

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona.

Departament de Cirurgia.

**UTILIDAD DE LA EMBOLIZACIÓN
PERCUTÁNEA DEL INJERTO RENAL NO
FUNCIONANTE COMO ALTERNATIVA A
LA TRASPLANTECTOMÍA QUIRÚRGICA.
SU INFLUENCIA EN LA
SENSIBILIZACIÓN DEL PACIENTE**

Tesis realizada por **Carlos GONZÁLEZ SATUÉ**
Para aspirar al grado de Doctor.

Tesis doctoral dirigida por:

Prof. Antoni Gelabert i Mas
Prof. August Corominas Vilardell
Dr. Luis Ibarz Servio

Barcelona, Septiembre de 2007

*“Una cosa es saber después de haber pensado y discutido,
y otra muy distinta es adoptar los saberes que nadie discute para no tener que pensar”*

Fernando Savater

A Eva, Pau y Marc.

AGRADECIMIENTOS

Muchas han sido las personas que, durante los años que me ha llevado realizar esta tesis doctoral, han colaborado desinteresadamente, me han animado y alentado en la confección y finalización de este trabajo. Mi más sincero agradecimiento a todas ellas y mis disculpas si alguna de ellas ha sido olvidada en el siguiente listado.

A Lluís Riera Canals, urólogo del Hospital de Bellvitge y amigo, quien, con su perseverante trabajo y constante ánimo consiguió enfascarme en este proyecto, su meticulosidad y rigor me facilitaron el inicio de este largo camino.

A los Dres. August Corominas y Luis Ibarz, directores de la tesis, por su prestancia, visión crítica y buen hacer han facilitado la finalización de esta tesis.

Al Dr. Narcís Serrallach, Dr. Eladio Franco y el resto de urólogos del Hospital de Bellvitge, por sus enseñanzas y paciencia en mis primeras andaduras por la Urología.

Al Dr. Josep M^a Saladié, por su experto consejo, su insistencia y constante aliento para que finalizara este proyecto.

A los Dres. Alberto Martínez Castelao y Salvador Gil-Vernet, Nefrólogos del Hospital de Bellvitge, sin su trabajo diario esta tesis nunca se hubiera podido completar.

Al Dr. Josep Roca, epidemiólogo del Hospital Germans Trias i Pujol, por su colaboración en la elaboración de los análisis estadísticos.

A los servicios de Radiología Intervencionista de los hospitales de Bellvitge y Germans Trias i Pujol, verdaderos “artífices” materiales de las embolizaciones de los injertos renales, con su pericia y buen hacer lo complicado ha parecido sencillo.

Al Dr. Jaume Martorell, jefe de Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona por su amabilidad en la facilitación de los datos inmunológicos de los pacientes.

A Anna Caldes, secretaria de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital de Bellvitge, por facilitarme el trabajo sin perder la sonrisa en ningún momento.

A mis compañeros urólogos del Hospital Germans Trias i Pujol por sus consejos, su ánimo y su paciencia.

Al Dr. Ricardo Lauzurica, nefrólogo y responsable de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Germans Trias i Pujol, por su experto consejo.

A mis padres.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

1	INTRODUCCIÓN	1
2	DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	9
3	FUNDAMENTOS	21
4	HIPÓTESIS	115
5	MATERIAL Y MÉTODOS	123
6	RESULTADOS	145
7	DISCUSIÓN	179
8	CONCLUSIONES	223
9	BIBLIOGRAFÍA	227

ÍNDICE DETALLADO

1	INTRODUCCIÓN	1
2	DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	9
2.1.	LA DONACIÓN DE INJERTOS RENALES	11
2.2.	FRACASO DEL INJERTO RENAL	16
2.2.1.	FRACASO DEL INJERTO POR CAUSAS INMUNES.....	17
2.2.2.	FRACASO DEL INJERTO POR CAUSAS NO INMUNES.....	18
3	FUNDAMENTOS	21
3.1.	INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE RENAL	23
3.1.1.	EL SISTEMA INMUNITARIO.....	23
3.1.2.	INMUNIZACIÓN.....	28
3.1.3.	EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	30
3.1.4.	ANTÍGENOS MENORES DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	36
3.1.5.	ANTÍGENOS DEL SISTEMA ABO.....	36
3.2.	INMUNOLOGÍA DEL RECHAZO	38
3.2.1.	EL SISTEMA INMUNITARIO EN EL TRASPLANTE RENAL.....	38
3.2.2.	MECANISMOS EFECTORES DEL RECHAZO AL INJERTO.....	44
3.3.	SENSIBILIZACIÓN DEL HUÉSPED	49
3.3.1.	CAUSAS DE LA SENSIBILIZACIÓN DEL HUÉSPED	49
3.3.2.	VALORACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN DEL HUÉSPED.....	54
3.3.2.1.	Quimerismo.....	55
3.3.2.2.	Genes Protectores.....	56
3.3.2.3.	Pruebas Cruzadas.....	57
3.3.2.4.	Anticuerpos Preformados (PRA).....	59
3.3.3.	PRA COMO MEDIDOR DE LA SENSIBILIZACIÓN.....	61
3.4.	FACTORES PRONÓSTICO DEL RETRASPLANTE	69
3.5.	INTOLERANCIA DEL INJERTO FRACASADO	80
3.5.1.	MANEJO DEL INJERTO RENAL FRACASADO.....	80
3.5.2.	TRASPLANTECTOMIA QUIRÚRGICA ELECTIVA.....	82

3.5.3	INJERTO RENAL IN SITU.....	86
3.5.4	ETIOPATOGENIA Y SINTOMATOLOGÍA CLINICA DEL SÍNDROME DE INTOLERANCIA AL INJERTO.....	87
3.5.5	MANEJO CLÍNICO DE LA INTOLERANCIA AL INJERTO.	91
3.5.6	EMBOLIZACIÓN DEL INJERTO RENAL.....	92
3.6.	EMBOLIZACIÓN DEL INJERTO RENAL	94
3.6.1.	HISTORIA DE LA EMBOLIZACIÓN.....	94
3.6.2	OBJETIVOS DE LA EMBOLIZACIÓN.....	99
3.6.3	CONDICIONES E INDICACIONES DE LA EMBOLIZACION.....	102
3.6.4	CONTRAINDICACIONES DE LA EMBOLIZACION.....	105
3.7.	CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS ANTE UN RETRASPLANTE	107
4	HIPÓTESIS	115
4.1.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	117
4.2.	OBJETIVO PRIMARIO	119
4.3.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	120
5	MATERIAL Y MÉTODOS	123
5.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	125
5.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	126
5.3.	RECOGIDA DE DATOS	127
5.4.	VALORACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN	130
5.5.	VARIABLES ANALIZADAS	133
5.6.	EMBOLIZACIÓN DEL INJERTO RENAL	136
5.7.	TRASPLANTECTOMÍA QUIRÚRGICA	140
5.8.	METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	142
6	RESULTADOS	145
6.1.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	147
6.2.	EVOLUCIÓN DE LOS INJERTOS RENALES NO FUNCIONANTES	150
6.3.	EXCLUSIONES DEL ESTUDIO	153
6.4.	DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO	154
6.5.	DESCRIPCIÓN DE LOS SUBGRUPOS	156
6.6.	RESULTADOS DEL TRASPLANTE EN LOS GRUPOS	165

6.6.1.	ISQUEMIA FRIA Y DIURESIS A LAS 24 HORAS.....	165
6.6.2	NECROSIS TUBULAR AGUDA POSTRASPLANTE.....	166
6.6.3	RECHAZO AGUDO.....	167
6.6.4	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y CAUSA DEL FRACASO.....	167
6.6.5	CREATININA SERICA TRAS EL TRASPLANTE.....	170
6.7.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS ANTICUERPOS ANTI HLA (PRA)	171
7	DISCUSIÓN	179
7.1.	EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL MANEJO DEL TRASPLANTE RENAL FRACASADO	181
7.2.	COMPLICACIONES DEL INJERTO RENAL FRACASADO	185
7.3.	MARCADORES PRONÓSTICO TRAS EL FRACASO DEL INJERTO	188
7.4.	MANEJO DEL INJERTO NO FUNCIONANTE	191
7.5.	EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA EMBOLIZACIÓN DEL INJERTO RENAL FRACASADO	195
7.6.	ANÁLISIS DE LA HOMOGENEIDAD DE LOS SUBGRUPOS	201
7.7.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE EN AMBOS SUBGRUPOS	204
7.8.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA RESPUESTA INMUNE TRAS LA ABLACIÓN DEL INJERTO	208
7.8.1.	PERIODICIDAD DE LA RECOGIDA DE DATOS.....	210
7.8.2	VALOR DEL PRA ANTES DE LA ABLACIÓN DEL INJERTO (PRA0).....	212
7.8.3	DETERMINACIONES MENSUALES DEL PRA TRAS LA ABLACIÓN DEL INJERTO.....	213
7.8.4	DETERMINACIÓN DEL PRA MÁXIMO: ANÁLISIS CUANTITATIVO.....	216
7.8.5	DETERMINACIÓN DEL PRA MÁXIMO: ANÁLISIS CUALITATIVO.....	217
7.8.6	ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	219
8	CONCLUSIONES	223
9	BIBLIOGRAFÍA	227

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág
Gráfico 1	COMPARATIVA SUPERVIVENCIA TRASPLANTE RENAL Y DIÁLISIS..... 5
Gráfico 2	REENTRADAS EN DIÁLISIS TRAS FRACASO..... 6
Gráfico 3	COMPARATIVA SUPERVIVENCIA DE PRIMEROS Y SEGUNDOS TRASPLANTES..... 7
Gráfico 4	COMPARATIVA TRASPLANTE RENAL Y LISTA DE ESPERA EN CATALUÑA..... 11
Gráfico 5	EVOLUCIÓN CAUSAS DE MUERTE DE DONANTES..... 13
Gráfico 6	EVOLUCIÓN EDAD MEDIA DE DONANTES RENALES... 14
Gráfico 7	COMPARATIVA DE CAUSAS DE PERDIDA DEL INJERTO..... 17
Gráfico 8	COMPARATIVA SUPERVIVENCIA INJERTO RENAL SEGÚN INCOMPATIBILIDAD HLA..... 109
Gráfico 9	ESQUEMA DEL ESTUDIO..... 136
Gráfico 10	DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LOS TRASPLANTES RENALES REALIZADOS EN EL HOSP. DE BELLVITGE... 149
Gráfico 11	EVOLUCIÓN DE LOS INJERTOS RENALES FRACASADOS 152
Gráfico 12	ESTRATIFICACIÓN POR COLUMNAS DE LAS CAUSAS DE IRC EN CADA SUBGRUPO..... 164
Gráfico 13	COMPARATIVA DIURESIS TRAS EL IMPLANTE..... 166
Gráfico 14	ESTRATIFICACIÓN POR COLUMNAS DE LAS CAUSAS DE PÉRDIDA DEL INJERTO..... 169
Gráfico 15	VALORES DE PRA ANTES DE LA ABLACIÓN..... 172
Gráfico 16	DISTRIBUCIÓN DE MEDIANAS DE PRA TRAS LA ABLACIÓN..... 176
Gráfico 17	REPRESENTACIÓN PRA MÁXIMO TRAS ABLACIÓN..... 176

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág
Figura 1	EFEECTO DE LA INMUNOSUPRESION EN LA RESPUESTA INMUNE	24
Figura 2	REPRESENTACIÓN DEL RECONOCIMIENTO ANTIGÉNICO	29
Figura 3	DISPOSICIÓN DE LOS GENES DEL MHC.....	31
Figura 4	MOLÉCULAS HLA CLASE I Y II EN LA MEMBRANA CELULAR	33
Figura 5	ESQUEMA DE LA ACTIVIDAD DE LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO.....	42
Figura 6	VISIÓN DE M.O. DE RECHAZO VASCULAR AGUDO.....	46
Figura 7	VISIÓN DE M.O. DE RECHAZO CELULAR AGUDO	46
Figura 8	IMAGEN DE PIEZA DE TRASPLANTECTOMIA	48
Figura 9	FASES ARTERIOGRAFICAS DE LA EMBOLIZACION DEL INJERTO RENAL	97 98
Figura 10	RADIOGRAFIA DE UN INJERTO RENAL CALCIFICADO	101
Figura 11	ASPECTO MACROSCOPICO DE INJERTO EMBOLIZADO	102
Figura 12	SALA DE ARTERIOGRAFÍAS	137
Figura 13	ARTERIOGRAFÍA DE EMBOLIZACION.....	139

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág
Tabla 1	COMPONENTES DEL SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD	34
Tabla 2	ESPECIFICACIONES HLA.....	35
Tabla 3	SISTEMA ABO	37
Tabla 4	CITOQUINAS RELACIONADAS EN EL TRASPLANTE	43

Tabla 5	FACTORES PRONÓSTICO DEL TRASPLANTE	72
Tabla 6	INDICACIONES DE NEFRECTOMIA DEL INJERTO	81
Tabla 7	SERIES DE TRASPLANTECTOMIA EN LA BIBLIOGRAFÍA	85
Tabla 8	SÍNTOMAS DE INTOLERANCIA AL INJERTO	89
Tabla 9	CONDICIONES PARA LA NEFRECTOMIA DEL INJERTO.	104
Tabla 10	RESUMEN DE LOS TRASPLANTES RENALES REALIZADOS EN EL H. DE BELLVITGE HASTA 2001.....	150
Tabla 11	ESTADO DE LOS 1310 TRASPLANTES REALIZADOS.....	152
Tabla 12	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EXCLUIDOS.....	154
Tabla 13	DATOS DEMOGRAFICOS DE LOS PACIENTES	156
Tabla 14	DATOS DE LOS PACIENTES EMBOLIZADOS.....	159
Tabla 15	DATOS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTECTOMIA	163
Tabla 16	COMPARATIVA DE LOS DATOS DEL TRASPLANTE EN AMBOS SUBGRUPOS	164
Tabla 17	COMPARATIVA DE LA SUPERVIVENCIA DEL IMPLANTE EN AMBOS SUBGRUPOS	168
Tabla 18	CAUSAS DEL FRACASO DEL INJERTO	170
Tabla 19	CIFRAS DE CREATININA TRAS EL IMPLANTE	170
Tabla 20	TOTAL DE PACIENTES REGISTRADOS CADA MES.....	173
Tabla 21	MEDIANA DE PRA TRAS LA ABLACIÓN	174
Tabla 22	MEDIANAS MENSUALES DE PRA TRAS LA ABLACIÓN	175
Tabla 23	DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE RIESGO DEL PRA MÁXIMO TRAS LA ABLACIÓN DEL INJERTO	177
Tabla 24	RESULTADOS ANÁLISIS MULTIVARIABLE	178

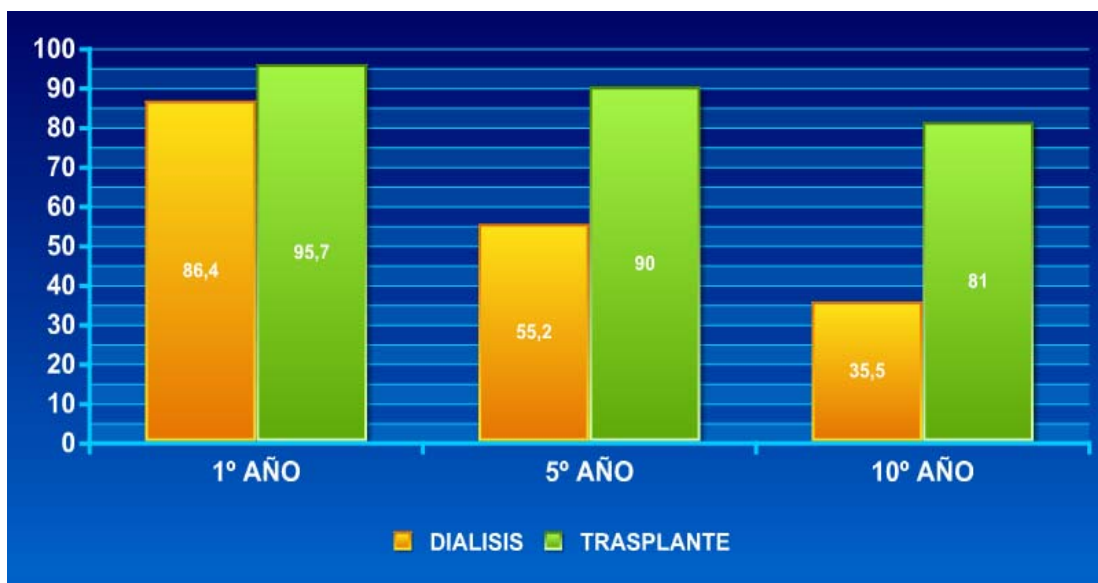
1.- INTRODUCCIÓN

El trasplante renal supone en la actualidad el único tratamiento curativo para la insuficiencia renal crónica. El éxito del trasplante renal proporciona el abandono de las terapias sustitutivas de diálisis y una considerable mejoría en la calidad y expectativa de vida de los pacientes. El mérito del primer trasplante renal exitoso corresponde a Merrill, Murray y colaboradores¹, cuando el 23 de diciembre de 1954 completaron el primer trasplante renal de la Historia entre dos hermanos gemelos genéticamente idénticos, consiguiendo una supervivencia significativa del injerto. En nuestro país este honor recae sobre los doctores José M^a. Gil-Vernet y Caralps, cuando completaron el primer trasplante renal el 23 de abril de 1965 en el Hospital Clínic de Barcelona, realizando ocho trasplantes renales más ese mismo año. También ese mismo año, unos meses más tarde, se completaron los primeros trasplantes en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

Por aquellas fechas poco se conocía todavía acerca del sistema inmunitario y de su control. En la intervención quirúrgica del trasplante renal se asumía un elevado riesgo de complicaciones graves e incluso de muerte, y los cuidados postoperatorios conllevaban enormes problemas. Gracias a los progresos logrados en las últimas décadas tanto en la técnica de extracción, preservación e implante del injerto, así como los conocimientos cada vez más amplios del sistema inmunitario, las modernas pautas inmunosupresoras, el buen control de la infección oportunista y el conocimiento y detección precoz del rechazo agudo se ha conseguido que, en la actualidad, el trasplante renal (ya sea de cadáver o de donante vivo) sea un procedimiento médico-quirúrgico absolutamente estandarizado y que la supervivencia tanto del injerto renal como del receptor hayan ido progresivamente en franco aumento.

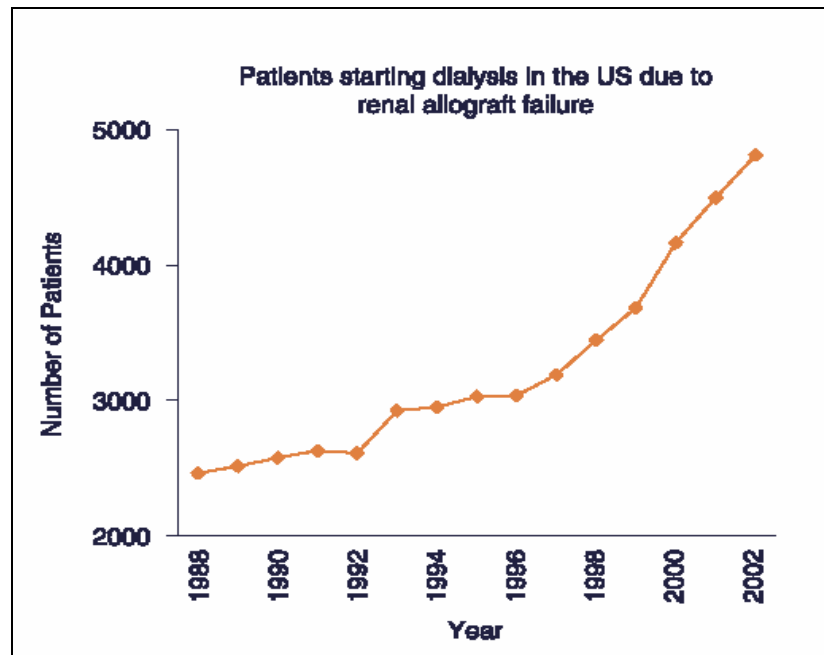
Estos cambios han favorecido que cada vez más personas que padecen insuficiencia renal crónica terminal se puedan incluir en listas de espera de trasplante renal y puedan beneficiarse de la opción de ser receptores de un injerto renal, ya sea de donante vivo o de cadáver, y así poder abandonar la dependencia que supone estar ligado a un programa de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal domiciliaria). El tratamiento renal sustitutivo conlleva un significativo índice de morbilidad y una mortalidad que va del 13.6% durante el primer año hasta el 65% de mortalidad acumulada a los 10 años², mayor que el 4.3% al primer año o el 19% a los 10 años que observamos en los pacientes que han sido receptores de un injerto renal. La pobre supervivencia constatada de los pacientes en diálisis es aún peor si miramos únicamente a los pacientes diabéticos que están en diálisis. Estos datos desfavorables inducen a incluir a los pacientes diabéticos en lista de espera de forma precoz, aumentando las listas, para poder mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes con peor pronóstico.

Como se puede apreciar en la gráfica número 1, en la siguiente página, según los datos aportados por la *Organització Catalana de Trasplantaments*², la diferencia de supervivencia es muy significativa entre las personas que siguen en diálisis en comparación con las que se han sometido a trasplante renal. Estas diferencias se hacen más acusadas conforme se incrementan los años de diálisis, puesto que el mantenimiento del tratamiento dialítico supone un serio problema por el elevado número de complicaciones cardiovasculares y neurológicas que provoca.



Gráfica 1: Comparativa de la supervivencia de los pacientes a 1, 5 y 10 años tras el trasplante renal o la entrada en diálisis. Datos de la OCATT².

Pero a pesar de todos estos avances mencionados, no podemos obviar que el trasplante renal también está sujeto a unas complicaciones tanto médicas como quirúrgicas, por suerte cada vez presentes en menor proporción y gravedad. En el trasplante renal la pérdida del injerto, ya sea precoz o tardía, constituye una realidad que aún no se ha podido erradicar dentro del ámbito de esta cirugía. Así, casi un 15% de los injertos se pierden durante el primer año, mientras que a los 10 años únicamente el 50% de los injertos son funcionantes². En 1995 los pacientes que volvían a diálisis después de un fracaso de un trasplante renal representaban el 10% de los ingresos anuales en los programas de diálisis de Canadá³. Por su parte, en el año 2002 en los EEUU esta cifra era menor, alrededor del 4%⁴, pero representaba un incremento de más del doble que en 1988, como se puede ver en la gráfica 2.



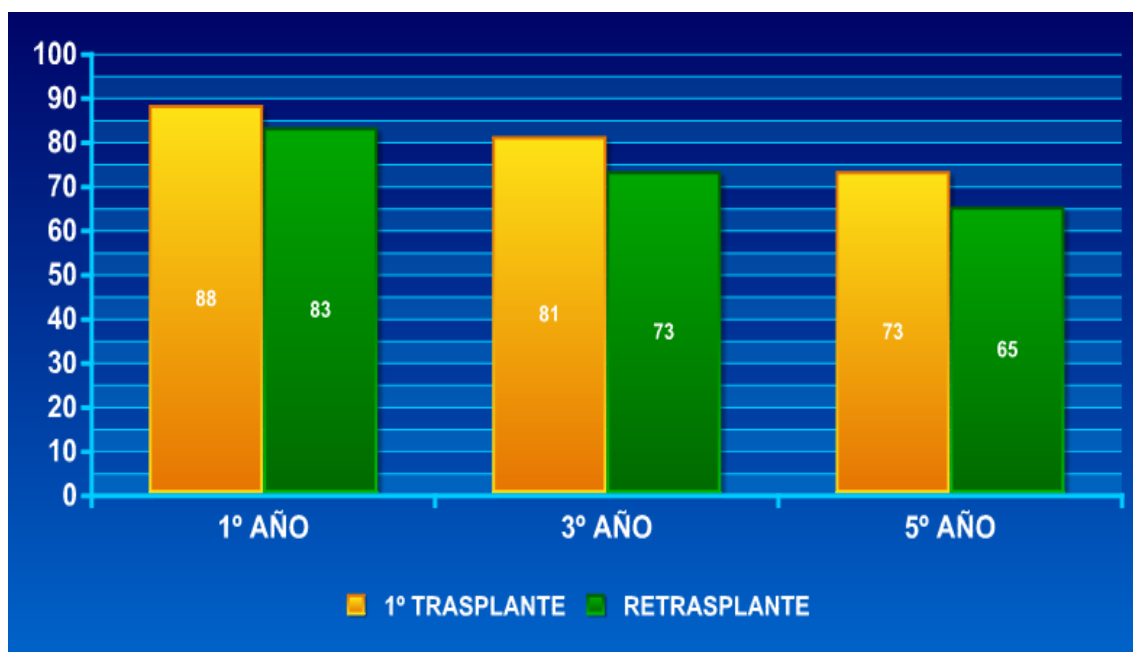
Gráfica 2: Se observa el incremento de las reentradas en programa de diálisis tras fracaso del injerto renal desde 1988 hasta 2002 en EEUU. Obtenida de Langone AJ, Chuang P. *Semin Dial.* 2005; 18(3):185-187⁴

Una vez llega el momento en que el injerto renal ha fracasado de forma definitiva, el paciente debe retornar nuevamente al tratamiento sustitutivo de la diálisis. La decisión de incluir nuevamente al paciente en lista de espera para segundo trasplante debe ser tomada con precaución por parte de sus médicos responsables. Se deben valorar cuidadosamente el estado clínico del paciente y las causas que provocaron la pérdida del primer injerto, teniendo en cuenta que se trata ya de un paciente de más riesgo.

Con el paso de los años se han ido acumulando progresivamente pacientes en las listas de espera de muchos Centros, aguardando para recibir un nuevo trasplante renal. El retrasplante, que hace años era poco frecuente o muy esporádico, actualmente se contabiliza alrededor del 38,1% en la lista de espera para injertos renales del Hospital de

Bellvitge (año 2005). Este aumento es debido a que se están eliminando restricciones para poder incluir en lista de espera pacientes para trasplante que años atrás se rechazaban por elevada morbilidad, y también al aumento de la supervivencia de los pacientes en diálisis.

Aunque la supervivencia del paciente que es trasplantado es comparable a la supervivencia del que recibe un primer injerto, no ocurre lo mismo con la supervivencia del injerto, cuya esperanza de funcionamiento es sustancialmente menor que la del trasplante de un primer injerto, con un riesgo relativo de 1.45², tal y como se muestra en la gráfica 3.



Gráfica 3: Porcentaje de supervivencia del injerto en primeros trasplantes y trasplantes. Datos de la OCATT²

Debido a la menor esperanza de vida de los segundos injertos renales debemos hacer hincapié en mejorar los recursos para que los pacientes en lista de espera de retrasplante reciban los injertos en las mejores condiciones físicas e inmunológicas posibles y así poder acercar las curvas de supervivencia de ambos grupos; primeros y segundos trasplantes, y llegar a conseguir supervivencias similares. Si los resultados de los segundos trasplantes son significativamente peores que los de los primeros, la posibilidad de éxito en terceros o cuartos trasplantes será cada vez menor y esto nos limitará las indicaciones de inclusión en lista de espera en estos casos, hoy en día casi excepcionales, pero en un futuro más frecuentes.

Es relativamente sencillo y frecuente aceptar a un paciente para recibir un segundo injerto renal después de la pérdida del primer injerto, pero es mucho más complejo incluirlo en lista de espera si va a ser receptor de un tercero o cuarto implante. En este momento es en el que se tienen que perfilar muy bien tanto las condiciones quirúrgicas del implante (valorar la reutilización de una fosa iliaca, o por el contrario hacer un trasplante ortotópico) como las condiciones inmunológicas del receptor; se debe evitar repetir incompatibilidades con los donantes previos, así como introducir terapias inmunosupresoras específicas y más agresivas.

