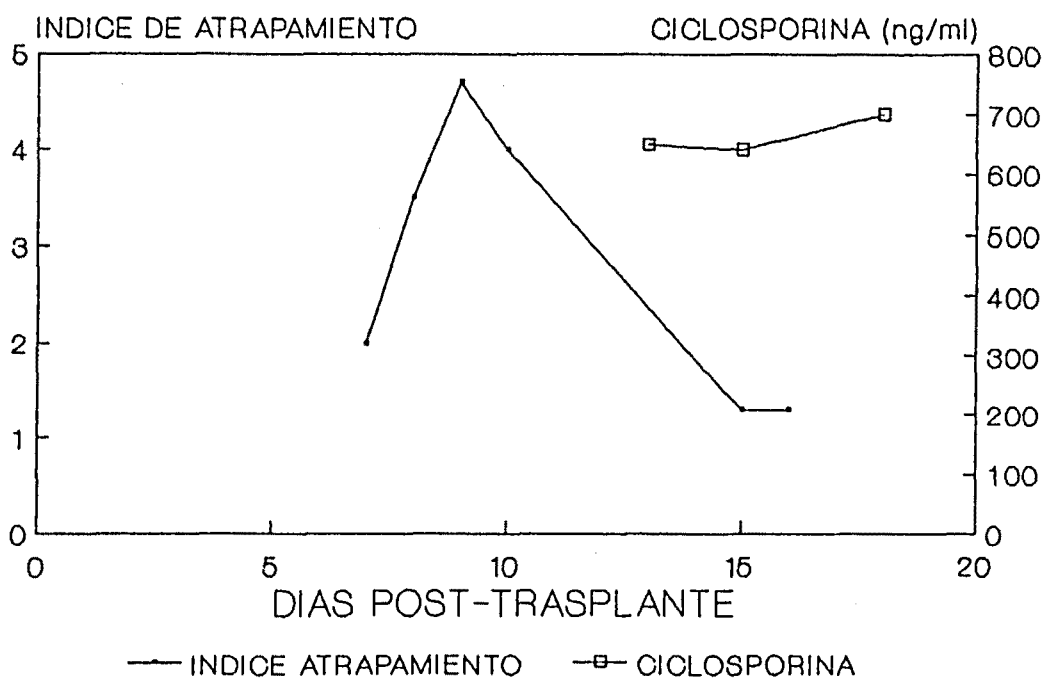
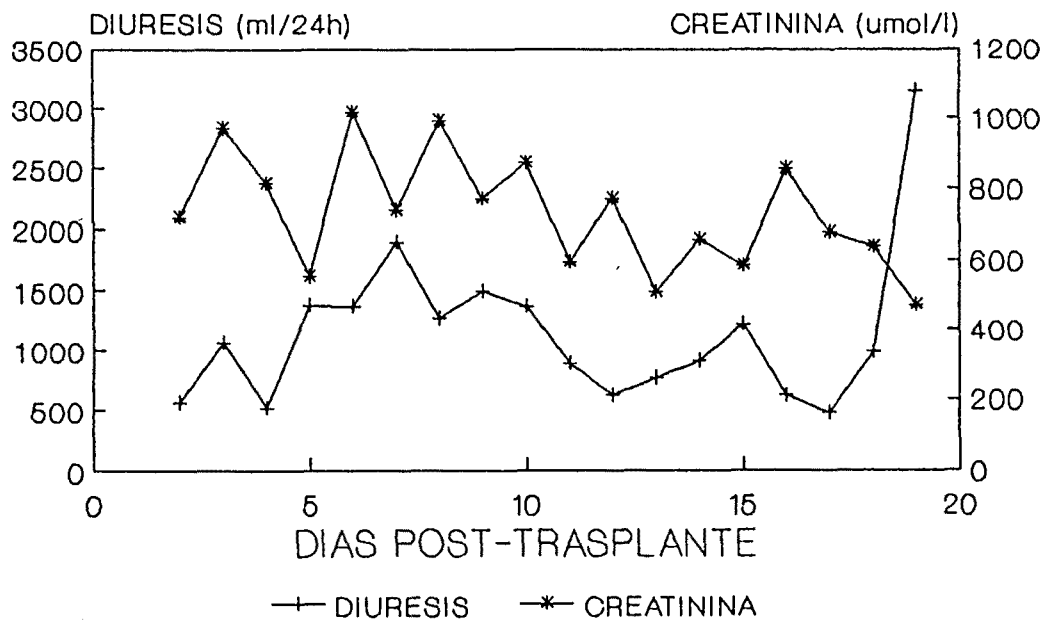