2.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.1.- DONACIÓN DE ÓRGANOS

Según los datos recogidos por la OCATT (*Organització Catalana de Trasplantaments*) anualmente se trasplantan del riñón en Cataluña poco más de 400 personas en los 6 centros hospitalarios autorizados para tal efecto. Tras una época de estancamiento entre los años 1995 y 2002, en los últimos 2 años se aprecia una leve tendencia al alza en cuanto al número de trasplantes renales, provocado por diversos motivos que a continuación se analizarán.



GRÁFICA 4: Comparativa entre pacientes en lista de espera cada año y número de trasplantes renales realizados cada año en Catalunya. Datos obtenidos de la OCATT²

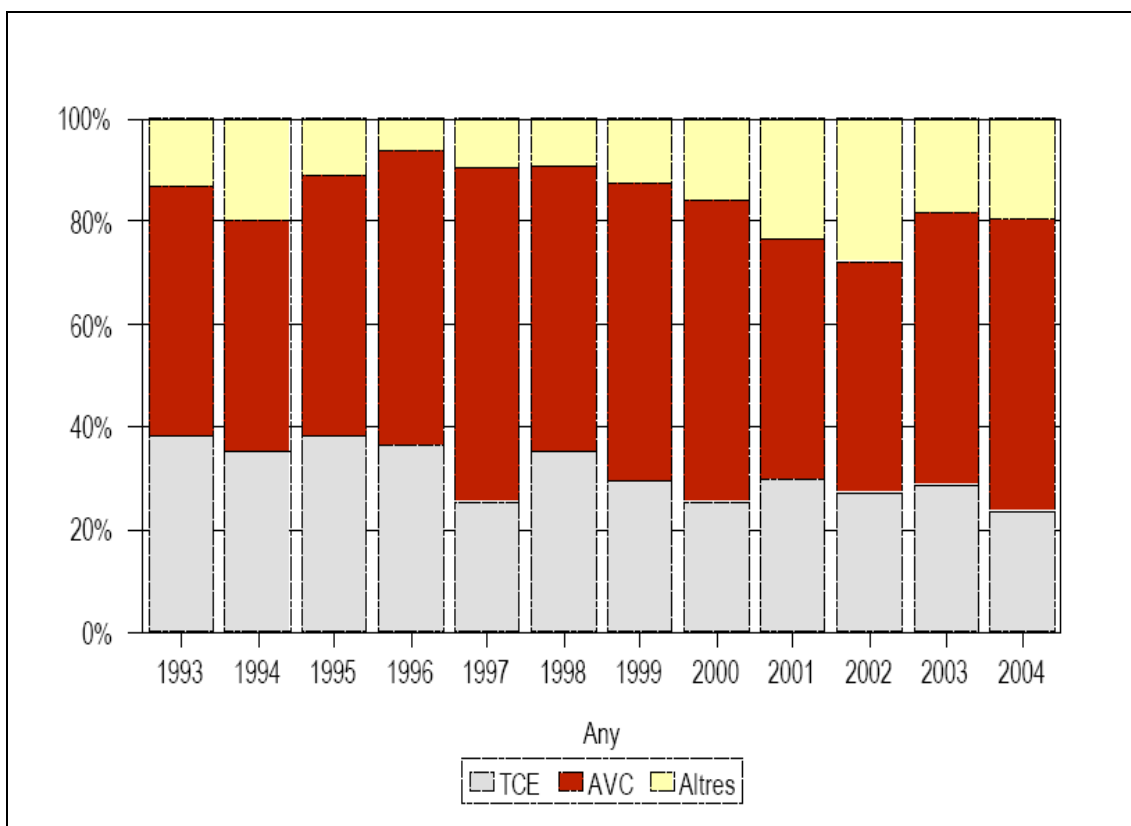
A finales de 2004 existían en Cataluña 919 personas que estaban en lista de espera para recibir un trasplante renal, estos pacientes están un tiempo variable en esta lista de espera dependiendo de la edad, grupo sanguíneo o urgencia. Si revisamos toda la lista de espera del hospital de Bellvitge, el tiempo medio en lista de espera es de 405+/-553

días. Las diferencias más sustanciales en el tiempo de permanencia en lista de espera dependen fundamentalmente del grupo sanguíneo; por ejemplo, los pacientes del grupo sanguíneo A permanecen de media en lista de espera para trasplante menos de un año, mientras que los de grupo B pueden llegar a más de dos años. En gráfico 4 se puede apreciar la comparación de los pacientes en lista de espera con el número de trasplantes renales realizados anualmente desde 1990 en toda Cataluña.

A pesar de que España, con la Comunidad Canaria y Cataluña a la cabeza, tiene una tasa de trasplante renal por millón de habitantes superior al resto de países de Europa y Norteamérica, las listas de espera están lentamente incrementándose. Los factores que provocan este fenómeno son, en primer lugar, el descenso de la mortalidad de los pacientes de diálisis que esperan para un trasplante y, en segundo término, el hecho de que cada vez se incluyen para trasplante personas con más patología asociada que pocos años atrás se hubieran desestimado, sin que aumente de forma pareja el número de trasplantes realizados. Gracias al esfuerzo de los grupos de Coordinación de Trasplantes que han conseguido la donación en muchos pacientes añosos con accidentes vasculares cerebrales y la reducción del porcentaje de negativas familiares, que este pasado año 2004 ha sido inferior al 20% en Cataluña, se está manteniendo de esta forma estable el número de donantes de órganos en nuestra comunidad.

El cambio en el tipo de donante cadáver que se ha evidenciado en los últimos años se puede ver representado en la siguiente gráfica. El donante de órganos óptimo; individuo joven previamente sano que ha fallecido por un traumatismo craneoencefálico puro está en descenso. Pero la aceptación de otros donantes clasificados como subóptimos y con

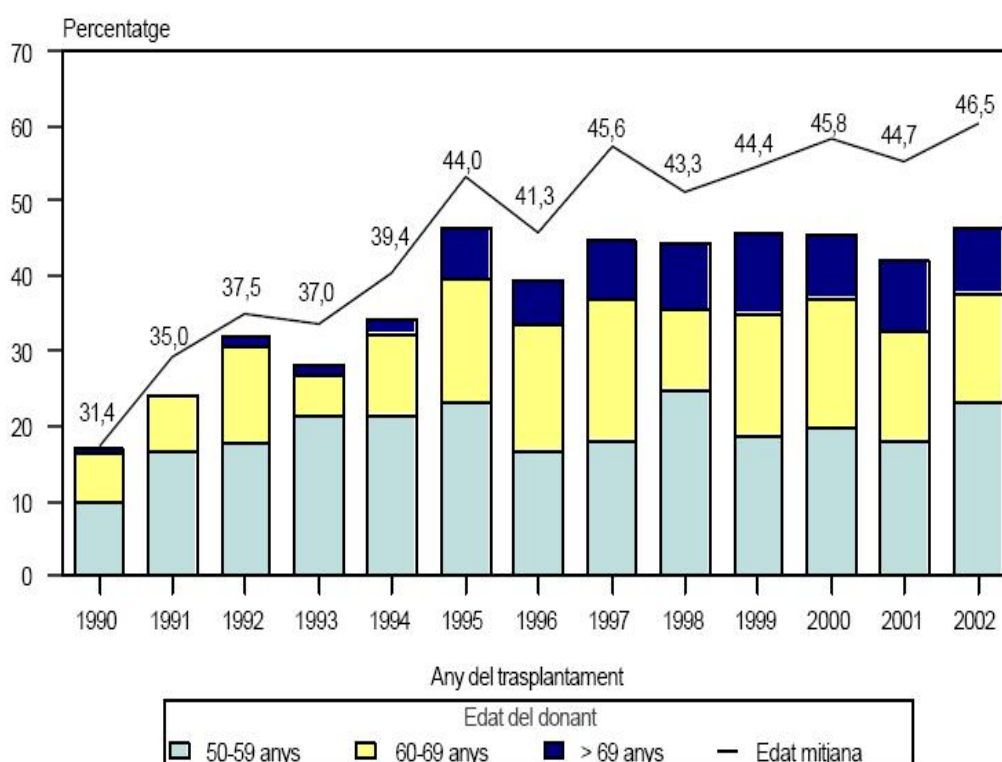
el descenso del número de rechazos familiares mantiene el número total de donantes estable. La gráfica 5 muestra la evolución de la distribución de patologías que ocasionaron éxitos del donante, vemos como el traumatismo craneoencefálico ha pasado de ser casi el 40% de las causas de fallecimiento de los donantes en 1993 a ser aproximadamente el 25% en el año 2004.



GRÁFICA 5: Evolución de las causas de muerte de los donantes de órganos en Cataluña. Datos obtenidos del boletín anual de la OCATT².

Del mismo modo que ha variado la causa que motivó el fallecimiento del donante, por el mismo motivo la edad media de éste también se ha visto sometida a variación. La edad media del donante de riñón ha sufrido un aumento que se ha mantenido en los últimos años, pasando de los 31 años de 1990 hasta los 46 del 2002, y prácticamente el

45% de los donantes tienen más de 50 años, este incremento de la edad del donante repercute tanto en la supervivencia del injerto como en la selección de un receptor adecuado. En los últimos años se están aceptado para donación de órganos pacientes en muerte encefálica de más de 70 años, hecho impensable pocos años atrás. La gráfica 6, obtenida de la OCATT, resume la distribución por edades de los donantes desde 1990.



GRÁFICA 6: Evolución de la edad media de los donantes renales y proporción de donantes mayores de 50 años.

Datos obtenidos del boletín anual de la OCATT².

Por otro lado, conviene comentar que, del mismo modo que ha habido un cambio en el tipo y características del donante, el tipo de receptor ha cambiado en los que respecta a su estado inmunológico: cada año se contabilizan más receptores de segundos

trasplantes y contamos con mayor número de hipersensibilizados. Según datos del año 2002 recogidos por la OCATT, en el periodo 2000-2002, un 16% de los trasplantes realizados fueron retrasplantes, cifra mayor que el 10.8% de retrasplantes del periodo 1984-89².

Se debe mencionar, por ejemplo, que en el Hospital de Bellvitge actualmente el 38% de los pacientes en lista esperan un retrasplante. La proporción de pacientes etiquetados de hipersensibilizados del total de la lista de espera del Hospital de Bellvitge es del 15%, de ellos más de tres cuartas partes son pacientes retrasplantados, y el resto primeros trasplantes.

Estos datos coinciden con los mostrados anteriormente y se debe destacar que, a medida que aumenta la actividad trasplantadora de un Centro o de un país, más trasplantes se llevan a cabo en pacientes con previos injertos fracasados, y también existe mayor número de pacientes con injertos fracasados en diálisis.

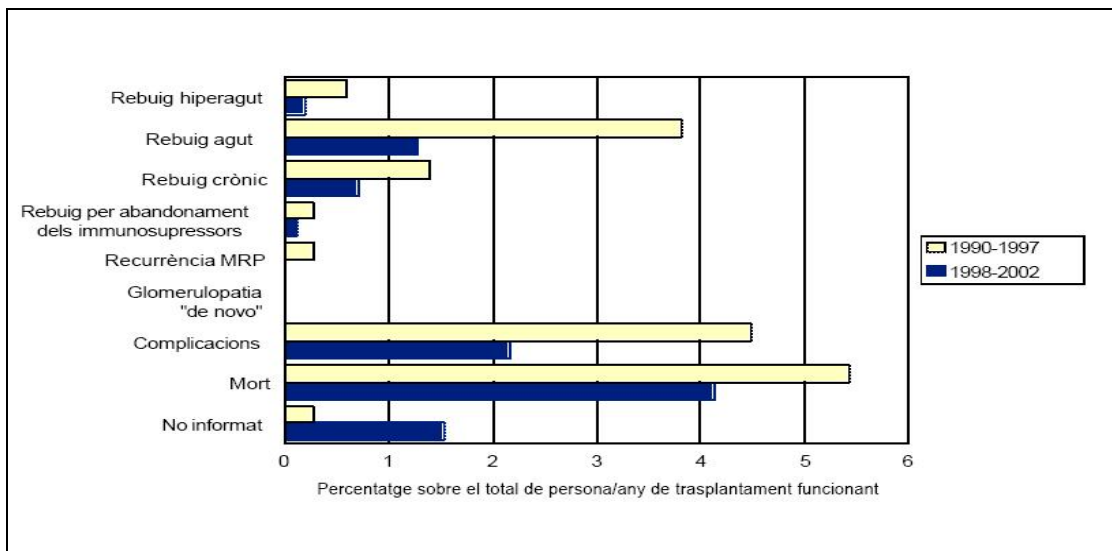
2.2.- FRACASO DEL INJERTO RENAL

El fracaso de un injerto renal, aun cuando ocurra de forma precoz o tardía, puede originarse por múltiples causas y ocasiona no pocos inconvenientes en el paciente que lo sufre que repercuten directamente en su calidad de vida: amén de los trastornos de la esfera psicológica que puede comportar el fracaso del trasplante, el individuo debe retornar a los tratamientos sustitutivos de diálisis, lo que genera de nuevo dependencia y empeoramiento de la calidad de vida. Pero se sabe también que la pérdida del injerto en si misma puede dar lugar otras patologías que, en ocasiones, llegan a ser más graves que la propia enfermedad que generó la insuficiencia renal terminal y pueden, incluso, poner en peligro la vida del enfermo; sepsis graves, trombosis del eje ilíaco, reintervenciones, etc... Por último, el fracaso definitivo de un injerto renal hará que nos hallemos ante un paciente que previamente ha sido portador de un injerto que estará en condiciones más o menos óptimas para volver a ser trasplantado con posterioridad, y que deberá realizarse con los mínimos riesgos para su integridad y manteniendo las mejores expectativas para el futuro injerto.

Aunque las causas que pueden provocar el fracaso de un injerto renal son de etiología muy variada, se pueden separar fundamentalmente aquellas derivadas del reconocimiento inmunológico receptor-injerto de las no derivadas del sistema inmune, como serían las complicaciones quirúrgicas, la muerte del paciente con injerto funcionante, nefropatías aparecidas tras el trasplante y otras causas. A continuación explicamos resumidamente los dos grandes grupos de causas de pérdida definitiva del injerto renal.

2.2.1.- FRACASO DEL INJERTO POR CAUSAS INMUNES

Dentro de las causas inmunológicas del fracaso del injerto renal encontramos los diferentes tipos de rechazo al injerto. Hemos asistido en los últimos años a un cambio progresivo en el tipo de rechazo más prevalente. A finales de los 80 y principios de los 90 predominaban los episodios de rechazo agudo como causa de pérdida de función definitiva del injerto durante el primer año, tal y como se muestra en la gráfica 7. Por otra parte, el rechazo hiperagudo constituía también una proporción significativa del total de pérdidas del injerto durante el primer año. También merece la pena destacar el descenso de las complicaciones quirúrgicas y de la muerte como causas directas de la pérdida del injerto². En la última década las diferentes modalidades de rechazo crónico constituyen el principal motivo de pérdida del injerto, mientras que el rechazo hiperagudo es excepcional y las complicaciones quirúrgicas son, cada vez, menores.



GRÁFICA 7: Causas de pérdida del injerto durante el primer año en dos periodos de tiempo diferentes. Datos obtenidos de la OCATT²

En la actualidad, gracias a las técnicas de “*crossmatch*” y a la identificación de anticuerpos preformados específicos se ha disminuido la aparición de rechazos hiperagudos hasta prácticamente ser esporádicos. Con el desarrollo de los tratamientos farmacológicos para el control del rechazo agudo (bolus de corticoides, OKT3, ATG), las nuevas terapias inmunosupresoras (anti CD25, Rapamicina, Zenapax...) y merced al diagnóstico precoz con las biopsias renales protocolizadas, los fracasos agudos, aunque aún constituyen la modalidad de rechazo más frecuente, pueden ser mejor controlados a medio plazo, evitando que esta sea la causa de la pérdida precoz del injerto, pero aún así siguen ejerciendo un efecto nocivo en su supervivencia a largo plazo del injerto⁵. Todos estos cambios han generado que en la actualidad la principal causa inmunológica de pérdida definitiva del injerto renal pasado el primer año sea el rechazo crónico⁶, proceso que se considera equivalente a la *nefropatía crónica del trasplante*, cuya prevención, diagnóstico precoz y tratamiento son los retos para conseguir, hoy en día, mejorías en la supervivencia de los pacientes trasplantados.

2.2.2.- FRACASO DEL INJERTO POR CAUSAS NO INMUNES

Los motivos no relacionados con la interacción injerto-receptor que pueden ocasionar la pérdida del injerto son variados; por un lado aparecen los derivados de la propia cirugía del trasplante, mientras que por otro lado los procesos no inmunológicos que atacan al injerto. Las complicaciones de la cirugía del implante son predominantemente de tipo vascular y se presentan en las primeras horas en el caso de las trombosis y fallos de sutura, y más tardíamente en las estenosis de arteria renal o patología ureteral (estenosis, isquemias, fístulas...).

Otras causas frecuentes que ocasionan la pérdida del injerto y no relacionadas con la cirugía son la nefrotoxicidad provocada por fármacos, la recurrencia de la nefropatía de base o la aparición de nuevas nefropatías en el injerto. Los problemas locales como linfocelos, urinomas o infecciones del lecho quirúrgico raramente provocan la pérdida del injerto, pero no deben obviarse. Las neoplasias hematológicas favorecidas por el tratamiento inmunosupresor, así como los tumores en el injerto son raros como causa de fracaso del injerto, pero al aparecer se debe retirar la inmunosupresión de inmediato, provocando la pérdida del injerto por rechazo. Cabe mencionar que problemas de tipo sistémico como la hipertensión, la diabetes u otras enfermedades sistémicas repercuten desfavorablemente en el pronóstico a medio plazo del injerto y en algunos casos pueden acelerar la pérdida del injerto.

Por último cabe destacar que, con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y el soporte vital anestésico, el desarrollo de los tratamientos inmunosupresores y el aumento de la expectativa de vida, se incluyen en listas de trasplantes cada vez mayor número de pacientes considerados complejos, éstos son los portadores de prótesis vasculares, los pacientes con derivaciones urinarias, pacientes con déficit mental, de edad avanzada, etc, cuya probabilidad de pérdida del injerto es aún mayor que en el resto y las complicaciones acostumbran a ser de mayor entidad. En términos generales, este subgrupo de pacientes de alto riesgo tiene peor supervivencia del injerto renal que la población general.

3.- FUNDAMENTOS

3.1.- INMUNOLOGIA Y TRASPLANTE

3.1.1.- EL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario de los seres vivos tiene como labor principal la defensa del organismo contra agentes externos e internos que no son reconocidos como propios y que podrían ser nocivos. Esta función defensiva la materializa mediante un complejo mecanismo a nivel molecular que se centra en el reconocimiento de los agentes exógenos como extraños y su posterior destrucción mediante mecanismos celulares o humorales. El sistema inmunitario ejerce también otras influencias fundamentales en el organismo, pues es responsable del control de la aparición de enfermedades autoinmunes y de la destrucción de clones de células neoplásicas que puedan generarse en nuestro organismo. En resumen, el organismo está preparado para reconocer a las células no propias o extrañas e iniciar así mecanismos de destrucción de las mismas para procurarse autodefensa.

Obviamente, en el caso que nos ocupa del trasplante de órganos, al implantar un órgano genéticamente no idéntico en un organismo, el sistema inmunitario del receptor detecta a dicho órgano como no propio y actúa como si se tratara de un elemento externo al que debe destruir. El conocimiento del funcionalismo del sistema inmune y su regulación son puntos clave para el manejo de los distintos medicamentos inmunosupresores en el trasplante, que ejercen su efecto tanto de las células efectoras como en las moléculas

que producen. Los fármacos inmunosupresores tienen el cometido de permitir cierta tolerancia del órgano exógeno (el aloinjerto) en el organismo, pero del mismo modo deben garantizar una mínima defensa contra las infecciones, ya que la inmunosupresión excesiva o indiscriminada provocaría la aparición de infecciones oportunistas en el receptor. Conseguir este equilibrio entre tolerancia y control de la infección oportunista es fundamental para la supervivencia del injerto y del paciente. En la actualidad, las pautas de tratamiento habituales están formadas por la conjunción de un fármaco inhibidor de las purinas junto con un anticalcineurínico y corticoides a dosis bajas. Con ello se favorece un clima de inmunotolerancia frente al aloinjerto y se preserva, al máximo de lo posible, al receptor de las infecciones oportunistas. De todas formas, en casos particulares se podrían añadir otros tipos de inmunosupresores más selectivos como los inhibidores de la M-TOR o anticuerpos monoclonales según sea el caso. El tratamiento para evitar el rechazo se debe complementar, al menos durante los primeros días tras el implante, con dosis profilácticas de antibióticos contra algunas de las infecciones oportunistas más frecuentes: pneumocistis carinii, candidas, citomegalovirus, etcétera.

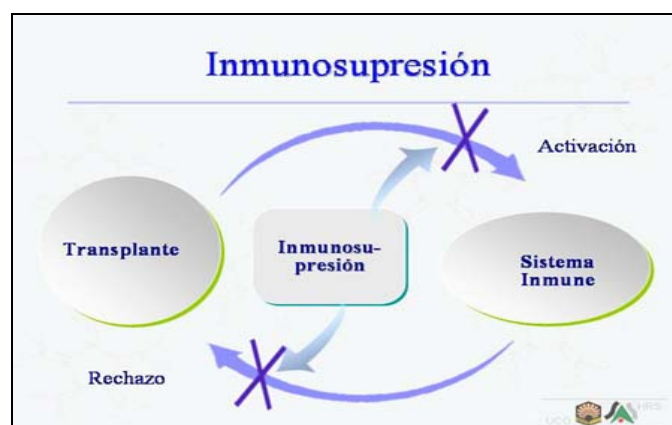


FIGURA 1: Efecto de la inmunosupresión en el bloqueo de la respuesta del sistema inmune al trasplante.

Tomado de "Guía de Inmunología Práctica. Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba"

Cabe mencionar que en las épocas iniciales del trasplante de órganos, la irradiación corporal total fue también usada como mecanismo para provocar inmunosupresión y tolerancia⁷, pero su carácter irreversible y los efectos colaterales de la irradiación elevada desaconsejaron este proceder desde que se desarrollaron los fármacos inmunosupresores.

Dentro del sistema inmunológico del ser humano se pueden distinguir dos componentes principales: el sistema inmunológico específico y el inespecífico, brevemente pasaremos a resumir las características principales de cada uno de ellos así como la fisiología y mecanismos de acción.

3.1.1.1.- SISTEMA INMUNITARIO INESPECÍFICO

Los principales componentes en el sistema inmunitario inespecífico son celulares: macrófagos, polimorfonucleares, eosinófilos, plaquetas, etc., pero consta también de elementos no celulares como las siguientes moléculas: lisozima, fibrina y otras proteínas y glicoproteínas responsables de lo que llamamos respuesta inflamatoria. Este sistema inespecífico es el más primitivo de los dos y proporciona la primera barrera propiamente inmunológica que opone el organismo a los patógenos externos. Se le llama inespecífico porque no hace selección de las diferentes estructuras que atacan el cuerpo, simplemente las identifica como extrañas, pero el mecanismo de defensa no varía en función del agente agresor. El mecanismo utilizado para eliminar las sustancias antigénicas se lleva a cabo mediante la fagocitosis de dichas sustancias, elaborar una

respuesta inflamatoria y, por último, tiene el cometido de presentar este agente agresor, o sus antígenos, a los elementos del sistema inmune específico para que posteriormente se inicie la respuesta inmune específica.

3.1.1.2.- SISTEMA INMUNITARIO ESPECÍFICO

Por otro lado, el organismo dispone de un sistema inmunológico específico, así llamado porque, a diferencia del anterior, reconoce una parte del elemento externo -el antígeno- y elabora una defensa selectiva y específica contra este antígeno, respuesta que no será efectiva contra otros antígenos. Además de la especificidad, es remarcable la memoria antigénica de este sistema, de manera que a partir de un primer contacto con el antígeno, los sucesivos contactos con el mismo antígeno generan respuestas mucho más rápidas y de mayor intensidad en contra de este antígeno. El sistema específico está básicamente formado por linfocitos y las sustancias moleculares que éstos elaboran: linfoquinas y anticuerpos.

Aunque no es cometido de este trabajo revisar de forma pormenorizada los diferentes tipos de células implicadas en la reacción inmunitaria, haremos un sucinto repaso. Los linfocitos se dividen en dos subtipos principales, las células T (subdivididas a su vez en células T *helper*, T *supresoras* y T *citotóxicas*) y las células B. Cada una de estas células tiene un papel determinado en la respuesta inmunológica y el equilibrio de las mismas es fundamental para la economía de sistema. Las diferentes clases de linfocitos pueden diferenciarse entre sí por exponer en su membrana celular unas moléculas que le

son características e identificadoras, son las llamadas “*Cluster Differentiation*” o simplemente CD. La detección en sangre de los diferentes títulos de células según la concentración de estos CD nos informará de si existe equilibrio entre las diferentes subpoblaciones de linfocitos o si, por el contrario, existe predominio de una de ellas sobre las otras, lo que provocaría mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas o rechazo del injerto según sean unas u otras las que prevalezcan.

La respuesta específica de este sistema inmunológico la proporcionan los linfocitos T citotóxicos y los anticuerpos o inmunoglobulinas. Los anticuerpos son moléculas con cuatro cadenas de proteínas elaboradas por las células B; la respuesta de las inmunoglobulinas es específica porque existe una diferente para cada antígeno que es reconocido como exógeno. Las inmunoglobulinas están formadas por tres zonas: una zona invariable, una zona variable y una hipervariable, estas dos últimas son las que reconocen específicamente a cada antígeno. Asimismo, la parte variable de los anticuerpos, al situarse en la membrana celular de los linfocitos T, actúa también como receptor de los aloantígenos. Existirán, por tanto, tantos tipos de anticuerpos como antígenos existan en la naturaleza que sean reconocidos por el sistema inmunitario. Los anticuerpos forman parte de la llamada inmunidad humoral, que provoca la lisis celular con la colaboración de los factores del complemento. La citotoxicidad que llevan a cabo los linfocitos T y otras células menos numerosas constituye la inmunidad celular. Estos dos mecanismos inmunitarios pueden actuar de forma independiente o pueden ser complementarios para llevar a cabo su función, la destrucción de las células que son extrañas.

Los anticuerpos contra determinados antígenos humanos no propios se pueden detectar en el torrente sanguíneo de las personas mediante unos determinados análisis sanguíneos. Ello permite identificar, antes del trasplante, la proporción de anticuerpos reactivos frente a un conjunto determinado de antígenos y si el futuro receptor es portador de anticuerpos específicos contra antígenos del donante.

3.1.2.- INMUNIZACIÓN

La inmunización se inicia en el momento en el que una o más sustancias reconocidas como extrañas (antígenos) se ponen en contacto con las células componentes del sistema inmunitario. Los diferentes tipos de aloinjertos entran dentro de la definición de “sustancia no propia” al contener una cantidad de antígenos que se reconocen como extraños. Al tratarse de sustancias exógenas diferenciadas genéticamente del receptor, son reconocidas por el sistema inmunitario de éste como extrañas y se inician los mecanismos de destrucción. El sistema inespecífico se encarga en primer lugar de la fagocitosis del agente agresor, generando también (en mayor o menor grado) una respuesta inflamatoria y presentando este agente al sistema específico. Posteriormente, mediante receptores específicos de membrana lo reconocerá y se iniciará en las células B la producción de inmunoglobulinas (o anticuerpos) para lograr la destrucción de agente exógeno con o sin ayuda de complemento. También será presentado el antígeno a las células T, que reconocen a las células presentadoras del antígeno gracias a unas moléculas especiales de membrana (ver figura 2).

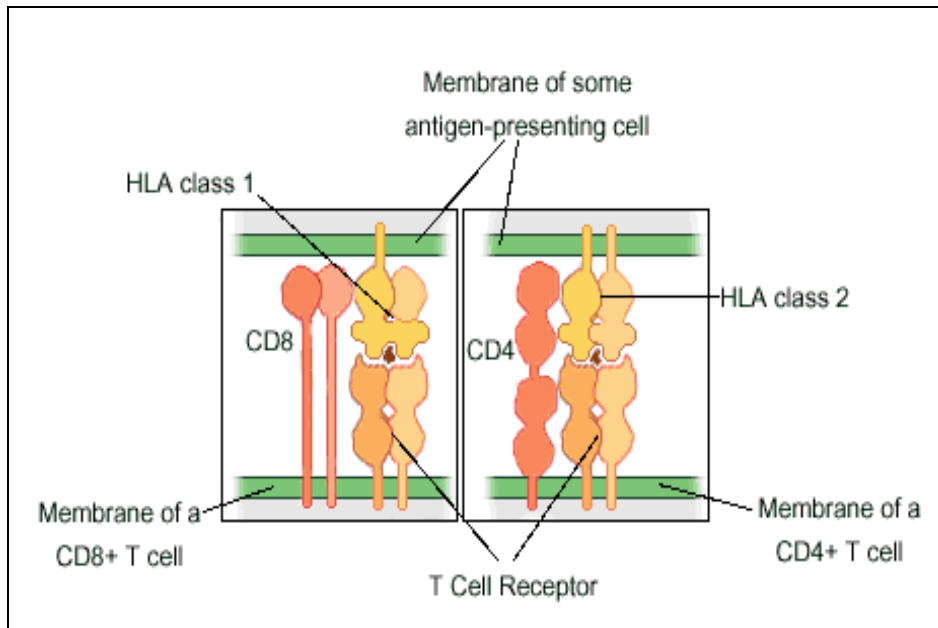


FIGURA 2: Representación de las moléculas involucradas en el reconocimiento del antígeno por la célula presentadora. Imagen tomada de Medline Plus Medical Encyclopedia ®.

Después del primer contacto entre un antígeno con un receptor, éste último está inmunizado o, mejor dicho sensibilizado, es decir, ha generado defensas selectivas y específicas contra el antígeno: células T específicas y anticuerpos. De forma que, gracias a la memoria antigénica, en las sucesivas veces que se ponga en contacto con determinados antígenos la respuesta del receptor será más rápida y efectiva. Esta respuesta inmune puede ser efectiva de diferentes formas como veremos más adelante, pero existen también elementos reguladores de la misma como los linfocitos T helper y T supresores, cuya importancia es capital en el mecanismo de tolerancia al injerto. La intensidad de la respuesta antigénica depende tanto del huésped como del propio antígeno, ya que no todos los antígenos a los que nos exponemos generan en el organismo la misma respuesta antigénica, y dicha respuesta puede ser también diferente en cada persona.

El sistema inmunitario se rige por unos complejos e intrincados mecanismos de autorregulación buscando un equilibrio entre los diferentes tipos de células T: Helper, citotóxicas y supresoras. Por lo explicado anteriormente se deduce que el sistema inmunitario tiene crucial importancia en la defensa contra patógenos exógenos, inmunizándonos contra la gran mayoría de enfermedades infecciosas. Pero el sistema inmunitario, cuando no se autorregula correctamente, es también el responsable de enfermedades autoinmunes que se presentan en algunas personas. Del mismo modo al implantar un órgano inmunológicamente no idéntico en un individuo, se genera una respuesta inmunológica contra el injerto implantado, del que se reconocen antígenos o elementos no propios, generando una serie de respuestas llamadas en conjunto “rechazo al injerto”; que puede incluso desembocar en la pérdida completa y definitiva de su funcionalismo. Poder regular la respuesta inmunitaria del individuo es la función del tratamiento inmunosupresor para evitar este rechazo. Este hecho tiene una moderada importancia en el primer trasplante, pero es vital en el retrasplante, donde ya ha existido una inmunización o sensibilización previa y la respuesta que da el receptor puede ser mayor y más rápida.

3.1.3.- EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Todas las células de nuestro cuerpo, a excepción de los hematíes maduros, expresan en cantidad variable en su membrana celular unas glicoproteínas que son específicas para cada individuo. Estas moléculas, que tienen una elevada capacidad antigénica, se describieron por primera vez en los leucocitos humanos allá por el año 1958 por Dausset⁸, de ahí que se les llamara "*human leukocyte antigens*" o HLA, el conjunto de

los cuales forma parte de los antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC: *Major Hystocompatibility Complex* en inglés). Las glicoproteínas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad o MHC en el ser humano están codificadas por un grupo de aproximadamente 180 genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6, un reducido segmento cromosómico que contiene menos de una milésima parte del genoma humano⁹, este complejo reúne los antígenos HLA así como otras muchas glicoproteínas relacionadas con el sistema inmunitario. Se han descrito tres grupos de genes repartidos en tres regiones diferenciadas del cromosoma 6, que se denominan clase I, II y III. En la figura 3 se esquematiza la distribución de las moléculas que componen en Sistema Mayor de Histocompatibilidad.

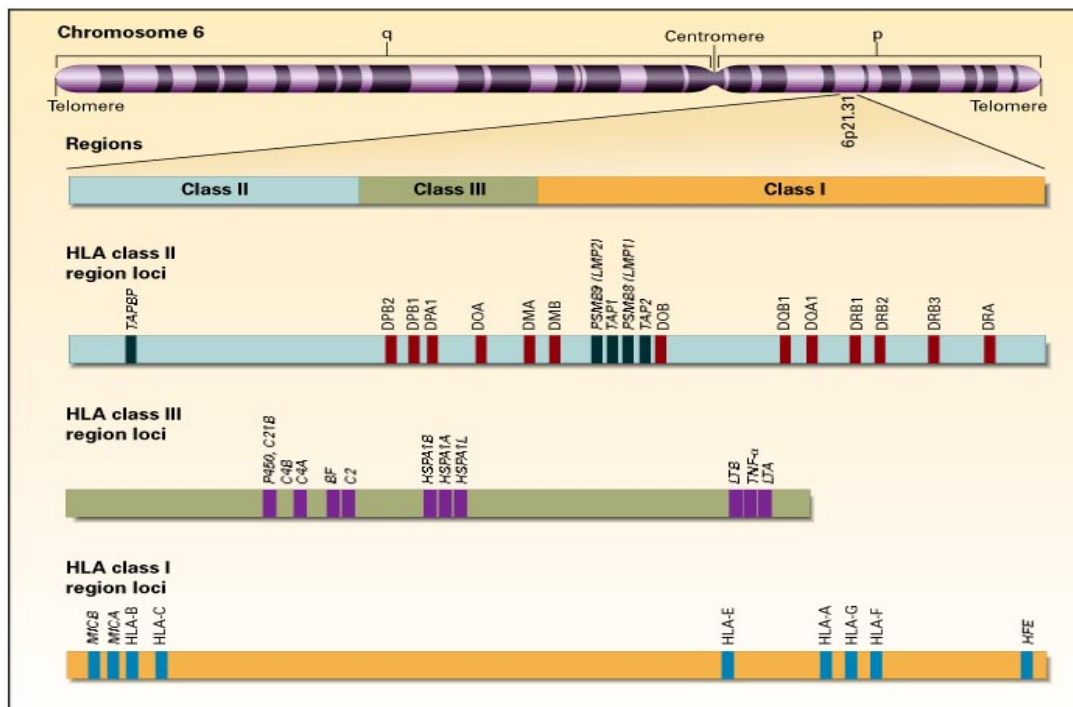


FIGURA 3: Disposición de los genes del sistema mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6. Imagen tomada de Medline Plus Medical Encyclopedia ®.

El grupo de **clase I** esta formado por un conjunto de genes que codifican las proteínas correspondientes a los subtipos HLA A, B, C, E, F y G. Estos se subdividen en el subgrupo Ia (A y B) y el subgrupo Ib (E, F y G). Las proteínas del HLA C quedarían en un grupo perteneciente a ambas categorías. Las proteínas codificadas por el subgrupo Ia, es decir, los HLA A y B, están expresadas en la mayoría de células del organismo y tienen una amplia variabilidad alélica (unas 28 para el A y unas 59 para el B), lo que les confiere una importancia capital en el reconocimiento alogénico del trasplante. Esta característica de variabilidad no la poseen las proteínas del subgrupo Ib, por lo que su importancia como agentes diferenciadores entre individuos de la misma especie tiene menos relevancia.

Los genes del HLA **clase II** se agrupan en la denominación de HLA D y de este se distinguen 5 familias: HLA DR, DQ, DM, DO y DP. Aparte de éstas, en los genes del grupo II también se codifican otras proteínas que están involucradas en la presentación del antígeno y no están presentes en la membrana celular: LMP2, LMP7, TAP-1 y TAP-2. Las proteínas HLA DM tampoco se expresan en la membrana celular y no juegan ningún papel conocido en el reconocimiento celular. Las familias DR, DP y DQ sí se expresan en la membrana celular, pero de estas, la que mayor variabilidad presenta es la familia DR, que es la proteína de membrana más importante en el reconocimiento alogénico después de las que forman el sistema ABO. La expresión de estas proteínas de clase II del sistema HLA esta restringido únicamente a las células del sistema inmunitario y del sistema retículo-endotelial; en el riñón las expresan las células endoteliales, las células dendríticas y algunas células mesangiales.

Y por último, los genes que codifican moléculas del **grupo III** no expresan moléculas del sistema HLA, aunque sí lo hacen otras moléculas relacionadas directamente con la respuesta inmune: proteínas del complemento (C4A, C4N, C2, Bf), el citocromo P450 y el Factor de Necrosis Tumoral o TNF (*tumoral necrosis factor*) entre otros.

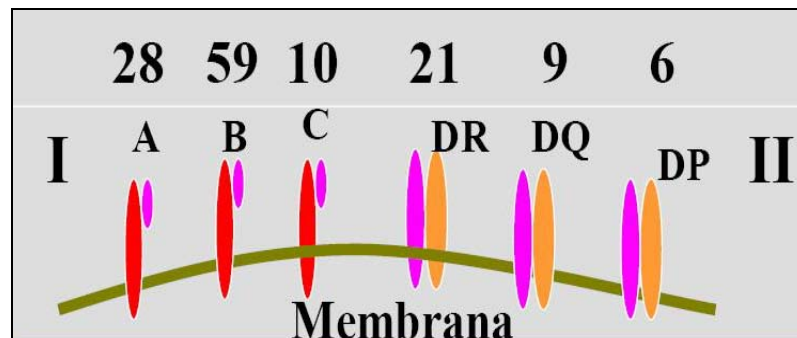


FIGURA 4: Moléculas HLA clase I y II expresadas en la membrana celular de las células.

Arriba el número aproximado descrito para cada tipo de ellas.

Todas estas moléculas vienen codificadas por genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 y se transfieren con herencia codominante, es decir, cada hijo expresará de igual manera uno de los alelos del padre y uno de los dos de la madre. El gran polimorfismo existente de algunos de estos genes hace que existan más de 300 millones de combinaciones posibles de alelos, lo que hace prácticamente imposible que dos personas no emparentadas presenten el mismo HLA. En la aplicación al campo del trasplante renal, la capacidad de poder determinar los antígenos HLA de donante y receptor antes del implante permite la posibilidad de escoger el receptor más idóneo para un donante en particular⁶⁷.

A modo de resumen se representan en la siguiente tabla (tabla n°1) las principales proteínas correspondientes a cada uno de los tres grupos que componen el Sistema Mayor de Histocompatibilidad, ya sean antígenos de membrana, fundamentales en la identificación antígeno anticuerpo u otras moléculas que intervienen en el proceso de la reacción inmunitaria.

	MOLÉCULAS DE MEMBRANA	OTRAS MOLÉCULAS
MHC CLASE I	Grupo Ia: HLA A, B y C Grupo Ib: HLA C, E, F y G	
MHC CLASE II	HLA DR, DQ, DM, DO y DP.	LMP2, LMP7, TAP-1 y TAP-2.
MHC CLASE III		C4A, C4N, C2, Bf Citocromo P450 y TNF

TABLA 1: Sistema Mayor de Histocompatibilidad: componentes.

En la tabla n°2, mostrada en la siguiente página se muestran, distribuidas por grupos, las principales especificaciones de los antígenos HLA conocidas e la actualidad.

HLA A	HLA B	HLA C	HLA DR	HLA DQ	HLA DP
A1	B5	Cw1	DR1	DQw1	DPw1
A2	B7	Cw2	DR2	DQw2	DPw2
A3	B8	Cw3	DR3	DQw3	DPw3
A9	B12	Cw4	DR4	DQw4	DPw4
A10	B13	Cw5	DR5	DQw5 (w1)	DPw5
A11	B14	Cw6	DRw6	DQw6 (w1)	DPw6
Aw19	B15	Cw7	DR7	DQw7 (w3)	
A23 (9)	B16	Cw8	DRw8	DQw8 (w3)	
A24 (9)	B17	Cw9 (W3)	DR9	DQw9 (w3)	
A25 (10)	B18	Cw10 (w3)	DRw10		
A26 (10)	B21	Cw11	DRw11 (5)		
A28 (w19)	Bw22		DRw12 (5)		
A29 (w19)	B27		DRw13 (w6)		
A30 (w19)	B35		DRw14 (w6)		
A31 (w19)	B37		DRw15 (2)		
A32 (w19)	B38 (16)		DRw16 (2)		
Aw33 (w19)	B39 (16)		DRw17 (3)		
Aw34 (10)	B40		DRw18 (3)		
Aw36	Bw41				
Aw43	Bw42		DRw52		
Aw66 (10)	B44 (12)				
Aw68 (28)	B45 (12)		DRw53		
Aw69 (28)	Bw46				
Aw74 (w19)	Bw47				
	Bw48				
	B49 (21)				
	Bw50 (21)				
	B51 (5)				
	Bw52 (5)				
	Bw53				
	Bw54 (w22)				
	Bw55 (w22)				
	Bw56 (w22)				
	Bw57 (17)				
	Bw58 (17)				
	Bw59				
	Bw60 (40)				
	Bw61 (40)				
	Bw62 (14)				
	Bw64 (14)				
	Bw65 (14)				
	Bw67				
	Bw70				
	Bw71 (W70)				
	Bw72 (W70)				
	Bw73				
	Bw75 (15)				
	Bw76 (15)				
	Bw77 (15)				
	Bw4				
	Bw6				

TABLA 2: Especificaciones HLA reconocidas (1989). Entre paréntesis las equivalencias. Adaptado de: "Bargman's: Nephrology"

3.1.4.- ANTIGENOS MENORES DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Existen, aparte de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, otras moléculas con capacidad de producir respuesta inmune frente a aloantígenos y que, en el caso de los trasplantes de órganos, podrían influir en la viabilidad del injerto a medio y largo plazo¹¹; estas moléculas se conocen con el nombre de antígenos menores de histocompatibilidad, y que se ha demostrado que pueden ser diana para el rechazo de trasplantes¹⁰. Los genes que codifican a estas proteínas no se encuentran agrupados, sino más dispersos por el genoma humano y la respuesta generada por las diferencias entre los antígenos menores de compatibilidad parecen ser más lentas y tardías, pero no por ello dejan de tener relevancia clínica. Aunque su papel real en la respuesta inmune de los trasplantes todavía es desconocida¹⁰, recientes estudios entre más de 3000 trasplantes renales entre gemelos HLA idénticos muestran que a largo plazo podrían ejercer un efecto nocivo, con empeoramiento de la supervivencia del injerto¹¹.

3.1.5.- ANTIGENOS DEL SISTEMA ABO

Fue el primer sistema de aloantígenos descrito, consta de una serie de antígenos que se presentan en la membrana de los hematíes y de otras muchas células. Fueron descubiertos a raíz de las primeras reacciones postransfusionales estudiadas. La incompatibilidad ABO, a diferencia de la incompatibilidad HLA, no genera una respuesta celular sino humoral, lo que también les diferencia de los antígenos menores de histocompatibilidad. Dado que los antígenos del sistema ABO se encuentran en la

membrana de los hematíes, la incompatibilidad ABO provocaría una lisis eritrocitaria masiva por efecto de las inmunoglobulinas creadas a raíz de anteriores contactos con los antígenos no propios. La distribución poblacional de cada fenotipo de este sistema y sus características viene reflejado en la siguiente tabla.

FENOTIPO	GENOTIPO	FRECUENCIA	ANTIGENOS	ANTICUERPOS
O	OO	42-50%	H	A, B (IgG, M)
A	AO/AA	38-45%	A (H)	B (IgM)
B	BO/BB	6-10%	B (H)	A (IgM)
AB	AB	2-5%	AB (H)	Ninguno
O Bombay	A/B/O	<1%	-	A, B, H (IgM)

TABLA 3: Sistema del grupo sanguíneo ABO.

La implicación del sistema ABO en el trasplante de órganos es tal, que de existir incompatibilidad ABO sin mediar un tratamiento preventivo del rechazo, se generaría un rechazo hiperagudo de difícil control clínico y con graves consecuencias para el órgano e incluso para el receptor, poniendo en peligro la vida del paciente.

La escasez actual de donantes idóneos en determinadas circunstancias ha provocado sacar a la luz recientes estudios en los que se estudian los resultados de trasplantes renales ABO incompatibles, previa plasmaféresis y esplenectomía^{12,13}, o plasmaféresis junto con inyección endovenosa de inmunoglobulina¹⁴, con aceptables resultados a

medio plazo y sin observar mayor tasa de rechazo agudo que en los trasplantes ABO-compatibles. Aunque factibles, los trasplantes en pacientes con incompatibilidad ABO o *crossmatch* positivo están, en principio, desaconsejados de forma rutinaria¹⁵. La complejidad de su preparación previa hace que, hoy por hoy, únicamente sean factibles en donantes vivos, donde se puede saber de antemano y con tiempo las características inmunológicas del donante con respecto al receptor, y este puede ser tratado si fuera preciso.

3.2.- INMUNOLOGÍA DEL RECHAZO

3.2.1.- EL SISTEMA INMUNITARIO EN EL TRASPLANTE RENAL

Existe un hecho diferencial en la respuesta inmunitaria ocurrida en los trasplantes de órganos con respecto a la mayoría de respuestas a antígenos extraños; este es el reconocimiento directo de los aloantígenos del donante por las células T del receptor. Se produce una respuesta inmunitaria al reconocer las moléculas del Complejo Mayor (y también del menor) de Histocompatibilidad del donante como extrañas (debido a la incompatibilidad HLA existente), que implicará tanto a la inmunidad específica como a la inespecífica.

La intensidad de la respuesta inmunológica depende de cuatro variables:

1.- Factores genéticos y adquiridos que modulan la respuesta en el receptor: determinadas personas son más “inmunotolerantes” que otras. Igualmente se sabe que con la edad mejora la tolerancia inmunitaria. Los procesos previos de inmunización o sensibilización provocarán mayores respuestas ante un mismo antígeno.

2.- Factores del donante: tipo de injerto y tipos celulares: los trasplantes de injertos avasculares como la córnea apenas provocan cuadros de rechazo a diferencia de los órganos vasculares.

3.- Compatibilidad entre el donante y el receptor: los resultados son mejores en los trasplantes renales realizados entre integrantes de la misma familia, porque se supone una mayor compatibilidad tanto de los alelos HLA que se determinan rutinariamente como de otros antígenos mayores y menores de histocompatibilidad no detectados.

4.- Pauta de inmunosupresión administrada: a mayor inmunosupresión mayor tolerancia, aunque existe más riesgo de toxicidad por fármacos y de enfermedades infecciosas oportunistas.

Una vez reconocido el aloantígeno por los receptores de membrana se desencadena la respuesta inmunológica cuyo objetivo es la destrucción celular, de ahí el nombre de citotoxicidad. En el caso del trasplante de órganos se reconoce el injerto por expresar

diferencias en los diferentes alelos de HLA que se expresan en la membrana de todas las células, que son reconocidas como moléculas extrañas al propio organismo.

Existen seis principales mecanismos que utiliza el sistema inmune específico para conseguir la destrucción del antígeno (sea o no celular):

1. CITOTOXICIDAD CELULAR MEDIADA POR ANTICUERPOS.
2. CITOTOXICIDAD DIRECTA MEDIADA POR ANTICUERPOS.
3. CITOTOXICIDAD DIRECTA MEDIADA POR CÉLULAS T.
4. CITOTOXICIDAD POR CÉLULAS “NATURAL KILLER”.
5. OPSONIZACIÓN.
6. HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO RETARDADO.

Varias son las células efectoras de la inmunidad; por un lado, los linfocitos T citotóxicos, que muestran característicamente en su membrana CD8 y actúan lisando las células a través de la presentación del antígeno por células especializadas o a través de linfoquinas. Participan también en la citotoxicidad las células citotóxicas naturales o “natural killer” (NK); su efecto sólo se ha demostrado claramente en el rechazo de injertos de médula ósea y en los xenotrasplantes, pero también se han encontrado infiltrando injertos sólidos rechazados. Las células NK segregan una serie de linfoquinas que colaborarán en el rechazo del injerto. Los macrófagos cumplen también una importante misión tanto en el mecanismo del rechazo como en la sensibilización, ya sea mediante su labor de fagocitosis y posterior presentación del antígeno a los linfocitos, como por la elaboración de citoquinas¹⁶. Por último se encuentran las células

B, cuya formación de anticuerpos citotóxicos frente a aloinjertos se ha relacionado tanto con la pérdida a largo plazo del injerto como con el rechazo hiperagudo.

El control de la respuesta viene dado por los linfocitos T helper y T supresores, que son los que modularán la respuesta inmunológica para evitar tanto una respuesta excesiva como una respuesta demasiado escasa; este control y modulación viene mediado también por una serie de moléculas o linfoquinas. El autocontrol de la respuesta inmunitaria es un mecanismo fundamental, no sólo en la regulación del rechazo y la tolerancia al injerto, sino también en otras funciones más “cotidianas” como la destrucción de clones celulares mutados y proporcionar defensa contra el cáncer, la aparición de enfermedades autoinmunes y la regulación de la respuesta inflamatoria ante diversos agentes infecciosos.

En la figura 5 se muestra de forma esquemática las células implicadas en la respuesta inmunitaria, como al expresar un antígeno la célula presentadora, la activación de las diversas células efectoras mediante citoquinas y los efectos sobre el injerto.

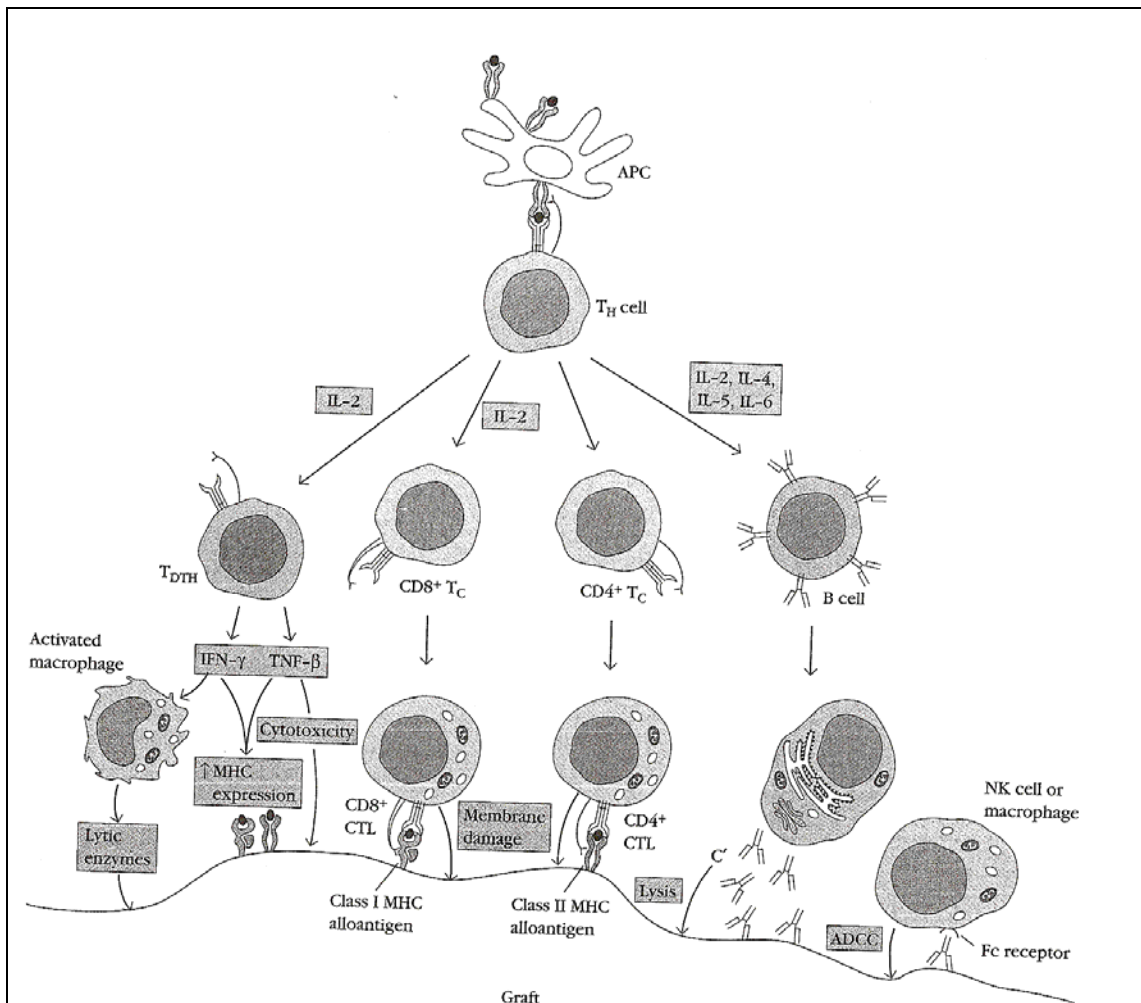


FIGURA 5: Representación esquemática de la actividad de las células del sistema inmunitario contra el antígeno. (APC: célula presentadora del antígeno, Graf:t injerto: IL: interleuquina). Imagen tomada de Medline Plus Enciclopedia ®.

Existen una serie de citoquinas o moléculas segregadas por las células del sistema inmunitario, cuya acción es estimular y regular tanto el crecimiento como la actividad citotóxica de las células. Las citoquinas más importantes dentro del sistema inmunitario y relacionadas con el trasplante son: **interleuquina 2 (IL-2)**, **IL-15**, **IL-6**, **IL-10**, **IL-4**, Factor de necrosis tisular (**TNF**), Interferón Gamma (**INF- γ**), factor de crecimiento

tisular beta (**TGF-β**) y otras muchas más. Su regulación e incluso su inhibición es uno de los puntos capitales de la regulación farmacológica de la respuesta inmune. Las acciones fundamentales de cada una de ellas se resumen en la tabla 4.

CITOQUINA	FAVORECE PROLIFERACIÓN CELULAR	FAVORECE CITOQUINA	LA PRODUCEN
IL-2	linfos B, T activados y células NK	IFN- γ y TNF	Linfos T helper
IL-15	linfos B, T citotóxicos y células NK	IFN- γ	Monocitos Tjd: riñón, pulmón
IL-6	Linfos B	Anticuerpos	Macrófagos Linfos T helper
IL-4	Linfos T helper	Inhibe IL-2	Macrófagos
IFN- γ	Linfos B C. presentadoras de antígenos	IL-12	Linfos T helper
TNF	Linfos B	Anticuerpos	Macrófagos

TABLA 4: Citoquinas más importantes relacionadas con el trasplante.

Gracias a la inmunosupresión administrada en los trasplantes de órganos se puede conseguir detener o disminuir la respuesta inmunitaria que el organismo inicia contra el injerto. Debe existir un equilibrio inmunitario tal que consiga aceptar el órgano (no rechazarlo) pero mantener al mismo tiempo unas defensas efectivas contra el otros antígenos habituales en nuestro organismo que sí podrían ser patógenos para el receptor, ocasionando infecciones oportunistas.

3.2.2.- MECANISMOS EFECTORES DEL RECHAZO AL INJERTO.