FIGURA 16



Figura 17 : Imágenes obtenidas a las 24, 48 y 72 horas p.i. del primer marcaje. Se observa un depósito de PM en el injerto que no se modifica pese al tratamiento.

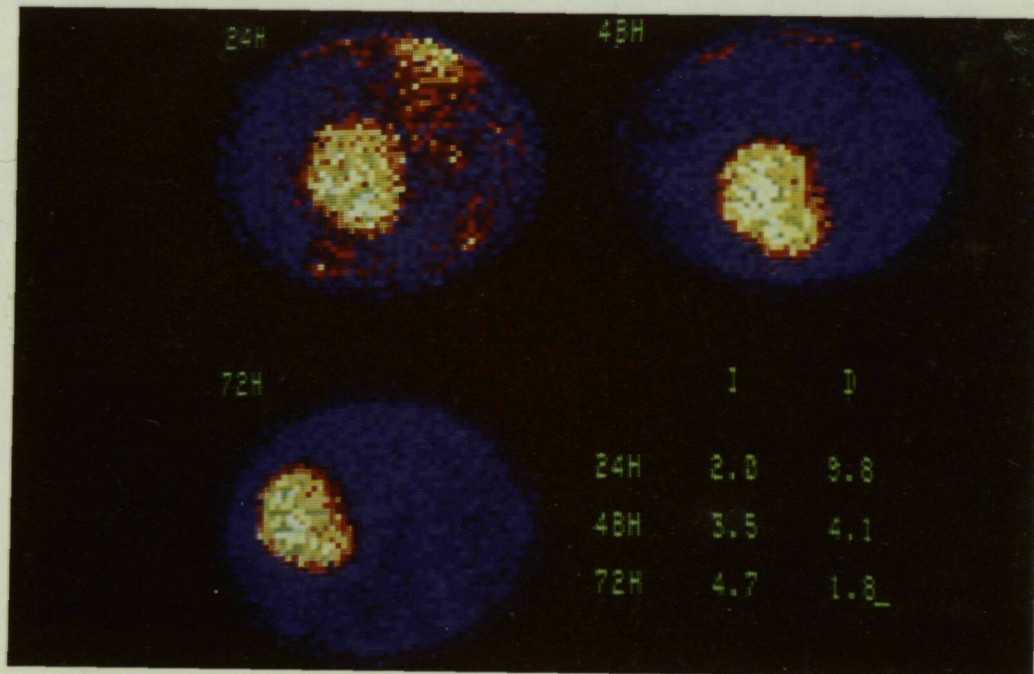
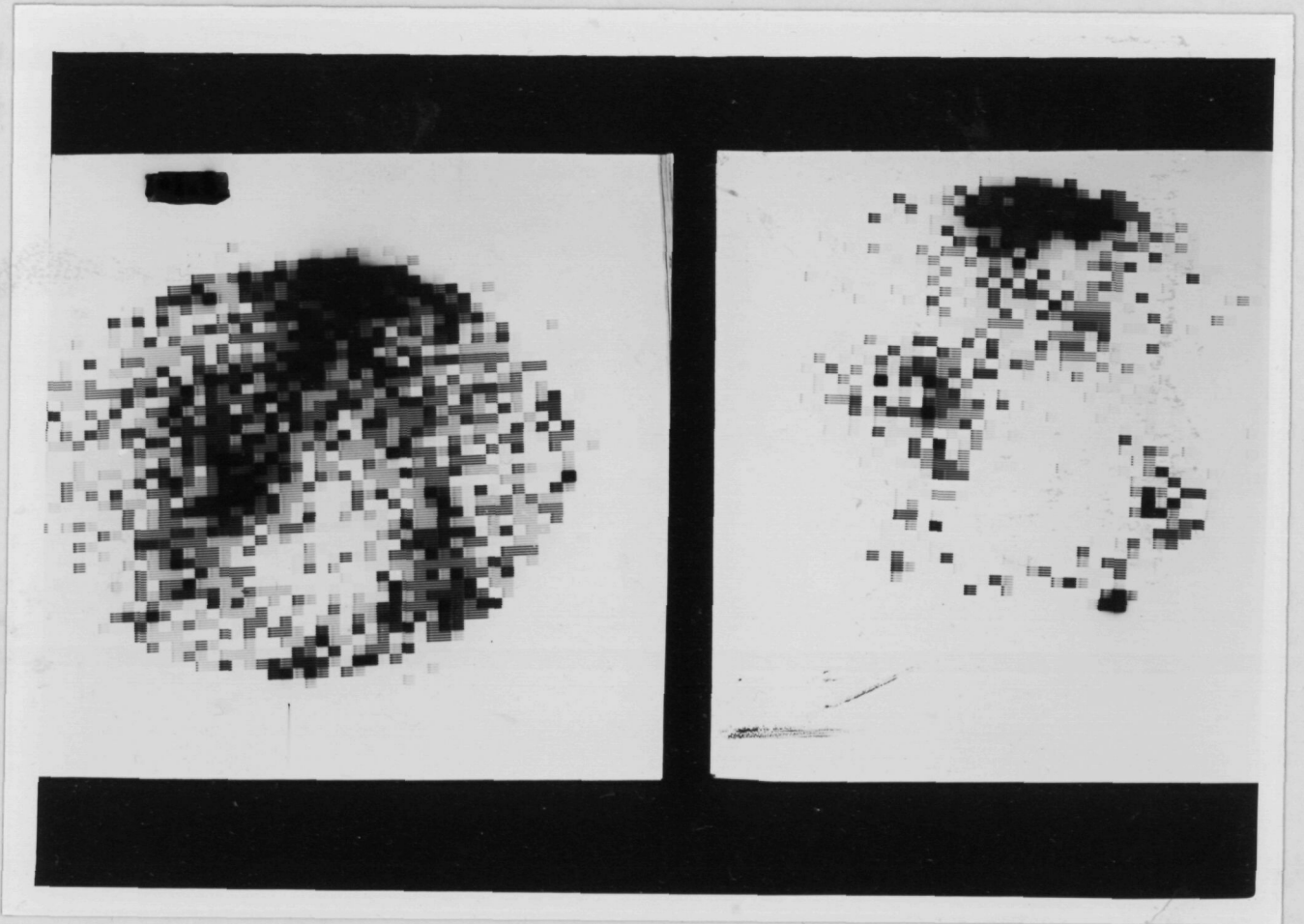