Una vez reconocido el injerto que se ha trasplantado como órgano extraño, en ausencia de tratamiento inmunosupresor que la regule, se iniciaría una cascada de reacciones inmunológicas que comprenden el denominado **rechazo al injerto**. El proceso de rechazo no siempre es igual, sus características inmunológicas y clínicas variarán dependiendo de la forma como se origine. A continuación se resumen brevemente las características diferenciales de cada tipo de rechazo y los mecanismos biomoleculares por los que se llevan a cabo:

- **RECHAZO HIPERAGUDO:**

Se debe a la presencia de anticuerpos preformados en el suero del receptor frente a antígenos del donante, ya sea del sistema ABO o del HLA. Este tipo de rechazo se diferencia de los demás por tratarse de una respuesta de tipo humoral, provocada por inmunoglobulinas (anticuerpos) pre-existentes en el receptor, que pueden ser naturales o, más frecuentemente, inducidas por sensibilización previa. Desde la instauración de las pruebas cruzadas o *crossmatch* su incidencia ha descendido de forma importante hasta ser únicamente anecdótico. En caso de aparecer, las manifestaciones clínicas se manifiestan en las primeras 24 horas: se detecta febrícula o fiebre, dolor en la zona del injerto, deterioro severo del estado general, anuria, e incluso inestabilidad hemodinámica... Los antígenos diana están expresados en el endotelio vascular del injerto, que es lugar donde se centra la

acción inmunológica en forma de hemorragia extravascular, edema y trombosis intravascular. La resolución del cuadro es usualmente la trasplantectomía precoz.

- **RECHAZO AGUDO:**

Su aparición se debe a una respuesta primaria de los linfocitos T citotóxicos contra el injerto. Puede aparecer a partir de la primera semana postrasplante, es la forma más común de rechazo y no es infrecuente la aparición de varios episodios durante la vida del injerto que pueden solucionarse con terapéuticas inmunosupresoras adecuadas: bolus de corticoides, anticuerpos policlonales... Clásicamente se han diferenciado dos tipos de rechazo agudo a tenor de los resultados de las biopsias realizadas: el **rechazo celular**, caracterizado por un infiltrado de linfocitos T y otras células inflamatorias junto con edema; y el **rechazo vascular**, donde se aprecia vasculitis, hemorragias y necrosis vascular, en estos casos participan anticuerpos contra antígenos presentes en el endotelio. Recientemente cobra interés el llamado **rechazo agudo humoral**, clínicamente indistinguible del rechazo clásico o celular, que es resistente al tratamiento inmunosupresor convencional y que actualmente acontece en el 12-37% de las biopsias renales realizadas por rechazo agudo. El rechazo humoral se asocia precisamente con la presencia, detectable o no, de anticuerpos específicos contra antígenos del donante, adquiridos por sensibilización previa y que confieren mal pronóstico al injerto a medio plazo¹⁵, la utilización de técnicas de detección de anticuerpos de alta sensibilidad podría evitar estos casos.

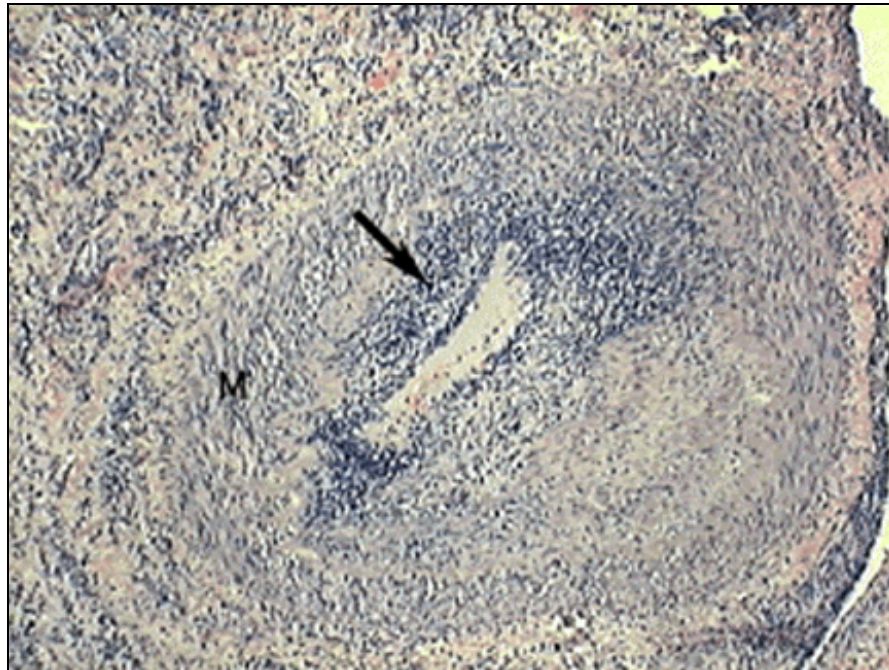


FIGURA 6: Imagen de microscopía óptica (tinción de tricrómico de Masson, 40x) se aprecia inflamación de la intima vascular (vasculitis) Compatible con rechazo agudo vascular.

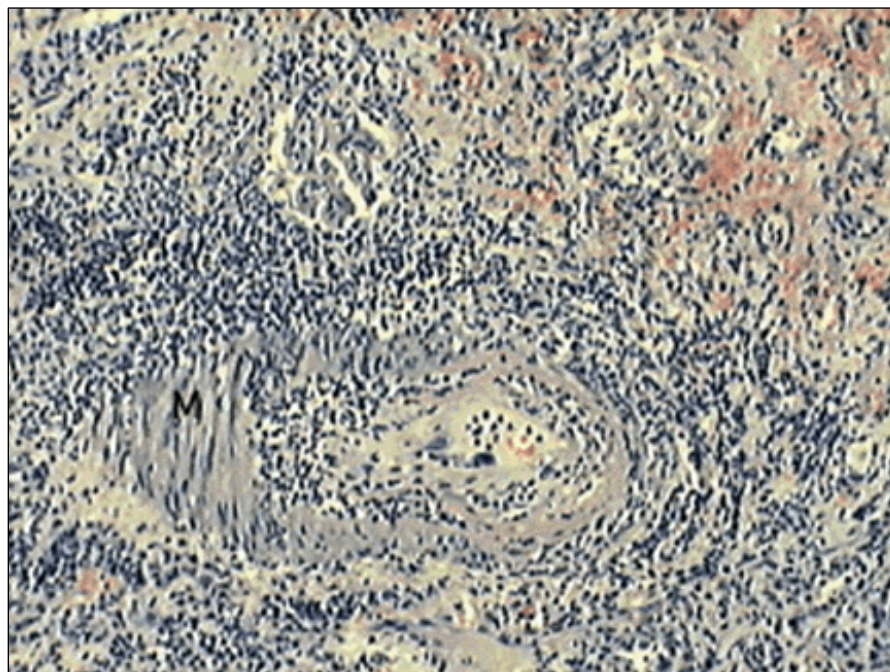


FIGURA 7: Imagen de microscopía óptica (tinción de tricrómico de Masson, 40x) de infiltración linfocitaria y fibrosis intrerstial sugerente de rechazo agudo celular. (fotografías cedidas por el Servicio de Anatomía Patológica del H. de Bellvitge)

- **RECHAZO CRÓNICO:**

El rechazo crónico comprende un conjunto de diferentes formas de disfunción del injerto que se presentan de forma lenta y progresiva y que se agrupan bajo este mismo término. Se caracteriza por la aparición de fibrosis y esclerosis que desembocará, en un periodo de tiempo variable, en la pérdida definitiva del injerto. Se puede observar a partir del primer mes, aunque su aparición suele ser más tardía y acostumbra a ser resistente a las pautas terapéuticas más agresivas. La implicación del sistema inmune en el rechazo crónico está discutida, pero parece claro que las agresiones previas de tipo rechazo agudo favorecerían la aparición de fibrosis y esclerosis en el injerto, y que este proceso es más frecuente en los pacientes inmunológicamente menos favorecidos tras el trasplante (menos compatibles, más sensibilizados, terapias inmunosupresoras más débiles...).

Todas las formas de rechazo tienen, como se ha visto, un mecanismo de acción diferente y cada tipo de rechazo posee diferentes mecanismos efectores que se han visto que llegan al mismo resultado final: la pérdida definitiva de la función del órgano trasplantado. Pueden múltiples mecanismos actuar de forma simultánea in vivo, y cada mecanismo puede actuar igualmente solo y en ausencia de los demás dando lugar a la misma respuesta: el rechazo al injerto. Esto muestra la complejidad de los mecanismos efectores del rechazo y que en él intervienen complejos e imbricados procesos moleculares y celulares¹⁶. Las biopsias protocolizadas que se llevan a cabo tras el trasplante pueden ayudar en algunos casos de rechazo agudo a la detección precoz del

mismo, antes de que empeore clínicamente la función renal y así poder administrar los tratamientos adecuados para cada caso.



FIGURA 8: Imagen macroscópica de una pieza de trasplante con rechazo agudo, en él se visualizan áreas oscuras que corresponden a zonas de necrosis y áreas hiperémicas de hemorragia. (imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica del H. de Bellvitge)

3.3.- SENSIBILIZACIÓN DEL HUÉSPED

3.3.1.- CAUSAS DE LA SENSIBILIZACIÓN DEL HUÉSPED

Los mecanismos por los que cualquier persona, y en particular aquellas que son subsidiarias de recibir un aloinjerto (es decir, un órgano procedente de un individuo de la misma especie pero genéticamente no idéntico), pueden estar sensibilizadas ante moléculas con capacidad antigénica presentes en los injertos que pueden recibir son:

- Presencia de anticuerpos naturales (sensibilización congénita).
- Transfusiones de hemoderivados.
- Embarazos (sean o no a término).
- Transplantes previos del mismo u otros órganos.

Si cualquiera de estas situaciones acontecen en el receptor previamente al trasplante del órgano, el receptor se pone en contacto con antígenos del sistema HLA que le son extraños, elabora una respuesta en forma de anticuerpos y adquiere lo que se denomina memoria antigénica, que le proporciona la capacidad a partir de ese momento de elaborar una nueva respuesta inmunológica mucho más rápida y efectiva después de un nuevo contacto antígeno-anticuerpo.

Una vez realizado un contacto esporádico (como lo son una transfusión, un embarazo) o permanente (otro órgano trasplantado, sea funcionante o ya no) los anticuerpos anti-

HLA circulan durante un periodo variable de tiempo por el torrente sanguíneo¹⁷, en ocasiones las detecciones de anticuerpos permanecen elevadas durante años y en otras no llegan acaso a ser detectables. El motivo de la variedad en la reacción inmunológica de cada paciente es desconocida, ya que la vida media de las células productoras de inmunoglobulinas (linfocitos B) es corta¹⁷. Se cree que la persistencia del estímulo antigénico en el receptor puede ser debido a factores medioambientales, la presencia de fragmentos celulares en las células dendríticas (encargadas de la fagocitosis), o bien por el fenómeno del quimerismo¹⁸.

Todos los pacientes retrasplantados tienen en común la pérdida previa de un injerto renal, cuyo motivo puede ser variado. Pero mientras el primer trasplante se ha mantenido en el receptor, independientemente de que haya funcionado o no, el paciente se ha visto expuesto a una importante cantidad de antígenos tisulares exógenos que han entrado en contacto con la circulación (y el sistema inmune) del receptor. Este contacto antígeno-anticuerpo llevará consigo una sensibilización más o menos intensa del receptor. Como resultado de esta sensibilización, existen estudios que observan un descenso en la supervivencia del segundo injerto a un año de alrededor del 10% con respecto al primer injerto¹⁹, aunque si de esta cifra se eliminan los injertos con fracaso precoz, ambas supervivencias tienen tendencia a igualarse. Como se ha mencionado previamente, las causas que motivan la variabilidad en la aparición de mayor o menor cantidad de anticuerpos preformados (cifra de PRA) no están claras. *Matas* y colaboradores²⁰ intentan buscar estas causas, pero no encuentran diferencias en la aparición de PRA tras un injerto fracasado ni con el número de incompatibilidades HLA con el donante, ni con la pauta de inmunosupresión utilizada, ni con el tipo de donante

(vivo o cadáver). No está claro tampoco el efecto de la exéresis del injerto renal una vez ha fracasado, pues se retira del cuerpo un estímulo antigénico, pero no se conoce claramente si este es un procedimiento favorable o no^{21,22}, pues se ha postulado el efecto de “esponja” que genera el injerto dejado in situ una vez fracasado, como si éste absorbiera los anticuerpos circulantes y evitara aumentos del “pool” circulantes de anticuerpos, medibles mediante las cifras de PRA²¹.

Desde hace años se ha sugerido un efecto beneficioso de las transfusiones en el desarrollo de tolerancia inmunológica. Útil antes del trasplante, *Opelz* y colaboradores²³ mencionaron este fenómeno por primera vez en 1973, refiriéndose a las transfusiones de sangre fresca del donante en casos de trasplante de vivo, aunque la explicación del porqué de esta mejoría de los resultados no ha quedado nunca explicada, pero no aparecía en las transfusiones de concentrados congelados, los beneficios obtenidos eran pocos y en algunos casos apareció sensibilización intensa, así que lentamente ha ido desapareciendo esta idea, además debemos de tener en cuenta el riesgo de infecciones virales, por lo que actualmente ha disminuido la cantidad de transfusiones no justificadas. El efecto perjudicial de las transfusiones es mínimo hasta las 5 primeras, tras las que se ha observado mínima sensibilización de los pacientes²⁴. Aunque nuevos estudios recientes muestran, al igual que *Opelz*²³, que la transfusión del donante previa al trasplante junto con la administración de ciclosporina o azatioprina²⁵ tendría un efecto protector desde el punto de vista inmunológico. Se cree que con la inmunosupresión administrada al tiempo de la transfusión se destruyen los linfocitos T preformados durante la transfusión, que en este momento son más sensibles y se crea un ambiente de tolerancia inmunológica. Las bases científicas de este proceso no están demostradas,

pero en los estudios de *Niaudet*²⁶, ninguno de los receptores que fueron transfundidos y se les administró ciclosporina previamente al trasplante desarrolló anticuerpos anti HLA y los episodios de rechazo agudo fueron excepcionales.

En contraposición a las teorías de la tolerancia antigénica provocada por las transfusiones, el efecto sensibilizador de estas parece evidente, *Katznelson* y colaboradores²⁷ evalúan los resultados de más de 63.000 trasplantes de cadáver, observando un incremento de las cifras de anticuerpos anti HLA conforme aumenta el número de transfusiones antes del implante. Otros estudios como lo de *Christiaans* y colaboradores²⁸, también ante la evidencia de que las transfusiones pueden provocar un efecto protector de cara al trasplante. Comparan de forma prospectiva las transfusiones según sean compatibles o no con respecto a los antígenos HLA-DR. En su estudio no observaron diferencias significativas en ambos grupos en la formación de anticuerpos. *Baudouin* y colaboradores²⁹ comparan también el efecto de las transfusiones según la compatibilidad HLA-DR y coinciden en afirmar que no existen influencias sobre la sensibilización del paciente al medir las poblaciones de linfocitos T citotóxicos. *Keown*³⁰ observa que sólo el 10% de los pacientes desarrolla anticuerpos a partir del quinto concentrado transfundido, resultados similares a los de *Pfaff*²⁴. De todas formas parece ser que la influencia de las transfusiones sobre la sensibilización del receptor es menor que con los embarazos o los trasplantes previos³¹, aunque desde que se generalizó el uso de eritropoyetina recombinante ha descendido drásticamente el número de pacientes hipersensibilizados para primeros trasplantes³².

En el caso de los embarazos previos al trasplante, estos ponen en contacto antígenos del marido con la sangre de la mujer, lo que favorece la sensibilización de ésta. El efecto de la sensibilización tras el embarazo no está discutido, de hecho se compara con más de 5 transfusiones²⁴, pero no hay uniformidad en cuanto a si estas se sensibilizan a partir del primer embarazo³³ o a partir del cuarto, como defiende *Keown*³⁰. Por otra parte, *Pollack* y colaboradores³⁴ observaron pérdidas precoces de los injertos en mujeres cuyos maridos compartían anticuerpos HLA de clase I (HLA DR) con el donante, a pesar de que en ninguno de los casos los anticuerpos fueron detectados previamente, el PRA era cero y el *crossmatch* fue negativo. Estos datos hacen pensar en que ***existiría un remanente mínimo de anticuerpos circulantes no detectables por las técnicas actuales*** o la existencia de células citotóxicas (linfocitos T citotóxicos) sensibilizadas contra esos antígenos: la llamada sensibilización de células T³⁵, que provocaría una reacción inmunológica mayor de la esperada al ponerse en contacto nuevamente con el mismo antígeno; este proceso es debido a la mencionada “memoria antigénica”. Aunque lo más frecuente es encontrar incrementos significativos en las cifras de PRA dentro de las mujeres multíparas con respecto a las nulíparas²⁷, su ausencia no nos debería hacer bajar la guardia con respecto a los anticuerpos compartidos entre el donante y el marido.

En la actualidad ha disminuido la incidencia de sensibilización en receptores de primeros trasplantes por el descenso en el número de transfusiones y al uso de eritropoyetina recombinante²⁷, pero por otro lado se han incrementado las listas de espera para segundos y terceros implantes de pacientes sensibilizados; las mejoras en la supervivencia de los receptores tras la pérdida del injerto y el aumento del número de trasplantes han contribuido a este fenómeno. En Francia en 1992³⁶ más del 50% del

total de pacientes en lista de espera para un trasplante renal estaban sensibilizados, de los cuales un tercio tenía el PRA por encima del 80%, pero sólo un 9,5% de los trasplantes renales se efectuaban sobre estos pacientes, lo que da una idea del problema actual. En Estados Unidos en 1992 entre el 25 y el 30% de los pacientes en lista de espera tenía PRA por encima de 20%³². En nuestro país, y concretamente basándonos en las cifras del Hospital de Bellvitge, las cifras de pacientes hipersensibilizados aunque no son tan alarmantes, no dejan de ser un problema creciente y suponen el 38.1% del total de pacientes en lista de espera a finales del 2005.

3.3.2.- VALORACION DE LA SENSIBILIZACIÓN DEL HUESPED

Conocer cuál es el estado exacto de sensibilización inmunológica que posee un paciente al que se quiere trasplantar un órgano inmunológicamente no idéntico es un dato de suma importancia pues es una orientación del comportamiento del injerto tras el implante. Si este dato fuera suficiente para conocer la respuesta que se dará el injerto tras el trasplante se podría elaborar un tratamiento inmunosupresor personalizado a cada caso, pero desgraciadamente coexisten otras muchas más variables que influyen en el resultado final del trasplante. Para conocer los máximos datos referentes a la sensibilización inmunológica debemos recurrir a dos fuentes; por un lado una historia clínica detallada, insistiendo en las situaciones que pudieron ocasionar sensibilización: embarazos, transfusiones o trasplantes previos; por otro lado recurriremos a la determinación de marcadores que nos detecten la presencia de anticuerpos de forma general (medición de PRA) y en particular contra un determinado donante (prueba de *crossmatch*). Con todos estos datos encima de la mesa podemos hacernos una idea de

cuál es el estado inmunológico actual del receptor. Pero la experiencia ha mostrado, aunque desconocemos la razón, que no todas las personas reaccionan de igual manera ante el mismo estímulo sensibilizador. Varias teorías han intentado buscar explicación al hecho de que unos pacientes tengan diferente estado inmunológico que otros aparentemente en las mismas condiciones, como la existencia del quimerismo o de genes protectores, pero ninguna de estas da respuesta a todos los casos.

La medición del estado inmunológico o sensibilización del paciente antes del trasplante es un dato importante, la expectativa de una mayor o menor reacción inmune contra el injerto nos inclinaría hacia unas terapias inmunosupresoras más o menos agresivas y en algunos casos sería aconsejable no realizar el trasplante a fin de evitar la pérdida precoz del injerto, con posible aumento de la morbilidad, e incluso mortalidad, en determinado subgrupo de pacientes. La realización de pruebas cruzadas de diferente grado de sensibilidad y la medición constante de los niveles de anticuerpos en el receptor contribuyen a dar información del estado de inmunotolerancia del futuro receptor

3.3.2.1.- QUIMERISMO

Se entiende por quimerismo la existencia de células del sistema hematopoyético, o fragmentos celulares antigénicos, no propios, que circulan por el torrente sanguíneo o se detectan en algunos órganos una vez ha desaparecido el estímulo (injerto sólido o líquido, embarazo o transfusión de hemoderivados); que los ha hecho presentes en el organismo del receptor³⁷. En un artículo de *Inman* y colaboradores¹⁷ en 1998, en un intento de explicar la variabilidad en la sensibilización tras un contacto temporal con

aloantígenos, estudian el quimerismo como posible factor causal de dicha sensibilización en pacientes en espera de un trasplante renal. La detección de elementos no propios una vez ha desaparecido el estímulo podría ser la causa de que la respuesta antigénica persista a lo largo del tiempo, pero sus estudios no llegaron a conclusiones definitivas. *Creemers* y colaboradores³⁸ también esbozan como posible causa de la tolerancia al injerto la presencia de leucocitos del donante en otros órganos del receptor, detectándolos mediante cultivos secuenciales. Posteriormente *SivaSai* y colaboradores¹⁸, en el año 2000, apreciaron una asociación directa entre la existencia de quimerismo en pacientes en lista de espera para trasplante y el grado de sensibilización. Otras variables como la edad del receptor, el tratamiento inmunosupresor administrado y la causa del fracaso del injerto se han estudiado sin llegar a definir la verdadera causa de la sensibilización duradera. Más recientemente, *Tajik* y colaboradores³⁷ realizan un estudio prospectivo en que encuentran una relación directa entre quimerismo y tolerancia al injerto; al parecer existen más episodios de rechazo en los pacientes sin quimerismo, la identidad HLA-DR sería también un factor favorecedor de la aparición de quimerismo (y tolerancia) en el receptor. Uno de los principales problemas con que nos encontramos es que no se puede actuar sobre el quimerismo y que las detecciones, por el momento, son de gran complejidad.

3.3.2.2. -GENES PROTECTORES

Se ha detectado la presencia en la población de genes que confieren protección contra infecciones y que hacen a estos individuos más resistentes a cierto tipo de agresiones exógenas. Este hallazgo se ha relacionado con un peor pronóstico en la supervivencia

del injerto en los trasplantes renales, debido a la mayor capacidad de reconocimiento de antígenos exógenos y de respuesta inmune que podrían otorgar estos genes. El estudio de *Miklasewicz*³⁹ demuestra que la presencia de estos genes está relacionada con un mayor índice de rechazos precoces, mientras que su ausencia favorece la supervivencia del injerto, creándose más fácilmente una tolerancia al injerto en estos segundos casos.

3.3.2.3. - PRUEBA CRUZADA o “CROSSMATCH”

Una prueba obligada que debe practicarse siempre previa al implante es la determinación de las pruebas cruzadas (o *crossmatch* en inglés), mediante la cual se cruza suero del receptor con linfocitos del donante, valorando así si existe reacción inmunológica específica contra el antígenos injerto. En el caso de que el *crossmatch* sea dado como positivo deberemos aceptar que existen anticuerpos en el receptor que reaccionan fuertemente contra antígenos del donante, con el consiguiente riesgo elevadísimo de que aparezca rechazo hiperagudo en el postoperatorio inmediato si se lleva a cabo el trasplante, por este motivo se considera al receptor como no válido para recibir ese injerto.

La determinación del *crossmatch* puede llevarse a cabo mediante varios procedimientos. La técnica convencional fue descrita en 1964 y valora la linfoxicidad de los linfocitos del donante en presencia de suero del receptor (en el cual se han eliminado las células por centrifugación y sólo restan los anticuerpos) y con la presencia de factores del complemento: es la citotoxicidad mediada por el complemento (AHG-CDC). Las técnicas de ELISA, las técnicas de citometría de flujo y las últimas y más avanzadas

técnicas de reacción de polimerasa en cadena o PCR son los métodos alternativos a la técnica convencional. Su sensibilidad a la hora de detectar anticuerpos es mayor. La sensibilidad de los métodos que usan matriz sólida para la fijación de las moléculas de HLA (ELISA y PCR) es superior a la reacción al complemento⁴⁰, que usa medios líquidos. Mientras que la citometría de flujo, a diferencia de la técnica de fijación del complemento, detecta los anticuerpos fijados y no fijados al complemento, hace distinción entre tipos de inmunoglobulinas (IgG e IgM) y también detecta la inmunidad por parte de los linfocitos T citotóxicos^{41,42}, que no precisan anticuerpos para llevar a cabo la acción citotóxica. La utilización de un método adecuado de detección de anticuerpos será crucial porque evitará episodios de rechazo agudo y pérdidas precoces de injertos⁴⁰.

Gebel y colaboradores⁴³ observaron que el 25% de los pacientes previamente sensibilizados con *crossmatch* negativo utilizando técnicas convencionales de AHG-CDC tendrían el *crossmatch* positivo si se determinaran con técnicas de ELISA o PCR, por lo que actualmente deben recomendarse las determinaciones mediante estos métodos de matriz sólida o bien citometría de flujo a fin de evitar falsos negativos provocados por factores de la inmunidad no detectables por métodos convencionales y que podrían desembocar en rechazos agudos en el receptor, sobre todo en los pacientes con historia de sensibilización previa.

En un interesante trabajo *O'Rourke* y colaboradores⁴⁴ estudiaron los resultados durante tres años de los pacientes sensibilizados (PRA>30%) con *crossmatch* convencional negativo, pero a los que se les realizó también una técnica con citometría de flujo. Los

pacientes que daban positivo a esta segunda prueba tenían más incidencia de rechazos agudos y peor supervivencia que los demás (aunque este dato no fue significativo). Se considera que entre un 20 y un 38% de los pacientes sensibilizados con *crossmatch* convencional negativo darían positivos con técnicas de matriz sólida⁴⁴, mientras que sólo lo serían menos del 15% en receptores de primeros injertos⁴⁴ que se habían transfundido previamente, ya que hay quien considera que la citometría de flujo no tiene sentido para primeros trasplantes en pacientes no transfundidos³³. *Mahoney*⁴⁶ encuentra una relación directa entre la positividad del *crossmatch* por citometría de flujo y el fracaso precoz del trasplante, con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 84%. *Kobt*⁴¹ encuentra también un elevado valor predictivo positivo para experimentar episodios de rechazo agudo en aquellos pacientes sensibilizados (PRA>10%) que presentan positividad para células B en la citometría de flujo. Las técnicas de detección de anticuerpos más sensibles no se han relacionado con la aparición de rechazo hiperagudo, sino con los episodios de rechazo agudo y con la pobre supervivencia a medio y largo plazo del injerto por rechazo crónico⁴⁵. Este hecho se intenta explicar porque se detectan títulos muy bajos de anticuerpos que son insuficientes para generar un rechazo hiperagudo, pero que con el paso del tiempo y las oscilaciones de la inmunosupresión pueden ocasionar rechazo agudo e incluso rechazo crónico con mucha mayor frecuencia que en el resto de los casos.

3.3.2.4.- ANTICUERPOS PREFORMADOS (PRA)

La medición del estado de sensibilización de un paciente ante la perspectiva de un futuro trasplante se efectúa midiendo los anticuerpos reactivos preformados o PRA

(*Panel Reactive Antibody*). Esta medición se lleva a cabo cotejando suero del receptor con un panel de antígenos HLA donde se encuentran, al azar, la gran mayoría (superior al 95%) de estos antígenos presentes en la población¹¹ y comprobando el grado de reacción inmune ante cada uno de ellos. El resultado se expresa en tanto por ciento, que indica el porcentaje de antígenos frente a los que reacciona, esta cifra es un reflejo del grado de "trasplantabilidad" que tiene un paciente. A mayor porcentaje de PRA, más posibilidad de encontrar anticuerpos preformados que son reactivos contra moléculas de HLA que estarán presentes en la mayoría de los injertos que serán disponibles, por lo que será recomendable ajustar la compatibilidad inmunológica.

La medición de las cifras de PRA es de gran utilidad, pero tiene unos límites. Por un lado solo da información acerca de la sensibilización de las células B frente a aloantígenos, pero no da información directa sobre la sensibilización de las células T, cuya acción inmune no se vehiculiza directamente a través de los anticuerpos³⁵. Por otro lado sólo se miden anticuerpos del sistema mayor de histocompatibilidad, y no del sistema menor ni se mide la existencia de otro tipo de anticuerpos. Asimismo, la variabilidad en el tiempo de estas determinaciones es considerable y en esto influye el estado inmunológico del paciente. Todo esto hace que esta determinación, aun siendo de gran utilidad y estando claramente relacionada con la supervivencia del injerto, no pueda considerarse como totalmente exacta y que una única determinación de PRA no pueda ser considerada como suficiente.

Se habla de pacientes hipersensibilizados a aquellos cuya cifra de PRA es elevada de forma que ejerce un influjo negativo en el paciente por la dificultad de encontrar un

receptor adecuado. La consideración de un paciente como hipersensibilizado es aleatoria y cada investigador o cada grupo propone una cifra que considera punto de inflexión, aunque se acostumbra a definir como hipersensibilizado al receptor si el PRA está por encima del 80%³⁶. Hay autores que consideran hipersensibilizados a los pacientes con PRA mayor del 50%^{33,47,48}, tal y como se considera actualmente en nuestro país.

La medición del PRA es útil también para determinar la existencia de anticuerpos anti-HLA específicos contra determinado tipo de antígeno HLA; la presencia del cual en el donante determinaría la no aceptación del receptor para el trasplante por la elevada reacción inmunológica que existe específicamente contra este antígeno en concreto y que desembocaría en resultados nefastos del injerto. Lógicamente a mayor valor del PRA, más posibilidades de que el *crossmatch* sea positivo, mientras que por el contrario, en pacientes no sensibilizados (sin historia clínica de embarazos, transfusiones o trasplantes previos y con PRA de cero) la posibilidad de tener un *crossmatch* positivo con un donante es del 0.6%⁴³.

3.3.3.- PRA COMO MEDIDOR DE LA SENSIBILIZACIÓN

Como hemos señalado, la medición previa al trasplante de las cifras de anticuerpos citotóxicos reactivos (PRA) frente a un panel de antígenos estándar de sistema mayor de histocompatibilidad o HLA es una manera de asignar a cada paciente un grado de sensibilización que se expresa en forma de un número entero que refleja el porcentaje de antígenos sobre los que existen anticuerpos. La aparición de estos anticuerpos anti-HLA

es ya detectable tras el primer contacto con antígenos HLA exógenos, ya sea por un embarazo (o un aborto), una transfusión de un hemoderivado o un trasplante previo. Los anticuerpos se pueden empezar a detectar las primeras semanas tras el implante⁴⁹ y son la respuesta del huésped a la existencia de un órgano externo genéticamente no idéntico. Se ha observado también en algunos estudios que hay un incremento de los títulos de estos anticuerpos después de los primeros meses de haber realizado una trasplantectomía^{22,50}.

Las cifras de PRA de un mismo paciente pueden ser oscilantes en el tiempo, incluso sin haber mediado ninguna circunstancia concreta o conocida que pudiera provocar cambios en su estado de sensibilización. Esta oscilación refleja varias realidades: que existen variaciones espontáneas en el estado inmunológico del paciente, que las poblaciones de inmunoglobulinas no permanecen estables a lo largo del tiempo y que las diferentes técnicas para la detección de anticuerpos no poseen la misma sensibilidad. Por todo ello es factible y explicable que se produzca un descenso de ciertas poblaciones de anticuerpos a niveles indetectables con los métodos diagnósticos actuales, pero no querrá decir que la sensibilización ha desaparecido, sino que el título de anticuerpos circulantes detectables ha descendido de forma transitoria. La existencia de la comentada memoria inmunológica confiere al paciente sensibilización de por vida ante ciertos antígenos determinados, frente a los que se ha sensibilizado. Es por este motivo que **se considera el pico máximo de PRA como la cifra que nos debe marcar el grado de sensibilización de un paciente**⁴⁷.

Al igual que en *crossmatch*, la detección de anticuerpos reactivos frente a HLA (valor del PRA) se puede realizar mediante mecanismos de linfocitotoxicidad por fijación al complemento, pero esta técnica tiene tasas significativas de falsos negativos al no detectar los anticuerpos que no se fijan al complemento, y de falsos positivos al aparecer autoanticuerpos no relevantes, así como ser dependiente de la subjetividad del receptor⁵¹. Las técnicas de ELISA para detección de estos anticuerpos tienen mayor sensibilidad⁵² y se disponen en “kits” como el *PRA-stat*® y el *Quickscreen*®⁵³. La citometría de flujo también es aplicable a la detección de anticuerpos anti-HLA, proporciona mayor sensibilidad y especificidad que las técnicas de ELISA⁵⁴, al comprobar su sensibilidad con biopsias renales: 95% de la citometría frente al 75% de ELISA⁵⁵, y pueden ser útiles después del trasplante cuando existe sospecha de rechazo al injerto si observamos viraje del *crossmatch*.

Cuándo asignar a un paciente el adjetivo de sensibilizado y de hipersensibilizado es una cuestión que no sigue unos parámetros homogéneos por todos los autores. *Ogura*³³ sostiene que únicamente se puede considerar no sensibilizado al paciente con PRA de 0%. *Thibaudin* y colaboradores⁵⁶ dejan de margen hasta el 5%; con valores superiores de PRA ya se detectan efectos deletéreos en la supervivencia del injerto y la aparición de episodios de rechazo es significativamente mayor. En el apelativo de hipersensibilizados todavía hay más discrepancias, *Thibaudin*⁵⁶ no observa diferencias en los resultados de los retrasplantes a partir del PRA mayor de 5%, *Mahoney*⁴⁶ y *Tahir*⁵⁷ coinciden en encontrar peor supervivencia a la conjunción de PRA mayor del 10% y *crossmatch* por citometría de flujo positiva. *Barama*⁴⁷, *Geddes*⁵⁸ y *Ogura*³³ encuentran peores resultados a partir del 50%, mientras que otros autores proponen de

forma arbitraria el 80% como cifra de corte^{36,59,60}, aunque con esta cifra los resultados obtenidos son confusos en cuanto a la supervivencia del injerto⁶⁰, lo que indicaría que es una cifra incorrecta y que quizás debería ser inferior. Si nos dejamos guiar por la clínica, llamaríamos sensibilizado a todo paciente que ha tenido contacto con otros antígenos HLA y que ha elaborado respuesta contra ellos (no se deberían contabilizar aquellos con PRA persistente de cero), mientras que el hipersensibilizado es aquel receptor cuya respuesta inmunológica tras un contacto con otros antígenos HLA es de tal magnitud que repercute de forma negativa tanto en los resultados del *crossmatch* como en el resultado posterior del trasplante. Aunque las definiciones sean bastante explícitas, en determinadas ocasiones es difícil encasillar a los pacientes en uno u otro grupo tan solo con los resultados del PRA.

Los anticuerpos contra antígenos del donante aparecen en cuanto se pone en contacto el injerto (y por lo tanto sus antígenos expresados en las membranas celulares) con la circulación sistémica del receptor. De ahí la necesidad imperiosa de la inmunosupresión para garantizarle un futuro al injerto que se ha implantado, de lo contrario el sistema inmune se encargaría de su destrucción en pocas horas. Se sabe que si existen anticuerpos previamente al trasplante, el *crossmatch* puede virar de negativo a positivo ya a los 14 días tras el implante^{42,61} lo que, lógicamente, confiere peor pronóstico para ese injerto. También se tiene constancia de que los niveles de PRA aumentan tras los episodios de rechazo⁴⁹ y tras el fracaso del injerto^{20,50}; y que el incremento es superior si la pérdida del injerto ha sido por causa inmunológica⁵⁰. Pero sin embargo, no se han encontrado influencias en la elevación del PRA tras el implante por el estado de

sensibilización previo, ni por el tipo de inmunosupresión administrada ni por el tipo de donante (vivo o cadáver)²⁰.

En lo referente al estado de sensibilización inmunológica tras el fracaso de un injerto renal, *Suberbielle*⁵⁰, como se podría esperar, encuentra mayor predisposición a desarrollar anticuerpos a más número de incompatibilidades HLA, mientras que *Matas*²⁰ no observa esta particularidad. *Keown*³⁰ también aprecia influencia de la compatibilidad HLA en la formación de anticuerpos tras el fracaso del injerto, así como de la retirada prematura de la inmunosupresión, que ocasionaría mayor incremento del PRA. El efecto de la trasplantectomía de injerto no funcionante sobre la sensibilización también ha sido objeto de debate, *Abouljoud* y colaboradores⁶² estudiaron el efecto de la nefrectomía del primer injerto en el resultado del retrasplante y vieron que era una variable independiente de mal pronóstico e incluso recomiendan el retrasplante precoz antes de volver a diálisis como método de evitar la sensibilización feroz contra el injerto fracasado al retirar la inmunosupresión o en caso de no ser posible, mantener la inmunosupresión tras el fracaso; idea que se nos antoja como de difícil cumplimiento para muchos pacientes si el periodo de espera para el retrasplante es largo. Se observa en ese estudio un riesgo importante de rechazo si el retrasplante se efectúa dentro de los seis primeros meses tras la nefrectomía. Ya en 1976 *Freier*⁶³ recomendaba el beneficio de esperar al menos 30 días antes el retrasplante tras el fracaso del injerto previo y mantener unas dosis bajas de inmunosupresión. Se conoce también que tras la extirpación del aloinjerto aparecen de forma temporal, en el torrente sanguíneo, autoanticuerpos contra diferentes estructuras celulares, así como positividad para el PRA⁶⁴ que no se evidenciaban antes ni durante el trasplante.

La importancia de la sensibilización en el devenir del injerto es tal que incluso en trasplantes de donante vivo el PRA superior al 10% se relaciona con más rechazos y peor supervivencia⁵⁷. También en trasplantes en receptores aploidénticos, los niveles altos de PRA influyen de forma significativa en la supervivencia del injerto⁴⁷. Esto es debido a la mayor presencia de anticuerpos contra otros antígenos no cotejados mediante los paneles convencionales. Estos anticuerpos suelen ser los anticuerpos anti-antígenos endoteliales, anticuerpos anti-monocitos⁶⁵, anti-plaquetas³¹ y algunos antígenos infecciosos o virales, que serían los responsables de la mayor tasa de fracasos tardíos en los injertos de pacientes sensibilizados con pruebas cruzadas negativas. De hecho, se ha observado la misma supervivencia en pacientes con PRA de 0% independientemente de que se trate de un primer trasplante o un retrasplante³³.

En un estudio de *Mahoney* y colaboradores, la existencia de sensibilización (definido en este caso como PRA superior al 10%) es un importante factor de mal pronóstico para la supervivencia del injerto a corto plazo, cuando se asocia a la aparición de un *crossmatch* por citometría de flujo positivo. Sin embargo, este test pierde toda su especificidad cuando se realiza en un paciente no sensibilizado⁴⁶. En el estudio realizado por *Barama* y colaboradores⁴⁷ se evidenció que conforme aumentaba la cifra de PRA empeoraba la supervivencia del injerto, así como las pérdidas de éste por causa inmunológica, a pesar de tratarse en algunos casos de pacientes HLA idénticos y de ser primeros trasplantes. Asimismo, se ha comprobado que la estancia hospitalaria es mayor en aquellos pacientes con PRA entre 51-100%, observando un peor funcionalismo del injerto al alta. Estos datos se confirman por las observaciones de *Geddes*⁵⁸, que en su análisis multivariante observa que un pico PRA superior al 50% es un factor independiente de

peor pronóstico en la supervivencia del injerto, pero no influye en la supervivencia del receptor. *Ogura*³³ correlaciona el incremento de las cifras de PRA directamente con una peor supervivencia del injerto, independientemente de que se trate del primero o del segundo implante. Por su parte, *Katznelson* y sus colegas²⁷ observan mayor incidencia de episodios de rechazo agudo conforme aumenta el grado de sensibilización; datos confirmados por otros estudios⁶⁶. Clásicamente se definen cuatro particularidades negativas en los pacientes con elevadas cifras de anticuerpos anti HLA preformados⁵⁶:

- Mayor incidencia de *crossmatch* positivo.
- Mayor incidencia de disfunción primaria del injerto.
- Más episodios de rechazo agudo.
- Menor supervivencia del injerto en el seguimiento a largo plazo.

Una de las líneas a seguir para conseguir mejoría de estos resultados sería el buscar un donante de características idóneas y genéticamente muy similar, lo que proporcionaría incrementos en la supervivencia³⁶; pero esta premisa conlleva implícitamente una mayor permanencia en lista de espera de los receptores a la espera del injerto ideal. *Busson*^{67,68} observa que con un PRA superior al 25% la elevada compatibilidad con el donante es un factor de buen pronóstico, mientras que en pacientes no sensibilizados, la compatibilidad HLA no tiene influencias sobre la supervivencia del injerto. La realización de pruebas cruzadas con mayor sensibilidad ya ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia de los trasplantes³¹.

La existencia de potenciales receptores hipersensibilizados para injertos renales es un problema cada vez mayor debido a la creciente supervivencia de los pacientes trasplantados renales y la posibilidad de mantener cada vez más tiempo a los pacientes en diálisis, cosa que provoca mayor índice de retrasplantes en estos pacientes. Gracias a las modernas pautas de inmunosupresión, la supervivencia del retrasplante se asemeja prácticamente a las cifras de los primeros trasplantes en pacientes que apenas han desarrollado sensibilización, pero no ocurre así en el subgrupo de pacientes sensibilizados.

El uso de globulina anti-timocítica (ATG) en la inducción del tratamiento inmunosupresor ha demostrado mejorar la supervivencia del injerto en el primer año y disminuir el número de rechazos agudos en pacientes sensibilizados⁵⁶, independientemente de su grado de sensibilización. Conclusiones similares se obtienen con el uso de OKT3⁶⁹, que consigue incrementar la supervivencia del injerto en un 15% en pacientes sensibilizados. En un intento por eliminar anticuerpos antes del trasplante, *Charpentier* y colaboradores⁴² someten a 15 pacientes hipersensibilizados a inmunoabsorción, consiguiendo un descenso temporal del PRA en menos de la mitad, pero que vuelve a subir en un mes. *Palmer*⁵⁹ repite las observaciones con otros 10 pacientes, en su caso todos los pacientes sufren descenso del número total de inmunoglobulinas y del PRA, pero aumentan en el 50% al cabo de un mes. Refiere trasplantes exitosos en 5 de los 7 retrasplantes, aunque su seguimiento es corto. Los resultados de estas técnicas no se pueden extrapolar al uso cotidiano, pues su efectividad no ha sido aún demostrada y el riesgo de efectos secundarios es elevado⁶⁹.

3.4.- FACTORES PRONÓSTICO DEL RETRASPLANTE

*“El retrasplante es por sí mismo un factor de mal pronóstico independiente que conlleva estancias hospitalarias más largas y más complicaciones que el primer trasplante”*⁷⁰. Con esta cita ya podemos darnos cuenta que en lo que se refiere al retrasplante renal se está tratando con personas que van a tener, como conjunto, peores resultados que cuando se les implantó el anterior injerto; por lo que, extremar las medidas que mejoren resultados o evitar maniobras que los empeoren será de gran ayuda. Existen, además del hecho propio del retrasplante, otros factores conocidos que confieren mal pronóstico en la supervivencia del injerto renal a medio y largo plazo. Los análisis multivariantes de Geddes⁵⁸ elaborados en 1998 señalan como los factores pronósticos más destacados para el trasplante renal:

- Edad del receptor superior a 55 años.
- Tiempo de isquemia fría mayor de 36 horas.
- Creatinina superior a 200 micromoles por litro a los 6 meses.
- Retraso en el funcionamiento del injerto (ausencia de diuresis en las 24 primeras horas).
- Pico de PRA superior al 50% previamente al trasplante.

Asimismo, se han descrito diferentes estudios en los que existe una relación inversa entre el número de incompatibilidades HLA y la supervivencia del injerto a medio y largo plazo^{67,71}. En el estudio ya comentado de Geddes⁵⁸ donde se evaluaron retrospectivamente los resultados de 743 primeros injertos con un seguimiento a 5 años no se evidenció influencia del número de rechazos agudos en la supervivencia del injerto ni del receptor. Sin embargo, en otros estudios como los de Humar⁵ en 1999, sí que se concluye que la aparición de rechazo agudo tras el trasplante está relacionada con la peor supervivencia del injerto y pérdidas del injerto por causas inmunológicas. Se trata, este último caso, de un estudio univariante, pero en el que se han discriminado las pérdidas del injerto por causas como muerte del paciente con injerto funcionando, pérdidas por causas relacionadas con la cirugía o injertos que nunca funcionaron, que podrían ser motivo de sesgo en otros estudios.

Cicciarelli y colaboradores⁷² realizan una valoración de la supervivencia del injerto según las características del donante, observando que los donantes de edades marginales (menores de 15 años y mayores de 40) proporcionan menor supervivencia y más tasa de rechazo crónico que los donantes comprendidos entre los 15 y los 40 años. También coinciden en la influencia positiva de la compatibilidad HLA sobre la supervivencia del injerto, pero que este factor se va perdiendo a partir de que la edad del donante aumenta. Por su parte Leivestad⁷¹ apunta que la presencia de incompatibilidades HLA A y DR empeoran la supervivencia de primeros y segundos trasplantes. Pero en los retrasplantes el estado del PRA del receptor es el factor de mayor influencia en la supervivencia del mismo.

De todas formas, parece lógico pensar que si ha existido una respuesta inmune contra el injerto en forma de rechazo agudo, es porque se han formado o ya existían anticuerpos contra este injerto (muchas veces no detectados por pruebas cruzadas convencionales previas) o que la inmunidad celular (no tenida en cuenta en las determinaciones de PRA) actúa contra un cierto tipo de antígenos presentes en el injerto, y que el mismo proceso que ha generado el daño temporal clínicamente reversible por este rechazo agudo generará también una reacción inflamatoria o fibrótica como respuesta, con la consiguiente progresiva pérdida funcional de nefronas. Si la noxa se repite la fibrosis irá en aumento y degenerará en un cuadro de hiperfiltración que, al cabo del tiempo, ocasionará un deterioro precoz de la función renal y una peor supervivencia del injerto a medio y largo plazo. Por ello, se postula que en la etiopatogenia de la **disfunción crónica del injerto renal** o rechazo crónico del injerto cohabitan factores antígeno dependientes, como son el rechazo, y otros antígeno independientes, como la fibrosis y la hiperfiltración⁶.

Nicol y colaboradores⁷³, en un estudio retrospectivo de 348 injertos que sobrevivieron más de 12 meses, establecieron que los factores inmunológicos: PRA elevado, trasplantes previos, episodios de rechazo precoces y las transfusiones previas, son factores de mal pronóstico para el injerto y nos indicarían alto riesgo de pérdida del injerto en el segundo o tercer año. En resumen, del total de variables que se barajan como posibles factores pronóstico en el trasplante renal, existen unas que se han visto ejercen influencias negativas en la supervivencia del injerto y del paciente; estos factores quedan resumidos en la tabla 5:

PRIMER INJERTO ⁵⁸	DEL PACIENTE ⁵⁸	SEGUNDO INJERTO ⁴⁸
-Edad > 55 años ⁷⁴ .	-Edad > 55 años	-Supervivencia del 1º TR menor a 1 año.
-PRA > 50%	-Receptor hombre o diabético.	-Repetir incompatibilidades.
-Incompatibilidades HLA ⁶⁷ .	-T. isquemia > 36 h.	-No diuresis en 24 horas
-T. isquemia > 36 h.	-No diuresis en 24h.	-PRA > 50%
-No diuresis en 24h.	-PRA > 50%	-1º Donante vivo
-Creat > 200 a los 6 meses	-Incompatibilidades HLA.	-Receptor diabético.

TABLA 5: Factores pronóstico que influyen en la supervivencia del injerto o del receptor.

Los mismos factores enumerados en la primera columna, añadidos a la diabetes y a que el receptor sea varón, también confieren peor supervivencia al paciente⁵⁸. Estos factores, no obstante, no diferencian entre primeros y segundos injertos, aunque implícitamente se cita el estado de sensibilización del paciente, que actualmente se ve influenciado por el hecho de un injerto fracasado previamente.

En otros estudios como los de Hirata y Terasaki⁴⁸ evalúan únicamente los trasplantes, sin tener en cuenta los receptores de primeros injertos, que sirven de grupo control. Estos autores efectúan un amplio y detallado estudio multicéntrico en el que se analizan los factores que influyen el resultado del trasplante durante la década comprendida entre 1984 y 1994. Las variables investigadas por estos autores son las siguientes:

- **Grado de sensibilización del huésped**: los resultados de la supervivencia del trasplante varían dependiendo de la cifra de PRA pico del receptor que haya aparecido en el curso desde la pérdida del primer injerto hasta el implante del

segundo. Se establecen claras diferencias a partir de PRA superior al 50%. Sin embargo, no encuentran diferencias significativas (sólo 2% en el primer año) entre los pacientes no sensibilizados (PRA: 0-10%) y los poco sensibilizados (PRA: 11-50%). Igualmente observan que el número de pacientes hipersensibilizados se incrementa en los que esperan el segundo injerto (40%) y aún más en los que esperan terceros o cuartos injertos (55%). Los datos dependen del punto de corte arbitrario que se tome como cifra de PRA. Así Bryan⁶⁰ al comparar la supervivencia de los pacientes con PRA>80% y los que tienen cifras inferiores, no observa diferencias. Este resultado podría explicarse porque en el segundo grupo habría un número importante de pacientes con cifras de PRA entre 30 y 79%.

- **Supervivencia del primer injerto**: Los pacientes que rechazaron el primer injerto dentro de los 12 primeros meses tuvieron peor resultado en la supervivencia del segundo, aunque debe reseñarse que éstos contribuyen enormemente a formar el grupo de los hipersensibilizados. Al examinar los pacientes con supervivencia del primer injerto menor de 6 meses, Yanagiya¹⁹ aprecia que la supervivencia del segundo también es menor, independientemente del grado de sensibilización que hayan adquirido.
- **El periodo entre el fracaso del primer injerto y el trasplante**: no se observó como motivo de peor resultado del trasplante, pero sí se vio que los pacientes hipersensibilizados tenían periodos mayores de espera para el trasplante por la dificultad de encontrar donante ideal.

- **Compatibilidad HLA**: como cabría esperar por las explicaciones del reconocimiento inmunitario, el número de identidades HLA está íntimamente ligado al resultado del trasplante, a menor número de incompatibilidades mejor supervivencia y menor número de rechazos, aunque actualmente ya hay estudios con buenos resultados con trasplantes de cadáver con 6 incompatibilidades HLA⁷⁵. La repetición de incompatibilidades HLA en el segundo injerto sólo ha demostrado ser perjudicial en el grupo de HLA-DR, y no así si se repiten incompatibilidades del tipo HLA-A o B con el primer injerto. En este apartado contrastan los resultados de *Bryan*⁶⁰, en que sólo aprecia influencias de la compatibilidad HLA DR en los pacientes con PRA mayor del 80%, y los de *Busson* y colaboradores⁶⁸ que coinciden en ver enorme influencia de la compatibilidad HLA en los pacientes con PRA mayor del 25%. Por su parte, *Leivestad*⁷¹ únicamente observa influencias de la compatibilidad HLA A y DR en los pacientes retrasplantados, no encontrando influencia de los antígenos del grupo HLA B. *McLaren* y colaboradores⁶ estudian el efecto de la compatibilidad HLA a largo plazo y no encuentran relación entre éstas y la aparición de nefropatía crónica del trasplante, pero sí que existe relación con los episodios de rechazo agudo tardío.
- **Tipo de donante**: se observa mejor supervivencia del segundo injerto únicamente en casos en que tanto el primero como el segundo injerto proceden de donantes vivos, este hecho se relaciona porque estos receptores tienen generalmente más identidades con el donante, lo que ocasiona menor grado de sensibilización y la supervivencia del injerto suele ser mayor.

- **Diuresis en las 24 horas primeras**: la aparición de diuresis en las primeras 24 horas postrasplante renal es un factor independiente de buen pronóstico, los pacientes que no orinan en el primer día postrasplante tienen, en cifras globales, peor supervivencia del injerto que se evidencia ya a los 3 meses. Este factor es todavía más intenso en segundos y terceros trasplantes, hecho, además, que se muestra con mayor frecuencia en estos casos. Asimismo, un factor íntimamente relacionado con la producción de diuresis son los requerimientos dialíticos, que confieren también peor pronóstico en la supervivencia del injerto. En la mayoría de retrasplantes con pobre o no función inicial la causa son mecanismos inmunológicos que son desconocidos o no detectables¹⁹.
- **Diabetes insulino dependiente**: la proporción de paciente diabéticos insulino dependientes en las listas de espera para segundos o posteriores trasplantes es superior a la de los primeros. Los pacientes diabéticos tienen menor supervivencia del injerto, menor índice de retrasplante y mayor tasa de complicaciones médicas. En contraste con los resultados de *Geddes*⁵⁸, la diabetes no es factor de mal pronóstico en la supervivencia del primer injerto.
- **Rechazo agudo**: Como hemos mencionado previamente, existe discrepancia sobre la importancia del rechazo agudo en la supervivencia a largo plazo del injerto, ya se trate de primeros injertos o retrasplantes. Lo que sí parece lógico pensar es que el rechazo agudo (comprobado histológicamente, y no asumiendo como tal todo deterioro transitorio de la función renal que mejora al aumentar la dosis de inmunosupresor) evidencia una reacción inmunológica activa del receptor frente al

injerto, y que a pesar de los tratamientos inmunosupresores puntuales que se administren el estado de hipereactividad inmunológica persistirá y ocasionará a la larga peores resultados del injerto renal.

Aparte de marcadores clínicos mencionados, existen pocos marcadores bioquímicos específicos del trasplante que sean utilizables a priori para establecer el pronóstico del trasplante. Hasta hace poco se disponía únicamente del valor de PRA como valor predictivo pretrasplante de la supervivencia, pero este valor, muy útil en el retrasplante, pierde parte de su utilidad en primeros trasplantes debido a que la mayoría de receptores no están sensibilizados. Recientemente se está trabajando sobre la utilidad de la fracción soluble del CD30^{76,77,78} como valor que identifica con muy buena discriminación a los receptores muy respondedores^{76,78} e incluso del grado de rechazo que podrán presentar tras el trasplante⁷⁷ independientemente de que sean primeros o posteriores trasplantes o de las identidades HLA. También disponemos de marcadores histológicos, si se valoran los depósitos de complemento C4d en las células endoteliales tras la biopsia renal⁷⁹ nos permite augurar el pronóstico del injerto independientemente de los episodios de rechazo aparecidos. Mahoney y colaboradores⁴⁶, en un intento de buscar otros marcadores bioquímicos que actúen como factores predictivos de la supervivencia del injerto en las primeras semanas postrasplante o incluso antes de él, analizan a 90 pacientes retrasplantados con *crossmatch* negativo. Llevan a cabo un *crossmatch* por citometría de flujo en el primer mes tras el trasplante, aquellos pacientes que dan positiva esta prueba y se acompañan de un PRA superior al 10% o con una pobre supervivencia del primer injerto, tienen una peor supervivencia del injerto que el resto. Este hecho incide en la necesidad de utilizar test de la máxima sensibilidad y

especificidad, sobre todo en pacientes de alto riesgo. Curiosamente el test no tiene influencias negativas si el PRA previo al trasplante es inferior a 10%.

La aparición de anticuerpos contra antígenos del sistema HLA no siempre es detectada previamente al trasplante, en ocasiones la detección de estos anticuerpos sólo se detecta tras el trasplante. *Braun*⁶⁹ observa que en estos casos la positivación de los títulos de anticuerpos tras el trasplante con PRA pretrasplante de 0%, estaban asociados a un elevado índice de rechazo (100%) y una considerable tasa de pérdida precoz del injerto (38%), en comparación a aquellos pacientes que no positivizaban los títulos de anticuerpos tras el trasplante (41% y 4% respectivamente). Estos datos indican que no siempre es detectable el grado de inmunización o sensibilización del receptor antes del trasplante, y que la búsqueda de este y otros factores pronóstico en las primeras semanas post trasplante podría repercutir en usar pautas inmunosupresoras más potentes y protocolos de seguimiento más exhaustivos.