Figura 18 : Imágenes obtenidas a las 24 y 48 horas p.i. del segundo marcaje. En ellas se observa un descenso notable de la actividad del injerto con respecto a la exploración de la figura 17.



**EJEMPLO Nº 5**

Figuras 19 y 20.

ALS, mujer de 48 años con poliquistosis renal y hepática en fase terminal de insuficiencia renal. El 11 de agosto de 1984 se practicó TR con injerto procedente de cadáver y se instauró tratamiento inmunosupresor con azatioprina.

Tras la intervención presentó NTA (fig. 19) con buen estado general.

A los 3 días de la intervención, y según pauta habitual, se practicó un marcaje de plaquetas. En la exploración practicada a las 24 h p.i. (fig. 20) se observa un depósito de actividad en el área del trasplante, que sobrepasa en dirección caudal y medial la silueta renal. Se interpretó como hematoma infrarenal y no se modificó la terapéutica.

Doce días más tarde la paciente recuperó la diuresis y se normalizó la creatinina.

# ALS, M, 48 Años, Tx :11-VIII-84 Azatioprina

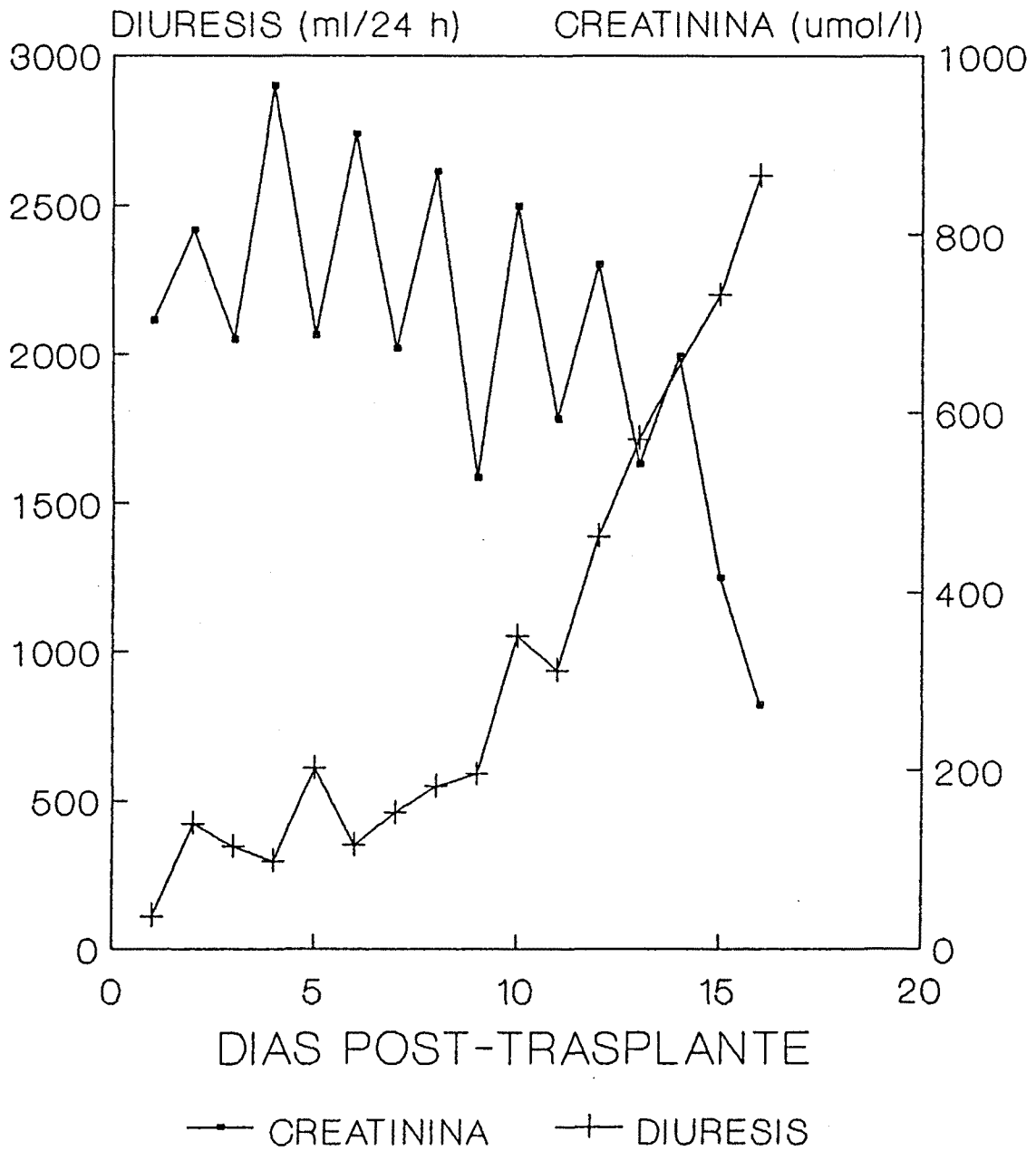


FIGURA 19

Figura 20 : Imagen obtenida a las 24 horas p.i. Se observa un depósito de PM en el área del injerto que sobrepasa en dirección caudal y medial la silueta renal (hematoma infrarrenal)