Pero no sólo es importante el buen pronóstico a corto plazo (menos de 12 meses) del injerto, que ya había mejorado significativamente desde la introducción de la ciclosporina. La supervivencia del injerto pasado el primer año con un óptimo funcionamiento del mismo debería desembocar en un trasplante de larga duración, pero eso no ocurre siempre así. No se sabe por qué algunos pacientes en los que el injerto sigue un curso satisfactorio durante 12 meses luego fracasa a medio plazo (entre el segundo y tercer año) mientras que en otros la supervivencia se prolonga. *Nicol*⁷³ y colaboradores observan que el pronóstico a medio y largo plazo no está influenciado por

la pauta inmunosupresora (azatioprina versus ciclosporina), sino que son precisamente los factores de tipo inmunológico los que confieren peor pronóstico a medio plazo, estos factores inmunológicos son:

- 1.- PRA elevado antes del trasplante.
- 2.- Trasplantes previos.
- 3.- Episodios de rechazo precoces.
- 4.- Los pacientes politransfundidos.

Este hecho explicaría que la sensibilización inmunológica, por leve que sea (se detecte o no) se puede presentar de diferentes formas clínicas a lo largo de la evolución del injerto, pero que al final acaba teniendo efectos deletéreos sobre la supervivencia a medio plazo del injerto. La influencia inmunológica en la supervivencia a medio plazo del injerto la confirman *Piazza* y colaboradores⁴², quienes analizan de forma prospectiva 120 primeros trasplantes de pacientes no sensibilizados (PRA: 0%), y encuentran que la creación de anticuerpos específicos contra antígenos del donante (detectados por citometría de flujo) en el primer año postrasplante se correlaciona con mayor incidencia de pérdida del injerto a los dos años y más episodios de rechazo.

Se ha detectado mayor incidencia de retraso de la función del injerto en los pacientes que reciben segundos trasplantes renales. Las cifras de creatinina y los requerimientos de diálisis en estos pacientes han sido siempre superiores a los de primeros trasplantes⁴⁸. Los pacientes que reciben terceros y cuartos injertos tienen aún peores resultados que los segundos injertos. De todos estos datos se desprende que el estado inmunológico de

los pacientes puede estar detrás de todos estos problemas, incluso aunque no exista rechazo hiperagudo clínicamente manifiesto, el reconocimiento de los antígenos exógenos por parte de anticuerpos preformados del receptor podría desembocar en la llamada “disfunción primaria del injerto”, que tendría un origen inmunológico a pesar de cursar clínicamente de manera diferente al rechazo. De todas formas la sensibilización frente a antígenos exógenos no tiene porqué estar sólo manifiesta en el nivel de anticuerpos anti HLA, la aparición de otros anticuerpos, la activación de la inmunidad celular y la creación de citoquinas⁶⁹ serían otros factores no detectados de forma rutinaria que conferirían al receptor elevada respuesta inmune ante los antígenos presentes en el injerto.

*Yanagiya*¹⁹ intenta buscar las claves para mejorar los resultados del trasplante, que se deberán basar en dos pilares fundamentales. Por un lado, conseguir que tras el fracaso del primer injerto no aparezcan cifras elevadas de PRA, y por otro, realizar un *crossmatch* lo más fiable posible a fin de evitar falsos negativos que inducirían a la pérdida a corto o medio plazo del injerto. Otros factores a tener en cuenta son la elección de un donante lo más inmunocompatible posible con el receptor, a ser posible con las mismas identidades HLA-DR o al menos que no repita ninguna incompatibilidad con el primer donante y el uso de terapias inmunosupresores adecuadas en segundos trasplantes, en previsión de más procesos de rechazo. La búsqueda y detección de pacientes de elevado riesgo, para que en ellos se adopten terapias inmunosupresoras más agresivas es fundamental, aunque actualmente todos los trasplantes son considerados como tales, cabría diferenciar dentro del mismo

subgrupo entre los de mayor riesgo (aquellos con disfunción precoz del primer injerto). Otro punto a tener en cuenta en los segundos trasplantes sería el acortar al máximo los tiempos de isquemia fría, sobre todo en los donantes cadáver añosos.

3.5.- INTOLERANCIA AL INJERTO FRACASADO

3.5.1.- MANEJO DEL INJERTO RENAL FRACASADO

Se entiende por **fracaso del injerto renal** aquella situación en que el receptor de un injerto renal entra por cualquier motivo de forma definitiva e irreversible en diálisis después del trasplante, se procede a trasplantectomía o exéresis del injerto, el paciente es retrasplantado o incluso se podría considerar como tal si falleciera, tanto si el injerto sigue funcionando o no en el momento del éxitus. Una vez llegado a esta situación en que un injerto renal ha dejado de funcionar definitivamente, la persona portadora del injerto podrá ser, de nuevo, candidata a retrasplante, lo que generará una disyuntiva sobre qué actitud tomar con éste órgano que ha cesado su funcionalismo y no representa a corto o medio plazo un peligro para la vida del enfermo.

Obviamente existen circunstancias determinadas que nos obligarán a la exéresis del injerto renal, como por ejemplo aquellas en que se ponga en peligro la vida del paciente si el injerto permanece en el receptor y que se muestran en la tabla 6:

- Rechazo hiperagudo.
- Complicación séptica: absceso, piodidronefrosis, infecciones de orina.
- Dehiscencias de sutura arterial u otros problemas hemorrágicos no controlables por angiología.
- Trombosis venosa.

TABLA 6: Indicaciones usuales de nefrectomía imperativa del injerto fracasado.

Pero en la gran mayoría de casos en los que se pierde el injerto, el mantenimiento del mismo en su lugar sin necesidad de extraerlo es una postura, cuando menos, defendible porque así se evitan actuaciones invasivas. Objetivamente aún no se ha demostrado beneficio de la exéresis del injerto no funcionante (por fracaso tardío, por rechazo crónico o nefropatía crónica del trasplante, rechazo agudo tardío, recurrencia de la nefropatía de base o aparición de una nueva) con respecto a mantenerlo in situ. En aquellos casos en que no sea imperativa la trasplantectomía quirúrgica, el planteamiento terapéutico puede ser más dispar, dependiendo de las preferencias del centro, del receptor y de las circunstancias que lo rodeen. Clásicamente, cuando se habla de un trasplante renal que ha dejado de funcionar, sea por la causa que sea, las opciones terapéuticas por las que podemos optar son las siguientes:

- **TRANSPLANTECTOMÍA QUIRÚRGICA** electiva: técnica extracapsular realizada precozmente o la técnica subcapsular.
- Mantenimiento del **INJERTO “IN SITU”** y tratamiento médico.

Las ventajas e inconvenientes de cada tratamiento van a ser explicadas a continuación, así como las indicaciones y reseñas bibliográficas en que se defienden o critican de cada una de ellas. Como norma general, debemos tener en cuenta que lo más importante en el momento de fracaso de un injerto renal será seguir una actitud que provoque las menos complicaciones a corto o largo plazo para el paciente, ya sea dejando o retirando el injerto, y que por ello no se comprometa la posibilidad de un trasplante ni el posterior funcionamiento del siguiente injerto.

3.5.2.- TRASPLANTECTOMÍA QUIRÚRGICA ELECTIVA

Durante muchos años se ha sostenido que la trasplantectomía electiva debía seguir indefectiblemente a todo injerto renal que fracasa definitivamente, Voesten y colaboradores⁸⁰ ya hablan de ella en 1982. Los motivos que provocaban esta actitud tan agresiva e intervencionista estaban estrechamente relacionados con el motivo que ocasionó el fracaso, que predominantemente era de tipo inmunológico: rechazo agudo e hiperagudo, así como las complicaciones quirúrgicas irreparables; como se puede comprobar en la serie de Chiverton⁸¹, entre 1975 y 1985, el 72% de los fracasos de injertos renales se producen por rechazo agudo. Con la mejora de la técnica quirúrgica y la introducción de los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina a principios de los años 80, se consigue una inhibición de la interleukina 2, uno de los efectores principales del rechazo agudo celular y así se reducen de forma significativa las indicaciones de trasplantectomía principalmente en los periodos más precoces¹⁹ al disminuir estos tipos de complicaciones señaladas⁸².

El primero en establecer las indicaciones absolutas de nefrectomía del injerto renal no funcionante fue el grupo de Sutherland⁸³ en 1978. Tal y como se ha explicado previamente éstas eran las complicaciones quirúrgicas irreparables, el rechazo hiperagudo y el rechazo agudo o crónico irreversible con sintomatología sistémica. A diferencia de otros grupos, Sutherland fue un pionero en defender que en el resto de casos no incluidos en estas consideraciones se podía optar por no actuar sobre el injerto y dejarlo “abandonado” en el receptor, procediendo a su exéresis únicamente si ocasionaba clínica de intolerancia. Aunque aún años después, en 1982, Voesten y colaboradores⁸⁰ rebaten esta postura y postulan que dejar un injerto fracasado in situ puede ser peligroso y ser foco de infecciones que sean incluso mortales. Como veremos, estos datos no han sido confirmados de forma fehaciente y las posibilidades de complicación grave por el abandono del injerto en el receptor tras el fracaso no son significativas aplicando una correcta pauta de disminución progresiva de la inmunosupresión. Thomas y colaboradores⁸⁴ en 1989 presentan una serie de injertos renales no funcionantes a los que se les retiró completamente la inmunosupresión de forma paulatina por problemas infecciosos y no aparecen problemas añadidos ni aumento del número de trasplantes. Marcan únicamente tres indicaciones de nefrectomía: rechazo hiperagudo, intolerancia al injerto e infección severa del injerto.

Es conveniente tener en cuenta que someter a un paciente a una cirugía para explantar el injerto renal no está exento de morbilidad asociada, pues se trata de una maniobra quirúrgica invasiva que se lleva a cabo en un enfermo de elevado riesgo en el que confluyen tres circunstancias que aumentan el riesgo de complicaciones

postquirúrgicas: un paciente con insuficiencia renal en diálisis, la influencia de un tratamiento inmunosupresor y la reintervención de un área más o menos fibrótica en vecindad de los grandes vasos iliacos, con posibilidad no remota de lesiones graves de estos vasos, trombosis y problemas de irrigación distal en un tipo de paciente donde son ya frecuentes las lesiones ateromatosas previas.

Cuando la exéresis del injerto fracasado era la norma general de actuación, las complicaciones de la cirugía se cifraban entre el 6 y el 28%^{80,81,82,85,86,87,88,89,90} y solían ser de tipo hemorrágico e infeccioso, en especial infección local y sobreinfecciones respiratorias⁸⁰ con destacable comorbilidad si tenemos en cuenta que tratamos con pacientes en hemodiálisis. Al someter estas publicaciones a un análisis más estricto, teniendo en cuenta también las complicaciones más leves, se podrían obtener cifras más elevadas, de hasta el 60%⁹¹ de problemas postoperatorios tras la exéresis del injerto. La presencia de necrosis en el injerto y la uremia se relacionaron con mayor índice de infecciones de la herida, mientras que a la diálisis se le atribuyó el origen de las complicaciones hemorrágicas⁸¹.

La mortalidad de este procedimiento quirúrgico tampoco es despreciable y está en íntima relación con las tres circunstancias anteriormente referidas, la literatura revisada señala la mortalidad entre el 0 y el 16%^{80,81,82,87,88,90,91}. Los resultados vienen resumidos en la tabla 7.

	N° TR	N° TRX	Morbilidad	Mortalidad
⁸⁵ Talbot-W. (1991)	639	75	19 (25.3%)	5 (6.6%)
⁸⁷ Rodríguez G. (1992)	395	90	7 (7.7%)	7 (7.7%)
⁸⁹ Chicharro (1988)	270	30	2 (6.6%)	0
⁸² Riera (1993)	599	53	6 (16.9%)	3 (5.6%)
⁸⁵ Noel (1997)	503	47	14 (29.7%)	S.D.
⁸⁸ Mora (1989)	107	20	2 (10%)	0
⁹⁰ Hansen (1986)	282	49	12 (24.5%)	3 (6%)
⁸¹ Chiverton (1987)	480	154	22 (14%)	2 (1%)
⁸⁰ Voesten (1982)	289	110	15 (13.7%)	1 (1%)

TABLA 7: Resumen de las series recientes de trasplantectomías quirúrgicas. N° TR: cifra de trasplantes realizados; N° TRX: número de trasplantectomías quirúrgicas. S.D.: sin datos

Las dos ventajas teóricas que comporta la exéresis del injerto una vez ha fracasado son: en primer lugar la desaparición prácticamente total de tejido antigénico, en segundo lugar evitar hipotéticas complicaciones posteriores provocadas por la presencia de dicho injerto, como podrían ser la intolerancia o la abscesificación del mismo. De todos modos es preceptivo hacer saber al paciente que existen otras maniobras terapéuticas ante su situación.

Una vez tomada la decisión de la trasplantectomía, la técnica quirúrgica variará en dependencia del momento en que se tenga que realizar. En las primeras semanas tras el implante es preferible optar por una técnica extracapsular debido a que el proceso cicatricial alrededor del injerto no está totalmente establecido, este hecho facilita la disección del injerto, siendo relativamente asequible el rápido acceso al pedículo del injerto y la individualización del mismo. En caso de ser preceptiva la nefrectomía del injerto con posterioridad al primer mes tras el implante se opta preferiblemente por la

técnica de exéresis subcapsular (aunque no está contraindicada la técnica extracapsular, sí que conlleva mayor dificultad técnica), esta técnica descrita por Sutherland y colaboradores en 1978⁸³, provocó un claro descenso de los problemas postoperatorios tras la exéresis de injertos de más de un mes desde su implante, que hasta ese momento acarreaban numerosos problemas por la fibrosis perirenal establecida. Existen estudios⁸⁰ donde las complicaciones de la técnica extracapsular doblan a la subcapsular 16% vs 8%. La trasplantectomía subcapsular busca el plano de disección del injerto por debajo de la cápsula renal, dado que por fuera de la misma existen numerosas adherencias a tejidos vecinos. Con la técnica subcapsular siempre queda un mínimo remanente de tejido alogénico en el receptor, cuya significación clínica e inmunológica parece ser insignificante⁸³, a pesar de ello aun hay centros donde se practica la trasplantectomía extracapsular de rutina en todos los casos en que está indicada la extracción del injerto.

3.5.3.- INJERTO RENAL “IN SITU”

Gustafsson en 1973⁹² fue el primero que apostó por dejar el injerto in situ tras el fracaso de su funcionamiento, proclamando que la mayor ventaja de este proceso era evitar una cirugía innecesaria, reportó 28 casos en los mantenía el injerto in situ en pacientes que retrasplantaba, no observó complicaciones mayores por adoptar esta postura, y sí insinuó la posibilidad de un efecto beneficioso de mantener la inmunosupresión en estos pacientes de cara al retrasplante, y la no necesidad de retirar el primer injerto en el momento del retrasplante si aquel no provocaba molestias ni estaba infectado.

Aparte de la ventaja de obviar una cirugía en muchos casos evitable, otros detractores de la trasplantectomía electiva defienden que, al igual que sucede con los riñones nativos, dejar el injerto fracasado in situ favorece en algunos casos la eliminación de líquidos (se puede mantener en ciertos casos diuresis residual producida por el injerto ya fracasado a pesar de reiniciar la diálisis) y la producción variable de eritropoyetina por el injerto lo que evita un considerable número de transfusiones (actualmente, con el uso generalizado de eritropoyetina recombinante esta razón no es tan importante). Sin embargo esta opción terapéutica tan solo es aceptable si no se cumplen los supuestos expuestos por Sutherland⁸³ y no aparece intolerancia al injerto. Actualmente, y debido al número cada vez mayor de pacientes retrasplantados y en listas de espera para terceros, e incluso, cuartos trasplante, el abandono de un injerto “in situ” podría ocasionar dificultades técnicas y compromiso de espacio si se quiere optar por la reutilización de las fosas ilíacas. La exéresis del injerto, aunque no soluciona completamente el problema, puede representar una alternativa.

3.5.4.- ETIOPATOGENIA Y SINTOMATOLOGIA CLINICA DEL SINDROME DE INTOLERANCIA AL INJERTO

El injerto renal, funcionando o no funcionando, puede sufrir diferentes procesos expansivos, infecciosos, obstructivos o inflamatorios pero, por norma general, no provoca ningún tipo de dolor, únicamente una cierta molestia local debido al aumento de tamaño es posible. La ausencia de sensibilidad dolorosa del injerto es debida a que se trata de un órgano denervado en su cápsula, donde se ubican las terminales nerviosas

que recogen información sobre el grado de distensión capsular. Así pues, los procesos obstructivos, que en el órgano nativo provocan típicos cuadros de dolor cólico, no inducirán dolor alguno si acontecen en un riñón trasplantado a menos que interesen a estructuras vecinas: peritoneo, pared muscular... El estado de denervación ha venido provocado durante las maniobras de disección de la grasa perirenal en la extracción del injerto del donante. Por este motivo, prácticamente todas las patologías aparecidas en el injerto funcionante únicamente se manifestarían por alteraciones sistémicas sin clínica local.

Cuando nos centramos en el injerto una vez que ha perdido definitivamente su funcionalidad, este concepto puede cambiar y las manifestaciones locales como dolor, sensación de tensión y ocupamiento en la zona del injerto pueden ser la manifestación del llamado síndrome de intolerancia al injerto. El dolor, en estos casos, no viene provocado por distensión capsular, sino por la aparición de una reacción inmunológica del huésped contra el injerto. Asimismo, más síntomas sistémicos pueden ponerse de manifiesto al fracasar el injerto: la fiebre de origen incierto o poco claro, en ocasiones simplemente se trata de febrícula mantenida acompañada de un permanente estado general deteriorado, la hipertensión mantenida y rebelde al tratamiento médico, hematuria puede en ocasiones ser un síntoma de la intolerancia, así como los estados pseudo gripales o sensación permanente de malestar generalizado, que no se tenía antes del fracaso y que no mejora con la diálisis⁹³. Los síntomas que pueden ser manifestación del síndrome de intolerancia al injerto vienen resumidos en la siguiente tabla.

<ul style="list-style-type: none">▪ Dolor en la zona del injerto▪ Tumefacción local▪ Aumento palpable del tamaño del injerto▪ Sensibilidad en la fosa ilíaca▪ Fiebre o febrícula mantenida▪ Hipertensión no controlada▪ Hematuria▪ Malestar generalizado▪ Cuadro pseudogripal, toxicidad sistémica
--

TABLA 8: Síntomas de la intolerancia al injerto fracasado

Dada la posibilidad de diálisis que se presenta en la patología renal terminal, el riñón trasplantado es un órgano en que existe la opción de poder dejarlo en su ubicación una vez ha perdido su función si necesidad de retirarlo, esto hace que si se suprime de forma brusca la inmunosupresión por completo, el injerto puede ser blanco de los agentes efectores del sistema inmunológico, que provocarían una reacción inmune de grado variable con intención de destruirlo. La inmunosupresión debe disminuirse, tras el fracaso definido del injerto, de forma progresiva hasta su completa retirada en menos de 6 meses, ya que no se han demostrado beneficios de prolongar más de 6 meses este tratamiento³.

El síndrome de intolerancia al injerto renal fracasado es la manifestación clínica de un proceso inmunológico que se desata en contra del injerto una vez se ha retirado o

disminuido la inmunosupresión. Si ya mientras el injerto es funcionante es necesaria una terapéutica inmunosupresora para evitar el rechazo, esta no debe abandonarse bruscamente al volver a diálisis, ya que el injerto no funcionante seguirá siendo objetivo del sistema inmune, será reconocido como elemento extraño y se desarrollará una respuesta enérgica contra éste. Es también conocido que los injertos fracasados de forma más precoz y por causas inmunológicas tendrán mayor tendencia a presentar reacciones de tipo inmunológico una vez establecido el fracaso¹⁹; por el contrario los riñones perdidos por fracaso crónico en los que, se supone, ya se había establecido cierta tolerancia, tienen menor índice de aparición de intolerancia, aunque ésta no es imposible, ni mucho menos, ni se ha encontrado un factor causal directo de la aparición de clínica de intolerancia al injerto.

Lógicamente, antes de dictaminar el diagnóstico de intolerancia al injerto por la aparición de clínica sugestiva del mismo, como fiebre, hematuria, dolor o malestar generalizado, es conveniente descartar otras patologías que pueden presentarse en el receptor y que pueden llevar a errores diagnósticos. Estas patologías son, en ocasiones, la causa del fracaso y se manifiestan tardíamente de forma que simulan una intolerancia. Los problemas sépticos como las piodrositis (provocan dolor y fiebre), las grandes litiasis obstructivas que pasan desapercibidas (fiebre y sensación de ocupación del flanco), los tumores en el injerto (pueden dar hematuria) o la estenosis de arteria renal (hipertensión rebelde al tratamiento), podrían presentarse como un episodio que simularía la intolerancia al injerto. Por este motivo, tanto la valoración conjunta del urólogo y del nefrólogo mediante la anamnesis y exploración física del paciente, así como el uso de pruebas de imagen (básicamente la ecografía, en ocasiones TAC o

arteriografía) son necesarias antes del diagnóstico y posterior tratamiento de la intolerancia al injerto.

3.5.5.- MANEJO CLINICO DE LA INTOLERANCIA AL INJERTO

Como se ha comentado ya previamente, la actitud ante el injerto fracasado ha ido variando progresivamente en virtud de la causa principal que provocaba el fracaso. En la actualidad, y debido al incremento de los fracasos tardíos se defiende el mantenimiento del injerto en su lugar una vez ha fracasado dado que así es factible evitar una intervención quirúrgica.

No está estandarizado ni protocolizado de forma general, pero la actitud más aceptada, una vez se decide dejar el injerto in situ, es disminuir progresivamente las dosis de inmunosupresión y de corticoides durante, al menos, 6 meses y, si es necesario, se mantienen unas dosis mínimas de corticoides durante más tiempo a fin de evitar la aparición de clínica de intolerancia⁹³.

Si a pesar de estas maniobras aparece clínica sugestiva de intolerancia al injerto renal, la primera actitud será, si la retirada de la inmunosupresión ha sido muy precoz, volverla a instaurar a las mínimas dosis que consigamos dejar al paciente asintomático. Si, por el contrario, hace varios meses que fue suspendida la inmunosupresión, es recomendable el uso de medicación antiinflamatoria, en nuestro caso se ha utilizado la indometacina vía oral a dosis de 25mg cada 8 horas⁹⁴. El mantenimiento de esas pautas terapéuticas o

el incremento de las dosis serán consideradas como resistencia al tratamiento médico, lo que nos abocará a seguir una pauta más agresiva y que tendrá como finalidad la supresión o eliminación del tejido antigénico del aloinjerto, lo cual lo podemos conseguir de dos formas: por un lado la trasplantectomía quirúrgica, cuyas particularidades, efectos secundarios y morbimortalidad ya han sido comentadas, y por otro lado podemos hacer uso de las modernas técnicas mínimamente invasivas que nos proporciona la angiología, este es el caso de la embolización percutánea del injerto renal.

3.5.6.- EMBOLIZACIÓN DEL INJERTO

El Dr. *Lorenzo* y colaboradores⁹⁵ describieron en 1992 la embolización del injerto renal no funcionante como tratamiento resolutivo y alternativo a la cirugía en el manejo del síndrome de intolerancia al injerto renal fracasado. Basados en las experiencias previas en la embolización de grandes masas tumorales renales irresecables⁹⁶, aplicaron los mismos fundamentos técnicos en lo referente a la embolización a los implantes renales que eran intolerados con el fin de lograr una isquemia del órgano y proporcionar una ablación del mismo, para conseguir así un efecto que tendría que ser similar a la trasplantectomía quirúrgica. En su serie se aplica el uso de etanol absoluto como vehículo de la embolización, lo que ocasiona al paciente importante dolor en la zona del injerto y puede ocasionar efectos secundarios no deseados al tratarse de una sustancia altamente tóxica en el torrente sanguíneo; este detalle se corrigió posteriormente. *Riera* y colaboradores⁹⁷ describen una serie de embolizaciones en la que se utilizan espirales o

“coils” metálicos y, en un principio, spongostan® que se dejan en la arteria renal del injerto provocando de igual forma la isquemia del mismo.

Los efectos secundarios de este procedimiento acostumbran a ser leves y de corta duración⁹⁴; de ellos destaca como evolución no correcta la abscesificación del material embolizado (es decir, el injerto renal), que provoca fiebre y malestar nuevamente al paciente, pero en estos casos la realización de una trasplantectomía resolverá el problema. Las complicaciones de la embolización son poco frecuentes y siempre relacionadas con el acceso vascular a través de la arteria femoral y la posible migración del material de embolización, todo ello está relacionado con la experiencia del personal de angiología, encargado de llevar a cabo técnicamente el procedimiento. Se ha descrito un caso de aneurisma gigante de arteria ilíaca a nivel del pedículo del injerto diez años después de una embolización⁹⁸, la relación causal entre embolización y aneurisma no ha quedado esclarecida.

Los resultados de la embolización son comparables a la trasplantectomía quirúrgica^{93,99}, con menor incidencia de complicaciones y nula mortalidad⁹⁴. En apartados posteriores se explicará de forma pormenorizada los detalles de esta técnica.

3.6.- EMBOLIZACION DEL INJERTO RENAL

3.6.1.- HISTORIA DE LA EMBOLIZACIÓN

La primera descripción de la ablación percutánea de un injerto renal fue realizada por Lorenzo y colaboradores en 1993⁹⁵ en el Hospital Universitario de las Islas Canarias (anteriormente de La Laguna), aunque previamente en congresos nacionales y reuniones del grupo de trasplante renal ya había sido abordado el tema y analizados los primeros resultados funcionales. La indicación de la eliminación “vascular” del trasplante renal no funcionante fue, en todos los casos descritos, la mala tolerancia a los síntomas que provocaba el injerto; en su primera descripción de la técnica destaca el uso de alcohol absoluto para conseguir la ablación del injerto renal. El uso de alcohol absoluto como método de ablación del injerto provocaba demasiados efectos indeseables como intenso dolor en la zona del injerto. Además la técnica distaba de ser sencilla, pues se requería de un acceso arterial para proceder a la alcoholización y otro venoso para evitar que el alcohol utilizado pasara al resto del sistema circulatorio, pudiendo aumentar así la toxicidad. Recientemente se ha comunicado una serie de 6 embolizaciones con alcohol polivinílico con 50% de complicaciones severas¹⁰⁰.

El uso de esta técnica nace como respuesta a una necesidad creada por una patología de aparición reciente y que no existía años atrás, que la provocaba un riñón trasplantado (no propio) y no funcionante que se había dejado en el organismo durante un tiempo variable. En este cuadro clínico se mezclan los problemas surgidos por la ubicación de

un riñón en la fosa ilíaca con el hecho de que se trate de un tejido alogénico que puede, a su vez, provocar problemática de tipo inmune, más o menos solapada porque el injerto ya no es funcionante y por el tratamiento de fondo del paciente.

El año siguiente de la publicación de Lorenzo, en 1994 Riera⁹⁷, en colaboración con los servicios de Nefrología y Angioradiología, del Hospital Universitario de Bellvitge describe por primera vez la técnica de la embolización del injerto renal mediante la utilización de material que “ocluye” la arteria principal del injerto: los espirales metálicos introducidos a través del catéter vascular o “coils”. Esta técnica tiene las ventajas de no precisar de “taponamiento” venoso y de tratarse de ningún material biológicamente no activo, lo que provoca menos efectos indeseables como dolor o fiebre de mayor intensidad que aparecen cuando se provoca la embolización con alcohol absoluto. El control radiológico del procedimiento es mucho más eficaz debido a que los espirales metálicos utilizados para la embolización son radiopacos y permiten la correcta visualización de los mismos en una simple radiografía. La existencia de más de una arteria del injerto, previamente conocido revisando los datos del implante, no ocasiona mayores complicaciones que un procedimiento algo más prolongado, pues deben embolizarse todas las arterias que irrigan el injerto procedentes del árbol ilíaco, pero no así los posibles vasos capsulares que se hayan podido formar a lo largo del tiempo. Debido a su generoso diámetro, y por qué no a la pericia del personal de angioradiología, una vez introducidos dentro de la arteria renal del injerto, las posibilidades de migración y dar embolias a distancia son mínimas. El resultado vascular es inmediato y se puede comprobar la ausencia de flujo al instante. Las posibilidades de repermeabilización son escasas aunque no nulas. Con este

procedimiento ya se habla por primera vez de forma implícita de la llamada “trasplantectomía no quirúrgica”. Posteriormente a los trabajos citados, escasas comunicaciones han aparecido sobre dicho tema, Cofán⁹⁹ revisa las primeras 25 embolizaciones realizadas en el Hospital Clínic de Barcelona, centro con enorme actividad trasplantadora, Atar¹⁰² 26 casos realizados en Israel. Más recientemente Cofán¹⁰⁰ en 2002 y Lorenzo¹⁰³ en 2003 ya la postulan las virtudes y beneficios de esta técnica como tratamiento de elección del Síndrome de Intolerancia al Injerto, observando excelentes resultados clínicos con escasos efectos secundarios.

En la siguiente página se pueden observar las fases arteriográficas de la embolización del injerto renal.

FIGURA 9: En la siguiente serie de fotografías se observan las fases de la embolización de un injerto renal. A. Aortografía y localización de ostium de la arteria del injerto, B. Arteriografía selectiva del injerto, se aprecian todas las ramificaciones arteriales, C. Fase nefrografica, se comprueba la perfusión de la totalidad del parénquima renal sin eliminación por la vía urinaria D. Ausencia de flujo en el injerto tras oclusión de la arteria con coils metálicos visibles en la radiografía.





3.6.2.- OBJETIVOS DE LA EMBOLIZACIÓN

La embolización percutánea del injerto renal fracasado cumple la misión de excluir del torrente circulatorio al injerto renal que está provocando sintomatología clínica no deseada sin tener que optar por la exéresis quirúrgica del mismo. Una vez perdida la función para la que había sido trasplantado, la opción de no tener que intervenir al paciente para extraerle el injerto y dejarlo como un órgano “aislado” del resto de la circulación permite al médico responsable tener a mano una opción más de tratamiento y menos agresiva que la exéresis quirúrgica. Los pros y los contras de ambos tratamientos: quirúrgico y percutáneo, son explicados en el capítulo cuarto de este trabajo.

Los **objetivos** que debiera cumplir una embolización percutánea del injerto renal practicada por presentar intolerancia o rechazo al injerto son los siguientes:

1. Desaparición de los síntomas: en los casos de aparición de clínica no deseada provocada por el injerto renal no funcionante se recurre a este procedimiento como método de tratamiento sintomático. Los síntomas que puede dar un injerto renal ya se han comentado previamente en el apartado de la intolerancia, pero tanto si aparece dolor, fiebre, incluso hematuria macroscópica, la embolización del injerto debería dejar al paciente completamente asintomático de forma permanente.

2. Dejar el injerto avascular: de inmediato tras la embolización hemos de ser conscientes que el injerto ha sido completamente embolizado y que no llega aporte sanguíneo a él (figura 9, D). Posteriormente, mediante una comprobación realizada a partir de las 24 horas de la embolización, utilizando radioisótopos o una arteriografía por sustracción digital o DIVAS, pondremos de manifiesto la ausencia de flujo vascular arterial al injerto renal o el fracaso de la técnica por repermeabilización. El uso de este procedimiento no está justificado siempre, únicamente por la persistencia de los síntomas o ante dudas aparecidas en el momento de la embolización, será necesario realizarlo. En caso de prever una segunda embolización, optaríamos por el diagnóstico a través de nueva arteriografía, ya que podríamos aprovechar el acceso vascular para, en caso de persistir la perfusión, reproducir la técnica.

3. Conseguir atrofia del riñón: en sucesivos controles de imagen, ya sea por ecografía o por tomografía computerizada, o en ocasiones por la mera exploración física, solemos apreciar la disminución del tamaño del injerto, que suele ir a la par con la desaparición de las molestias. En la mayoría de ocasiones se puede apreciar la completa calcificación de todo el parénquima, resultado de la atrofia a la que se ha llegado, y que es fácilmente identificable en una radiografía simple abdominal.



FIGURA 10: Radiografía simple renal que muestra una completa calcificación de un injerto renal embolizado 3 años atrás.

4. Evitar la trasplantectomía: si se cumplen los tres anteriores objetivos: dejamos el injerto avascular hasta que se atrofia y, sobre todo, desaparecen los síntomas de intolerancia, conseguiremos llegar al final de nuestro camino, que es curar al paciente y evitarle la extracción del injerto renal, que es una gran agresión física con riesgo de mortalidad, no elevado pero sí significativo.

5. No dificultar la trasplantectomía: del mismo modo que la gran mayoría de los casos la embolización evita la exéresis del injerto; en el supuesto de que ésta se tuviera que llevar a cabo posteriormente, no se han encontrado (o al menos no se han comunicado) dificultades o complicaciones añadidas para el tratamiento quirúrgico después de haber realizado la embolización de dicho injerto. En

nuestra experiencia, los casos de nefrecctomía del injerto después de una embolización no han presentado mayor dificultad quirúrgica ni han requerido de maniobras diferentes que en las trasplantectomías tardías realizadas sin embolización previa.

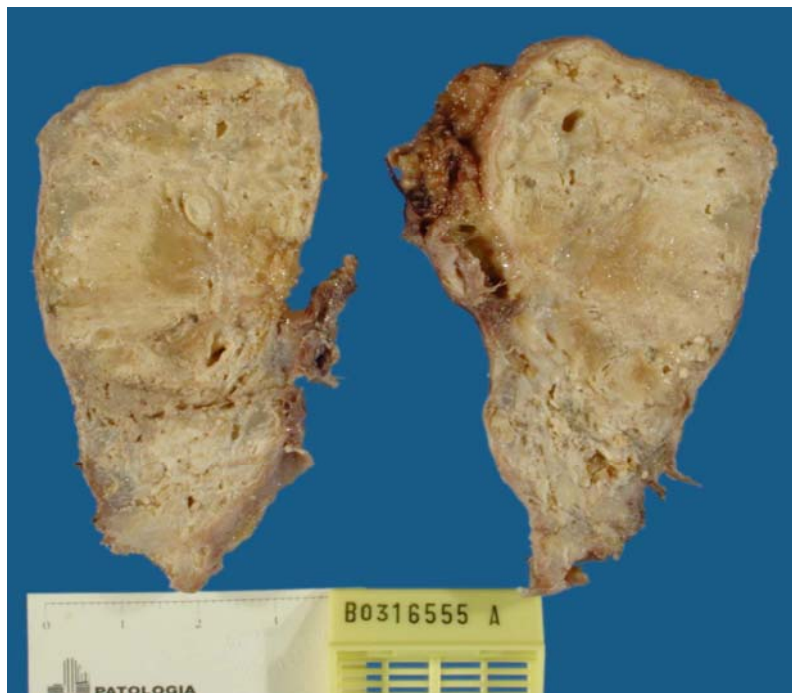


FIGURA 11: Aspecto macroscópico de un injerto calcificado tras una embolización. Imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Bellvitge.

3.6.3.- CONDICIONES E INDICACIONES DE LA EMBOLIZACIÓN

Para indicar una embolización de un injerto renal, en primer lugar, debemos asegurarnos que este ha fracasado de forma definitiva y de que no existen posibilidades de recuperación. Después de esta pertinente formalidad, deberá existir un motivo que nos obligue a actuar sobre el injerto, ya que la gran mayoría de los trasplantes, una vez

fracasados, pueden dejarse “in situ” con progresiva retirada de la inmunosupresión sin que por ello provoquen molestias al enfermo. El motivo principal, pero no único de indicar la embolización es la intolerancia clínica al injerto que no responde al tratamiento médico con inmunosupresores, corticoides (preferentemente Prednisona) y otros antiinflamatorios no esteroideos, o que el uso prolongado de los mismos para el control de los síntomas sea perjudicial para el paciente. Otra indicación menos frecuente, no atribuible a la intolerancia es la hematuria, con o sin diuresis residual, siempre que se confirme el rígen renal y se descarten otras posibles etiologías.

La exploración física del paciente es fundamental, debemos percatarnos de que no exista una eventración importante, ya que, en el caso de que existiera la cirugía nos podría solucionar dos problemas en un solo acto. Valorar los pulsos femorales u otros accesos vasculares en pacientes que suelen tener larga historia de diálisis es fundamental. Las exploraciones de imagen son el complemento indispensable, descartar patología asociada a la intolerancia u otros motivos que puedan simular una intolerancia al injerto y que tengan solución quirúrgica: la dilatación de la vía urinaria del injerto acompañada de fiebre y dolor no suele tener solución con una embolización, sino con la exéresis del injerto. Del mismo modo, la presencia de nódulos renales sospechosos, abscesos, colecciones cercanas al injerto u otras anomalías subsidiarias de tratamiento quirúrgico o que pudieran ocasionar la clínica deben descartarse.

Por norma general, si la clínica es compatible, con una ecografía con doppler del injerto tenemos suficiente, en caso de dudas ya se puede recurrir a las tomografías, resonancia magnética, gammagrafía o cuantas exploraciones necesitemos. Debemos tener en cuenta

que los síntomas que provocan la intolerancia al injerto tienen origen inmunológico, provocados por una reacción antígeno-anticuerpo, y que al “bloquear” la circulación arterial, aislamos el tejido con potencial antigénico del resto de la circulación sistémica, lo que desembocaría en el control de los síntomas.

Una vez descartados otros procesos, tras la mejoría del cuadro con la reintroducción de la medicación, dado que el mantenimiento de la misma podría ser perjudicial se le plantea al enfermo la posibilidad de la embolización. Asimismo, debe conocer que existe la opción de la cirugía abierta, y que en caso de persistir los síntomas, la cirugía sería considerada como segunda alternativa.

Las condiciones para la embolización del injerto intolerado se exponen en la tabla siguiente:

- Aparición de clínica de intolerancia o hematuria persistente procedente del injerto.
- Mejoría de la intolerancia tras la inmunosupresión.
- Descartar otros procesos coexistentes en el injerto: litiasis, hidronefrosis, absceso, masas...
- Ausencia de eventración de la herida que precise cirugía reparadora.
- No contraindicación por angiología: alergia al contraste yodado, imposibilidad de acceso vascular...
- Aceptación del paciente.

TABLA 9: Condiciones para la embolización del injerto renal.

3.6.4.- CONTRAINDICACIONES PARA LA EMBOLIZACIÓN

Ya se ha esbozado en el punto anterior cuales serían la contraindicaciones para llevar a cabo una embolización del injerto; en principio cualquier paciente que no cumpliera la condiciones anteriormente citadas no sería candidato a este procedimiento.

El momento en que el riñón trasplantado ha perdido su función no es por si misma una razón para contraindicar la maniobra de embolización, ya que riñones con disfunción primaria del injerto en los que nunca ha habido función pueden ser dejados in situ, con posibilidad en un futuro de embolizarlos si apareciera intolerancia. De todas formas la decisión del equipo trasplantador es fundamental para decidir en casos especiales como la disfunción primaria del injerto sin etiología conocida la posibilidad de exéresis del trasplante. Siempre deben tenerse en cuenta los postulados que dio Sutherland en 1978⁸³ como indicaciones de transplantectomía.

En general se admite que las contraindicaciones clásicas para practicar la embolización del injerto, en las que aparece, de forma precoz o tardía, sintomatología clínica compatible con síndrome de intolerancia al injerto son las siguientes:

- ✓ Necesidad de practicar cirugía sobre el área del injerto por cualquier motivo.
- ✓ Sospecha de proceso séptico sobre el injerto: abscesificación, presencia de litiasis o de dilatación de vía urinaria.
- ✓ Presencia de una o varias tumoraciones tanto de riñones nativos como del trasplantado que pudieran explicarnos los síntomas.
- ✓ Alergia severa a medios de contraste yodados, que pudieran contraindicar la realización de angiografías y de los posteriores controles que pudieran necesitarse.
- ✓ Deseo explícito del paciente, en algunos casos la pérdida del injerto se asocia a unas connotaciones negativas y el paciente expresa su voluntad de desprenderse del injerto.

A pesar de que las indicaciones y contraindicaciones de la embolización están bien definidas, debe tenerse en cuenta el último punto de la lista, donde la decisión del propio paciente a seguir teniendo un injerto fracasado y que le molesta o querer que se le quite es la que nos inclinará a seguir un camino u otro, siempre dentro del sentido común y de la correcta praxis médica.

3.7.- CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS ANTE UN TRASPLANTE

A modo de resumen de lo expuesto en párrafos anteriores, donde se analiza el papel de la inmunización o sensibilización de los individuos candidatos a ser receptores de órganos y donde se explican los mecanismos de medición de esta sensibilización, que prácticamente siempre es adquirida, entendemos que existen **cuatro variables que pueden influir en la magnitud de la respuesta inmunológica** a la hora de someter a un individuo a un trasplante de un órgano procedente de un donante no idéntico:

Factores propios del donante.

Compatibilidad entre donante y receptor.

Pauta de inmunosupresión administrada.

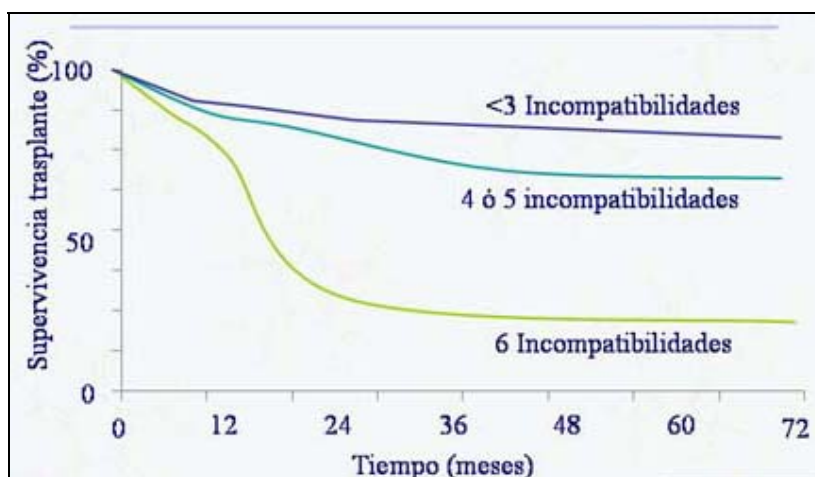
Factores inmunológicos genéticos y adquiridos del receptor.

La manipulación que podamos ejercer sobre cualquiera de estas variables se realizará con la intención de que la respuesta inmunitaria del receptor contra el órgano trasplantado sea la menor posible. Lograr la mayor tolerancia posible al injerto y así esperar mejores resultados globales en la supervivencia del injerto renal.

3.7.1. Los **factores dependientes del donante**, intrínsecos al propio paciente que recibirá el órgano que nos mejorarían la supervivencia del injerto son, por lo general, variables sobre las que apenas podemos influir, excepto en el caso de

donantes vivos. En nuestro entorno, donde todavía la gran mayoría de donantes son cadáveres, cada vez de mayor edad y con mayor patología asociada, únicamente podríamos modificar la elección del receptor adecuado, la adecuada técnica de extracción y la menor isquemia para contribuir al éxito posterior. Estos procedimientos están en la actualidad plenamente establecidos y no se han logrado grandes avances en los últimos años. Apuntar sobre este punto que si bien no se puede influir demasiado en la calidad del donante, la máxima semejanza entre donante y receptor es fundamental para que las características de donantes, en ocasiones subóptimos, no influyan excesivamente en los resultados del trasplante.

3.7.2.- La máxima **compatibilidad donante-receptor** es siempre deseada, pero no siempre se consigue, en ocasiones motivada por múltiples tesituras colaterales, como la compatibilidad de edad, el tiempo en lista de espera, la no disponibilidad temporal de algunos receptores, y diversas causas aparecidas en el momento de la selección del receptor idóneo. Obviamente, además de la compatibilidad total ABO, es precisa una cierta compatibilidad de edad y las mayores identidades inmunológicas HLA posibles (por este orden: DR, A y B) entre donante y receptor, pues aunque el primer año los resultados pudieran ser comparables al margen del número de compatibilidades, los resultados a largo plazo mejoran cuantas menos incompatibilidades HLA existen, tal y como se muestra en la gráfica 8.



GRÁFICA 8: Comparativa de las curvas de supervivencia del injerto renal dependiendo del número de incompatibilidades HLA entre donante y receptor. Tomado de "Guía de Inmunología Práctica. Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba"

3.7.3. En cuanto a la **pauta de inmunosupresión**, las nuevas drogas inmunosupresoras con pautas de hasta cuatro fármacos garantizan el adecuado poder de bloqueo del sistema inmunitario del receptor, asociado a la máxima comodidad en la administración, la minimización de los efectos nocivos y las menores infecciones oportunistas. La combinación de un anticalcineurínico como la ciclosporina o el tacrolimus con una antimetabolito (micofenolato o, antiguamente, azatioprina) y la asociación de dosis de mantenimiento bajas de corticoides parecen la terapia estándar en casos no complicados, que incluso podrían ser obviados en casos seleccionados¹⁰⁴. Para casos especiales o pautas de inducción justo después del implante podemos optar por inhibidores de la m-TOR (sirolimus o everolimus), anticuerpos monoclonales anti-receptor del CD25 (basiliximab) o los anticuerpos policlonales que han demostrado un buen poder de inmunosupresión selectiva con menores efectos secundarios.

3.7.4. En lo referente a la **sensibilización de los receptores**, sabemos que el descenso de las transfusiones pretrasplante ha mejorado el estado inmunológico de los receptores de primeros injertos, donde apenas aparecen casos de hipersensibilización previa al trasplante. Por otro lado, se ha hecho un detallado resumen de lo conocido sobre el efecto de la sensibilización en segundos o terceros trasplantes. Hasta la fecha, el control permanente de las cifras de PRA posteriores a la pérdida del injerto no esta al alcance de nuestras manos, sólo podemos actuar de forma temporal sobre el “pool” completo de anticuerpos con terapias de inmunoabsorción y plasmaféresis, técnicas que eliminan las inmunoglobulinas circulantes pero que no pueden modificar la memoria antigénica. Estos procedimientos se utilizan únicamente en casos muy seleccionados y donde existe un alto riesgo de rechazo (pacientes altamente hipersensibilizados: PRA>90%, diferencias en el sistema ABO y crossmatch positivo), pero esta actuación sólo parece posible en trasplante de vivo, donde la preparación previa del receptor puede llevar el tiempo que se desee. Igualmente sabemos que si el PRA (tanto en sus niveles máximos como en las determinaciones previas al retrasplante) es bajo las posibilidades de éxito en el retrasplante son mayores. En el caso particular que nos ocupa, es decir el de los retrasplantes de riñón, ha quedado claro que la existencia de un trasplante previo favorece la sensibilización del receptor, las cifras de PRA de estos individuos suele ser mayor que en los receptores de primeros trasplantes y por tanto los resultados a medio largo plazo son peores.

En resumen, conseguir un órgano inmunológicamente idóneo (lo más compatible posible y de edad similar), de un donante mantenido en buenas condiciones hemodinámicas, con una correcta técnica de extracción que se asocie a la menor isquemia posible, para un receptor en las mejores condiciones de tolerabilidad inmunitaria, tener un *crossmatch* negativo realizado con la mayor sensibilidad posible y administrar una adecuada pauta inmunosupresora, serían los fines a alcanzar para conseguir mejoras en la supervivencia de los injertos y descensos en las cifras de rechazo. Se han citado igualmente varios factores pronóstico, tanto del primer injerto, como del receptor y del segundo injerto, que nos indicarán a priori las expectativas de éxito que va a tener el trasplante y nos informan sobre los procesos a evitar o prevenir. Se trata de variables independientes, algunas de ellas inherentes al estado en que se encuentra el receptor o el órgano, otras sobre las que podemos influir a veces con pequeñas maniobras para mejorar los resultados.

Así pues, toda manipulación ejercida antes del trasplante, que no perjudique al receptor ni al injerto, que suponga una mejora de cualquiera de los parámetros que influyen en los resultados de supervivencia del trasplante sería beneficiosa para el receptor. Y si estamos hablando de receptores de riesgo elevado como lo son los de segundos o terceros trasplantes, esta mejoría sería todavía más beneficiosa, puesto que las posibilidades de retrasplante posteriores se irán desvaneciendo al ir acumulando factores de mal pronóstico. Uno de los factores más importantes de mal pronóstico es la sensibilización elevada del receptor contra antígenos HLA que pueden estar presentes en los posibles órganos que se le implanten.

Sabemos, de todo lo expuesto, que los retrasplantes (de riñón) tienen peores resultados a medio y largo plazo en la supervivencia de los injertos en comparación con los primeros implantes⁴⁸. Una de las factores que ocasiona el descenso de la supervivencia del injerto es la sensibilización inmunológica que ha sufrido el receptor con el primer trasplante, que ya ha fracasado y no suele cumplir ya función alguna en el organismo. El mejor modo de medir la sensibilización inmunológica de un paciente que va a ser receptor de un órgano es, actualmente, el valor del PRA. Por otro lado, conocemos que la mayor parte de las pérdidas de unidades renales trasplantadas ocurren, en la actualidad, por rechazo crónico o nefropatía crónica del trasplante, situación que aparece a partir, generalmente, de los 12 meses del implante (en ocasiones antes). En estas circunstancias el injerto no suele requerir una extracción quirúrgica de forma obligada. Aunque apareciera clínica de intolerancia al injerto, esta se puede controlar médicamente en la gran mayoría de los casos. Sólo en casos de intolerancia al injerto que no responda a la medicación, que precise altas dosis para su control o si aparecieran otras complicaciones relacionadas con el injerto se procede a la ablación del mismo, como se ha explicado previamente, mediante embolización o exéresis del injerto. Estudios de Sumrani¹⁰⁵, en 1992, y Douzjian¹⁰⁶, en 1996, encontraron más rechazos agudos y peores resultados en los retrasplantes si se había procedido a trasplantectomía previa. Estos receptores tenían mayor número de anticuerpos preformados (PRA) que los que no se sometieron a nefrectomía del injerto, aunque en estos estudios no se valoró de forma estricta la causa del fracaso del injerto.

Ante esta habitual situación de paciente con injerto renal fracasado por rechazo crónico que entra en lista de espera para un segundo (o tercer) trasplante, desconocemos si el

manejo del injerto no funcionante, que ya no cumple la función para la que se implantó, podría acarrear cambios en el estado inmunológico del receptor, que repercutirían posteriormente en cambios en la supervivencia del siguiente injerto. Normalmente las actitudes a seguir suelen ser nefrectomía del injerto; tratamiento más usado antaño, o en la actualidad se tiende a dejar el injerto in situ, con nula o mínima inmunosupresión ya que se ha visto que, por norma general, no se requiere la extracción del injerto antiguo. En los últimos años, y debido a los casos de intolerancia al injerto fracasado, se ha iniciado la embolización percutánea de injertos para tratamiento sintomático del síndrome de intolerancia al injerto, este tratamiento no se usa rutinariamente en todos los Centros, pero podría ser una alternativa entre las dos posturas anteriormente citadas. Al excluir de la circulación el injerto mediante una embolización selectiva se evitaría, teóricamente, la reacción inmunológica contra este injerto una vez retirada la inmunosupresión.

4.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

La aparición de intolerancia de un aloinjerto renal después de su fracaso representa la complicación más frecuentemente diagnosticada en los pacientes que han retornado a diálisis después de un trasplante renal y su presencia obliga siempre a una actitud activa, y en ocasiones agresiva, para solventar la sintomatología que presenta el paciente y volver a su estado previo de convivencia con su injerto renal fallido. El tratamiento médico combinando antiinflamatorios e inmunosupresores puede ser efectivo en algunas ocasiones, pero las recurrencias clínicas tras su retirada son habituales así como también es peligroso su mantenimiento de forma indefinida si hablamos de un trasplante que ya no funciona.

Llegados a este punto se le plantean al paciente otros tratamientos más agresivos como pudiera ser la trasplantectomía o exéresis quirúrgica de un injerto renal que quizás ya hace años que ya no cumple su función. Una vez llegados a este punto se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- Conocemos que la intolerancia al injerto renal fracasado está mediada por mecanismos inmunológicos que generan reacciones inflamatorias locales en el injerto y sistémicas, lo que explicaría la respuesta al tratamiento combinado de antiinflamatorios e inmunosupresores, pero este tratamiento no tiene carácter curativo, sino que únicamente es sintomático.

- El tratamiento quirúrgico (nefrectomía del injerto o trasplantectomía) se presenta como una terapia resolutiva para la gran mayoría de los casos de intolerancia, aunque ya se han expuesto las considerables tasas de morbilidad (entre 5 y 25%) y mortalidad (en ocasiones superiores al 5%) asociadas a esta técnica quirúrgica que se lleva a cabo en muchas ocasiones en pacientes con un deteriorado estado general.
- La búsqueda de terapias mínimamente invasivas ha desembocado en el desarrollo de la embolización percutánea del injerto que es intolerado. Esta técnica descrita en 1989 ha demostrado garantizar buenos resultados clínicos a corto y medio plazo, con cifras de complicaciones radicalmente menores y sin mortalidad descrita, sin por ello impedir una posterior trasplantectomía si se requiere.

A pesar de las manifiestas virtudes de este procedimiento percutáneo, no se ha desarrollado la embolización del injerto renal intolerado de forma extensiva por todos los servicios dedicados al trasplante renal, en muchos centros sigue defendiéndose la nefrectomía del injerto como único tratamiento eficaz contra la intolerancia. El motivo que creemos fundamental para la decisión de seguir utilizando la opción quirúrgica como primer tratamiento ante la intolerancia al injerto es que se desconocen las consecuencias inmunológicas a medio y largo plazo de mantener en el receptor el injerto que posee un potencial antigénico evidente, y que ya se ha manifestado clínicamente en forma de intolerancia al injerto, en comparación con la nefrectomía del mismo, donde se procede a la exéresis de todo el tejido antigénico. Por el contrario, en

otros muchos centros se ha iniciado la tendencia de usar la embolización del injerto como primera alternativa en todos los casos de intolerancia a pesar de las dudas que pudieran aparecer sobre los resultados inmunológicos a medio y largo plazo.

4.2.- OBJETIVO PRIMARIO

La hipótesis que queremos validar en este estudio es **demostrar que la embolización percutánea del injerto renal no funcionante efectuada como tratamiento ablativo del injerto renal intolerado es equiparable inmunológicamente a la trasplantectomía quirúrgica.** Esta igualdad en los tratamientos se expresaría como una evolución en las cifras de anticuerpos anti-HLA (medidos mediante el *Panel de Anticuerpos Reactivos* o PRA) comparable en ambos procedimientos, tanto el pico máximo como la evolución a lo largo del tiempo, lo que supondría admitir que los pacientes no se sensibilizan más por dejar el injerto embolizado in situ y así permitir actitudes menos agresivas en los pacientes con injerto intolerado sin repercusiones a la hora del retrasplante. El poder aplicar una terapéutica menos agresiva que garantice, al menos, iguales resultados inmunológicos a medio y largo plazo, supondría poder ofrecer menos morbilidad, prácticamente nula mortalidad, así como menor gasto económico y menos estancia hospitalaria en un tipo de paciente en el que los ingresos hospitalarios por diferentes motivos pueden llegar a ser frecuentes.

La hipótesis nula, por el contrario, sería que encontraríamos diferencias significativas en las cifras de PRA de las embolizaciones con respecto a las trasplantectomías

quirúrgicas, efectuadas ambas con motivo de tratar la intolerancia al injerto, con lo que se podría inferir variaciones en la supervivencia de un posterior trasplante por este motivo. Este hecho sólo sería válido en el caso de encontrar diferencias significativas en las cifras de PRA en favor de la exéresis quirúrgica, ya que las diferencias a favor de la embolización, entendidas como menor nivel de anticuerpos HLA refrendará aún más la hipótesis del estudio, que la embolización previene o no empeora la formación de anticuerpos tras el fracaso y la intolerancia.

4.3.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios que, del mismo modo, se pretenden demostrar en este estudio doctoral son:

1. **Analizar y comparar las curvas** que describen en el tiempo las diferentes determinaciones de anticuerpos anti HLA (medidos como valor del PRA) tras la embolización y tras la trasplantectomía realizadas por ambas por intolerancia al injerto renal.
2. Valorar las posibles **relaciones entre las cifras de anticuerpos anti HLA** (PRA) obtenidas tras el fracaso del injerto y las **variables pre e intra trasplante** más relevantes: compatibilidades HLA, número de rechazos, tiempo de duración del injerto, edad del receptor, causa del fracaso, tiempo mantenido el injerto in situ... para determinar sus influencias sobre el valor del PRA.

3. Establecer un **protocolo de actuación** frente a los injertos renales que han perdido su función de forma definitiva ya sea por rechazo agudo tardío, rechazo crónico, o incluso en algunos que nunca han funcionado y que al mantener el injerto in situ, presentan en algún momento de su evolución intolerancia al injerto renal. Quedarían exentos, en un principio, de este protocolo aquellos que presentaran rechazo hiperagudo, la mayoría de complicaciones quirúrgicas o rechazo agudo precoz, por el particular y delicado curso clínico que siguen, que merecen atención individualizada, así como aquellos que requieren nefrectomía obligada del injerto. Este protocolo de actuación establecería la secuencia de actuaciones que se llevarían a cabo en los pacientes que tienen un injerto renal fracasado y que presentan intolerancia al mismo, de forma que se tratarían de evitar las actuaciones más agresivas.

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

En el apartado de Material y Métodos se revisa toda la metodología utilizada durante la elaboración de este estudio doctoral; tanto de las actuaciones médicas ejercidas sobre los pacientes como las premisas teóricas que se tuvieron en cuenta al iniciar la recogida de datos. En primer lugar se enumeran cuáles han sido los criterios de inclusión y exclusión para el estudio con el fin de acotar lo más adecuadamente posible las características de los pacientes que integran el grupo de estudio. También se explica posteriormente cómo se ha llevado a cabo la recogida de datos de cada paciente, de dónde se han obtenido dichos datos, qué datos se han tenido en cuenta de las múltiples variables que están involucradas en el trasplante renal, cuáles han sido los parámetros que se han utilizado para la valoración del estado de sensibilización de cada paciente y la metodología estadística empleada. Asimismo se resumen las técnicas de la embolización renal percutánea y de la trasplantectomía quirúrgica tal y como han sido efectuadas en nuestro Centro. Finalmente, se expone un listado de todas las variables que se han recogido y se presenta un esquema resumido del desarrollo longitudinal del estudio y de la recogida de las variables en cada momento.

5.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Quedan incluidos en el estudio todos los pacientes sometidos a trasplante renal de cadáver en el Hospital Universitario de Bellvitge cuyo injerto renal, una vez fracasado y tras aparecer síntomas clínicos de intolerancia al injerto o algún otro que haya requerido tratamiento invasivo, han sido tratado mediante embolización percutánea o trasplantectomía quirúrgica antes del año 2001 y que no cumplen ninguno de los

criterios de exclusión que se mencionarán a continuación. De estos pacientes incluidos, además de seguir los controles establecidos, debemos disponer de un seguimiento clínico e inmunológico con, al menos, dos determinaciones de anticuerpos anti HLA o *Panel Reactive Antibody* (PRA) y durante un mínimo de seis meses después del procedimiento.

5.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron considerados criterios de exclusión todos aquellos procesos o circunstancias que presentaron los pacientes en algún momento de su evolución, antes, durante o después del trasplante y que los hacía no comparables al resto del grupo. Estos criterios de exclusión vienen enumerados en el siguiente listado:

- Trasplantes de donante vivo.
- Trasplantes renales dobles (dos injertos de un donante subóptimo implantados a la vez en un único paciente).
- Fracasos por rechazo hiperagudo o rechazo agudo precoz con funcionamiento de menos de 20 días, pero **no** se excluyen los riñones que nunca funcionaron por causas no inmunológicas.
- Pacientes mal controlados o que no pudieron completar todos los controles mínimos durante el seguimiento.

- Pacientes sensibilizados antes del trasplante (no se excluyen, por tanto, los pacientes previamente trasplantados pero no inmunizados, es decir, se admiten si tienen un valor de PRA inferior a 10).
- Pacientes trasplantados en otros centros.
- Injertos extirpados en los primeros 30 días tras el implante.
- Pacientes que se hayan sometido a Retrasplante o Trasplantectomía quirúrgica en los seis primeros meses tras la embolización.
- Defunción del paciente tras el procedimiento o en los 6 meses siguientes.
- No disposición de, al menos, dos determinaciones de anticuerpos anti HLA tras la embolización o trasplantectomía y una previa.
- Procedimiento (embolización o trasplantectomía quirúrgica) efectuado con posterioridad al retrasplante renal.

5.3.- RECOGIDA DE DATOS

Los datos de los pacientes ya trasplantados o en lista de espera son almacenados en una base de datos creada a tal efecto con el programa FileMaker® 7.0. Estos datos son actualizados diariamente a medida que los pacientes son visitados en consultas externas del hospital o acontecen eventos clínicos significativos: episodios de rechazo, reintervenciones, biopsia del injerto, reingresos, etc.

A los pacientes con injerto fracasado se les ha solicitado una determinación sanguínea del valor de anticuerpos anti HLA (PRA) regularmente mientras se mantenían en lista de espera para retrasplante o aparecía clínica de intolerancia al injerto. El análisis se ha llevado a cabo en el laboratorio del Servicio de Inmunología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, donde se centralizan los datos de los anticuerpos de todos los pacientes en lista de espera de Cataluña. Las determinaciones se han solicitado aproximadamente cada tres meses. Se han pedido más determinaciones de las previamente establecidas si han existido acontecimientos que han requerido más controles de los habituales. En casos de aparecer clínica de intolerancia al injerto, o si se iba a proceder a una manipulación del injerto como embolización o trasplantectomía quirúrgica se solicitaba otro análisis de anticuerpos adicional justo antes del proceso. Posteriormente al procedimiento de ablación los análisis se repetían cada mes o bimensualmente durante los 6 primeros meses, y se mantenían trimestrales hasta que el paciente se retrasplantaba, salía de la lista de espera o fallecía.

Los resultados de los análisis se mostraban en una hoja como se muestra a continuación, donde podemos apreciar la fecha de la determinación, el porcentaje de anticuerpos aparecidos en esa determinación y si existe alguna reactividad específica a algún antígeno HLA en especial, cosa que contraindica el trasplante si el donante presenta este antígeno de histocompatibilidad.

CLÍNICA

HOSPITAL UNIVERSITARI
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona

Serv. de Inmunología
Lab. Histocompatibilidad

FICHA DE RECEPTOR

4/MAR/1997
Pag. 1

1518 ()
Sexo: F. Fed.Nac.: 21/01/1972 Dirección: FRANCIA 17 Teléfono: 3354822
Municipio: HOSPITALET DE LLOBR.- Provincia: BARCELONA

Centro hosp.: S-R.BELLVITGE Unl.Trans.: S-R.BELLVITGE
Servicio: 1-TX RENAL
Organo : 1-RI-DM Entrada lista : 14/05/1996 Salida lista :
Situación : 1-LISTA DE ESPERA RENAL
Med.Resp.: No. Transp.: 2 Urgencia : 1-NORMAL
Protocolo 1 : 1-NORMAL
Protocolo 2 : 1-NORMAL

TIPAGE ABC TIPAGE DR F.Muestra :
Ubicación :
D+ HLA-DR61 : DR2,DR4
HLA-A : A1,A11 HLA-B* : B*4 HLA-DR63/4/5 : NT1
HLA-B : B57,B27 HLA-D6a :
HLA-C : Cw1,Cw6 HLA-D6a1 : M53
HLA-DPa1 :
HLA-DPa1 :

ANTIQUERPOS
12/02/1997 18 X INESP C129826 16/01/1985 NEGATIVO C386 D6
28/09/1986 NEGATIVO C124408 08/05/1984 NEGATIVO C263
13/03/1996 NEGATIVO C119875 16/05/1984 NEGATIVO C258
31/07/1995 NEGATIVO 112310A 14/04/1983 NEGATIVO C188
27/03/1995 NEGATIVO 1081D1 06/04/1983 3 X 0 C157
05/09/1988 NT 28/03/1983 NEGATIVO C165
02/09/1988 NEGATIVO C361 E3 03/03/1983 NT
29/07/1988 NEGATIVO C354D10 13/01/1983 NEGATIVO C142
15/05/1988 NEGATIVO C337 D1 28/10/1982 NEGATIVO C133
13/02/1988 NEGATIVO C314 E4 23/11/1981 NEGATIVO C77
08/01/1988 NEGATIVO C311E10

CROSS-MATCH

Donante : D880561 (R. BELLVITGE,020985)

FED.EXTRA.	% ant	ANTIQUERPOS	BANGLIO	22 C	5 C	22 C	5 C
23/11/1981	0 X				-		
28/10/1982	0 X				-		
13/01/1983	0 X				-		
03/03/1983	NT X,0				-		

Los datos clínicos sobre el trasplante renal, su evolución clínica y analítica, y sus posteriores eventos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes, revisando las hojas quirúrgicas y los cursos clínicos pertenecientes a los servicios de Urología, Nefrología y Radiología Intervencionista, así como los datos recogidos en la mencionada base de datos de la unidad de trasplante renal. Todas las cifras y fechas que se precisaron acerca de las cifras de anticuerpos anti-HLA (PRA) se obtuvieron gracias a la colaboración para acceder a la base de datos del servicio de Inmunología del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, donde se recogen los datos inmunológicos de todos los pacientes en lista de espera o ya trasplantados. Los datos preliminares y demográficos sobre el trasplante renal en Cataluña se obtuvieron del análisis que la OCATT publica anualmente en su página web, también a través de información facilitada directamente por el personal de dicho Centro mediante llamadas telefónicas. Todos los datos necesarios para el análisis estadístico posterior fueron introducidos en una base de datos Access® y el análisis estadístico completo se levó a cabo mediante el programa de análisis estadístico SAS® con la colaboración del Departamento de Epidemiología y Estadística del Hospital Germans Trias i Pujol .

5.4.- VALORACIÓN DE SENSIBILIZACIÓN DE CADA INDIVIDUO

Como se ha comentado en apartados previos, ni existe una definición universal del paciente sensibilizado ni tampoco se puede predecir como responderá un receptor hipersensibilizado a un trasplante renal. Estrictamente sólo se podría considerar como

no sensibilizada a aquella persona que tiene un PRA permanentemente de 0 y que por historia clínica no presenta eventos de contacto con otros aloantígenos (transfusiones, embarazos o trasplantes previos), caso que, por definición, nunca pasa en los retrasplantes. Por este motivo las definiciones de los grupos de pacientes según su estado inmunitario: no sensibilizados, sensibilización media e hipersensibilizados, deben ser, en cierto modo, arbitrarias y adecuadas a la evolución clínica observada en casos precedentes.

Los valores obtenidos de los anticuerpos reactivos (PRA) pueden variar de forma considerable de una determinación a la siguiente; ya sea por los propios mecanismos de medición, que poseen una sensibilidad diferente para detectar anticuerpos; por las variaciones individuales del estado inmunitario del paciente a lo largo del tiempo o por la existencia de determinados anticuerpos cuyos antígenos no se incluyan en las tablas de detección. Por todos estos motivos, debemos establecer, tal como se han hecho en estudios anteriores, unos niveles arbitrarios, similares a los que emplean otros investigadores, con los que podamos separar y clasificar a los pacientes integrantes del estudio en los tres grupos enumerados atendiendo al grado de sensibilización (siempre se clasificará por defecto en el grupo de mayor sensibilización cuando existan dudas).

Se han obtenido, en todos los pacientes del estudio, un mínimo de dos determinaciones de PRA tras el fracaso del injerto. De todas las determinaciones de anticuerpos (valor del PRA) se ha escogido la mayor (PRA máximo) para poder incluir a cada individuo en uno de los siguientes grupos atendiendo a la reactividad antigénica.

1. **NO SENSIBILIZADOS:** Tal y como se consensuó en la XXII^o Reunión Nacional del Grupo de Urotrasplante (Murcia 2006), son aquellos individuos que, tras el fracaso del injerto con o sin la posterior manipulación del mismo (embolización o trasplantectomía), muestran niveles de PRA entre 0 y 20. Estos casos presentarían nula o mínima reactividad al cruzar su suero con el panel de los antígenos HLA más prevalentes. Siendo estrictos, se deberían considerar únicamente a los que presentan PRA de 0 de forma mantenida y no han tenido contacto con otros aloantígenos, cosa que nunca pasaría en este estudio, por lo que si en todo momento las cifras se sitúan por debajo del 20% se considerará incluido en este grupo. No los consideraremos así los que superen el 20% en una o más ocasiones.
2. **SENSIBILIZACIÓN MEDIA:** En este grupo incluiremos al conjunto de pacientes cuyas determinaciones de PRA se mantienen entre 21 y 50, a pesar de que en algún momento, y de forma puntual, muestren mayor o menor grado de sensibilización. Estos pacientes en Estados Unidos ya se considerarían como hipersensibilizados, pero no así en nuestro país.
3. **HIPERSENSIBILIZADOS:** Los individuos que incluimos como hipersensibilizados son, a nuestro entender y por experiencia personal de varios expertos en el tema, aquellos cuyo PRA está por encima de 50. Este nivel, como se ha comentado es arbitrario, variable de unos estudios a otros, pero es el que, según el criterio de inmunología y de los consensos de la XX^a Reunión Nacional del Grupo de Urotrasplante (Viella 2002), marca más las diferencias de

reactividad inmunológica entre unos pacientes y otros. Dentro de este grupo de hipersensibilizados podríamos diferenciar el subgrupo de **altamente hipersensibilizados** que son los que muestran una reactividad frente al panel de anticuerpos HLA superior al 90% y cuyo riesgo es superior al resto, incluso al resto de hipersensibilizados.

5.5.- VARIABLES ESTUDIADAS

De todos los pacientes incluidos en los dos grupos se ha analizado las siguientes variables, que quedan a su vez divididas de la forma siguiente (entre paréntesis las abreviaturas usadas en las tablas de recogida de datos):

a. **PARÁMETROS PRETRASPANTE:**

1. Edad en que se realizó el primer trasplante (EDADTR).
2. Edad actual (EDADACT).
3. Sexo (SX).
4. Causa de la IRC (NEFROPAT).
5. Tiempo en hemodiálisis antes del TR (TIEMPOHD).

b. **PARÁMETROS DEL TRASPLANTE:**

1. Isquemia fría (ISQF).
2. Edad del donante (EDAD D).
3. Incompatibilidades HLA A (IncA), B (IncB) y DR (IncDR).
4. Identidades HLA DR con el donante (IdDR).

5. Diuresis a las 24 horas (DIU24).
6. Aparición de necrosis tubular aguda post-trasplante (NTA).
7. Episodios de rechazo agudo que han requerido tratamiento médico y se han resuelto durante la vida del injerto (RA).
8. Cifras de creatinina al mes (CREA1).
9. Cifras de creatinina a los dos meses (CREA2).
10. Cifras de creatinina a los tres meses (CREA3).
11. Cifras de creatinina a los seis meses (CREA6).
12. Cifras de creatinina a los doce meses (CREA12).
13. Cifras de creatinina a los 24 meses (CREA24).

c. MONITORIZACIÓN TRAS EL FRACASO:

1. Fecha y causa del fracaso (Causa FRA).
2. Supervivencia del injerto: tiempo en meses desde el implante hasta el fracaso (SUP INJ).
3. Supervivencia del paciente (SUP PAC).
4. Tiempo en meses desde el fracaso hasta la actuación: embolización o trasplantectomía (SITU).
5. Complicaciones de la actitud seguida (COMPL).

d. MEDICIÓN DE LAS CIFRAS DE PRA*: (* valor de *Panel Reactive Antibody*, expresado en porcentaje).

1. PRA tras el fracaso o antes de la ablación del injerto: embolización o trasplantectomía (PRA0).

2. PRA al mes de la ablación (PRA1).
3. PRA a los tres meses de la ablación (PRA3).
4. PRA a los seis meses de la ablación (PRA6).
5. PRA a los doce meses de la ablación (PRA12).
6. Medición del pico de PRA (PRAMAX).

e. EN LOS PACIENTES RETRASPLANTADOS:

1. Se recopilan todos los datos contenidos en el apartado b.
2. PRA máximo previo al trasplante.
3. Supervivencia del injerto.

Como se puede evidenciar en este listado, se ha omitido voluntariamente el tratamiento inmunosupresor y no se ha considerado como una variable dentro de este estudio. Esta omisión ha sido debida a la enorme disparidad de protocolos que aparecen, correspondientes a una época que abarca más de 20 años, que esta aún en continuo cambio y que en los últimos años se ha administrado una pauta inmunosupresora más “personalizada” a cada paciente. Las bases generales de tratamiento inmunosupresor han sido, como viene siendo habitual en todos los grupos de trasplante renal, la asociación de un fármaco anticalcineurínico (Ciclosporina¹¹¹ y más recientemente Tacrolimus), un inhibidor de la síntesis de purinas (Azatioprina en la primera etapa y actualmente Micofenolato Mofetil) y corticoides a dosis bajas. En los episodios de rechazo, salvo excepciones¹¹² se aumenta la dosis de corticoides y se asocian otros fármacos: anticuerpos policlonales, monoclonales (OKT3) y diversos sueros con inmunoglobulinas inespecíficas. En los últimos años se han añadido inhibidores de la

M-TOR como el Sirolimus o Everolimus, y anticuerpos monoclonales anti CD25 (Basiliximab) al tratamiento de inducción tras el implante.

En la gráfica 9 presentada en la página 144 se refleja la evolución en el tiempo y las variables recogidas en cada uno de los momentos clave, que son el **trasplante**, el **fracaso** del injerto, la **embolización o trasplantectomía** y el posible **retrasplante** si lo hubiera.

5.6.- EMBOLIZACIÓN DEL INJERTO RENAL

La embolización del injerto renal se llevó a cabo por el servicio de Radiodiagnóstico y Radiología Intervencionista del Hospital Universitario de Bellvitge. Para incluir a un paciente en el brazo de estudio de embolización debía cumplir los criterios comentados previamente; es decir, tras una exploración física completa en la que no se evidencien eventraciones de la herida quirúrgica susceptibles de reparación quirúrgica, un urocultivo negativo y una ecografía en la que se descarten colecciones líquidas (abscesos o linfocelos), dilatación de la vía urinaria, litiasis o neoformaciones en el injerto, que recomendarían llevar a cabo el procedimiento quirúrgico y no la embolización. Siempre se deben haber descartado otros focos posibles de fiebre y malestar generalizado que pudieran simular intolerancia al injerto, para ello se dispondrá de todas las pruebas necesarias que el facultativo al cargo del paciente requiera.

Se procedió siempre a ingreso hospitalario la noche anterior al procedimiento para la preparación, limpieza y depilación si fuera preciso. En el preoperatorio inmediato se administraba una dosis profiláctica de antibiótico (generalmente amoxicilina y ácido clavulánico si no existen alergias conocidas) y antiinflamatorios antes y después de la embolización.

En la siguiente figura se puede observar una fotografía de la sala de angioradiología, lugar donde habitualmente se practican los procedimientos angioradiológicos y todo tipo de maniobras terapéuticas endovasculares, incluida la embolización de injertos renales. Únicamente determinados procedimientos angioradiológicos de magnitud y riesgo elevados son practicados directamente en el quirófano, como la colocación de endoprótesis aórticas en el tratamiento de aneurismas de aorta abdominal.



FIGURA 12: Sala de arteriografías donde se somete a los pacientes a embolización percutánea del injerto renal.

Una vez en la sala de arteriografías se procede a sedación anestésica si es preciso. Se cateteriza la arteria femoral del paciente mediante la técnica de Seldinger y se procede a arteriografía aortoiliaca para localizar la arteria (o arterias) del injerto renal heterotópico. Posteriormente, una vez identificada la ubicación exacta del *ostium* arterial del injerto renal con el paso de contraste, se procede a embolización de la arteria principal renal y las posibles arterias polares o secundarias mediante el uso de partículas ocluyentes de la luz vascular, cuyos materiales han variado en función de la mejoría de la técnica y las innovaciones tecnológicas, como pueden ser: *spongostan*®, *Ivalon*®, PVA, etc y espirales metálicas o “*coils*”, hasta conseguir la obliteración completa arterial y la ausencia total de flujo al injerto renal. Mediante el uso de espirales metálicas o “*coils*” se consigue, además, tener una referencia anatómica en la radiografías simples abdominales que se realicen con posterioridad y detectarlos con relativa facilidad en caso de migración a distancia. Tras el procedimiento se deja al paciente 24 horas en reposo absoluto en cama, con vendaje compresivo del lugar de punción y control periódico de la presencia de pulsos distales palpables. Después del reposo se permite el inicio de la deambulación y se tratan sintómicamente las consecuencias del procedimiento como pueden ser la fiebre y el dolorimiento local con antiálgicos, antitérmicos y antiinflamatorios. Para completar el procedimiento se retira completamente la inmunosupresión si ésta aún se tomaba.

En las cuatro semanas posteriores a la embolización se practicó a todos los pacientes una angiogramografía renal con ^{99m}Tc -pertechnetato para corroborar la ausencia de perfusión del injerto. En los casos dudosos, en los que no se objetivara completa resolución de los síntomas o estos persistían, se prefirió repetir una nueva arteriografía

si se sospechaba que se iba a precisar una segunda embolización o a una nueva angiogramografía renal para observar el estado de repermeabilización del injerto. Si el cuadro clínico predominante antes de la embolización era la fiebre sin foco (únicamente con la sospecha de foco en el injerto perdido) y existían dudas diagnósticas se procedía a una gammagrafía con Galio radioactivo (^{67}Ga -citrato) para comprobar si existía captación de trazador en el injerto sospechoso. En posteriores controles se realizan ecografías para comprobar la evolución del injerto embolizado, que en condiciones normales tiende a la atrofia y a la calcificación a largo plazo. En las siguientes fotografías se muestran los resultados angiográficos antes y después de la embolización del injerto renal y la presencia de espirales metálicas radiopacos, que son fácilmente identificables en una radiografía simple abdominal.

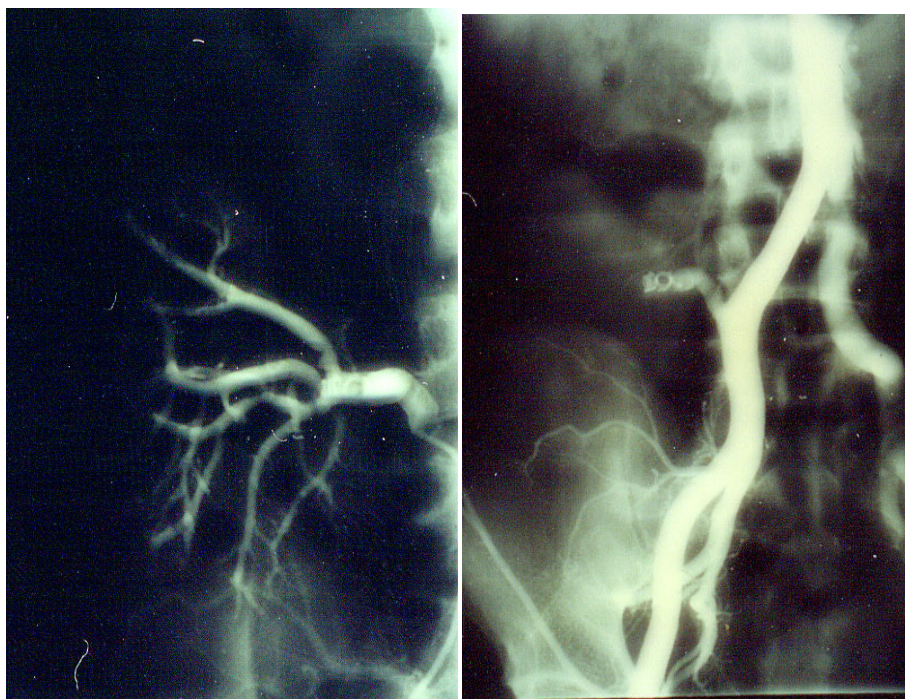


FIGURA 13A: Arteriografía convencional de un injerto renal en fosa ilíaca derecha: se puede contrastar la vascularización del injerto renal previamente a la embolización. Figura 13B: Aortografía tras a la embolización: Ausencia de vascularización del injerto. Se aprecia “coil” metálico radiopaco.

5.7.- TRASPLANTECTOMIA QUIRÚRGICA

La exéresis del injerto renal se ha realizado siempre por los cirujanos urólogos pertenecientes al equipo de Trasplante Renal, que han tomado, conjuntamente con los nefrólogos, la decisión de seguir un proceder quirúrgico y no una embolización. Disponer de unos conocimientos precisos de la anatomía y conocer la técnica quirúrgica tanto del implante^{107,108,109} como de la exéresis del injerto renal reducirá el índice de complicaciones¹¹⁰.

La valoración previa por el anestesiólogo y la preparación preanestésica son siempre necesarias antes de llevar a cabo la intervención. La cirugía del explante del injerto renal se realiza bajo anestesia general o general combinada con raquianestesia. Sólo en casos muy indicados se puede utilizar una combinación de anestesia raquídea y sedación, pero este detalle es valorado por el anestesiólogo. Para acceder al injerto la incisión iterativa suele ser de elección en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones la laparotomía media y acceso transperitoneal a los vasos iliacos se prefiere al suponer que encontraremos de entrada un campo quirúrgico muy hostil, siempre en relación a la evolución clínica y las complicaciones del trasplante. Tras la identificación, disección y referencia de los grandes vasos iliacos, para evitar problemas graves en caso de lesión accidental de alguno de ellos, se procede a identificar el injerto e iniciar su disección para proceder a la exéresis. En la técnica de trasplantectomía subcapsular se incide sobre la cápsula y se libera por completo el injerto por debajo de la misma hasta encontrar los vasos renales, que se ligan con un punto de transfixión de material irreabsorbible, si es posible por separado y con dos suturas para mayor seguridad. Se

sabe que pasados los primeros dos meses tras el implante han aparecido una serie de adherencias o fibrosis alrededor de la cápsula renal, tanto a los vasos iliacos como al peritoneo como a otras estructuras menos “nobles”, lo que dificultará (pero no impediría) la nefrectomía extracapsular, aunque cada caso es diferente y las complicaciones aparecidas en el postoperatorio pueden hacer que el injerto esté más o menos adherido. Posteriormente a la liberación del injerto se accede a la vía que se secciona y se liga con material reabsorbible. La superficie interna de la cápsula renal que quedará en el paciente es rigurosamente coagulada con el electrocauterio, igualmente se revisa toda la hemostasia del lecho quirúrgico, dejando uno o dos drenajes de baja aspiración.

Tras la descripción por Sutherland y Simmons en 1978 de la técnica intracapsular⁸³ la práctica de este procedimiento se ha simplificado y han disminuido las complicaciones intraoperatorias. A pesar de este avance técnico, la cirugía de exéresis del injerto renal después de los primeros meses no deja de tener una serie de complicaciones que ya se han comentado previamente, incluidas la mortalidad en el postoperatorio.

En nuestro centro, tras el inicio de la embolización del injerto se ha limitado la cirugía a casos en que no era recomendable mantener el injerto in situ, o se suponía que la embolización no iba a solucionar la clínica, o existía una complicación urológica añadida, pero en general la causa primaria que obligaba a la exéresis solía ser la intolerancia al injerto (es por este motivo que se no se han incluido las trasplantectomías precoces, cuyas causas acostumbran a ser rechazos agudos, trombosis arteriales o complicaciones urinarias irreversibles).

5.8.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Tal y como se ha explicado en la hipótesis del estudio, se desea conocer si la embolización del injerto renal (variable independiente) provoca modificaciones significativas en los niveles de anticuerpos anti HLA (variable dependiente), expresados en forma de valor PRA, ya sea en el valor máximo de PRA o durante una o varias determinaciones mensuales, con respecto a la trasplantectomía quirúrgica.

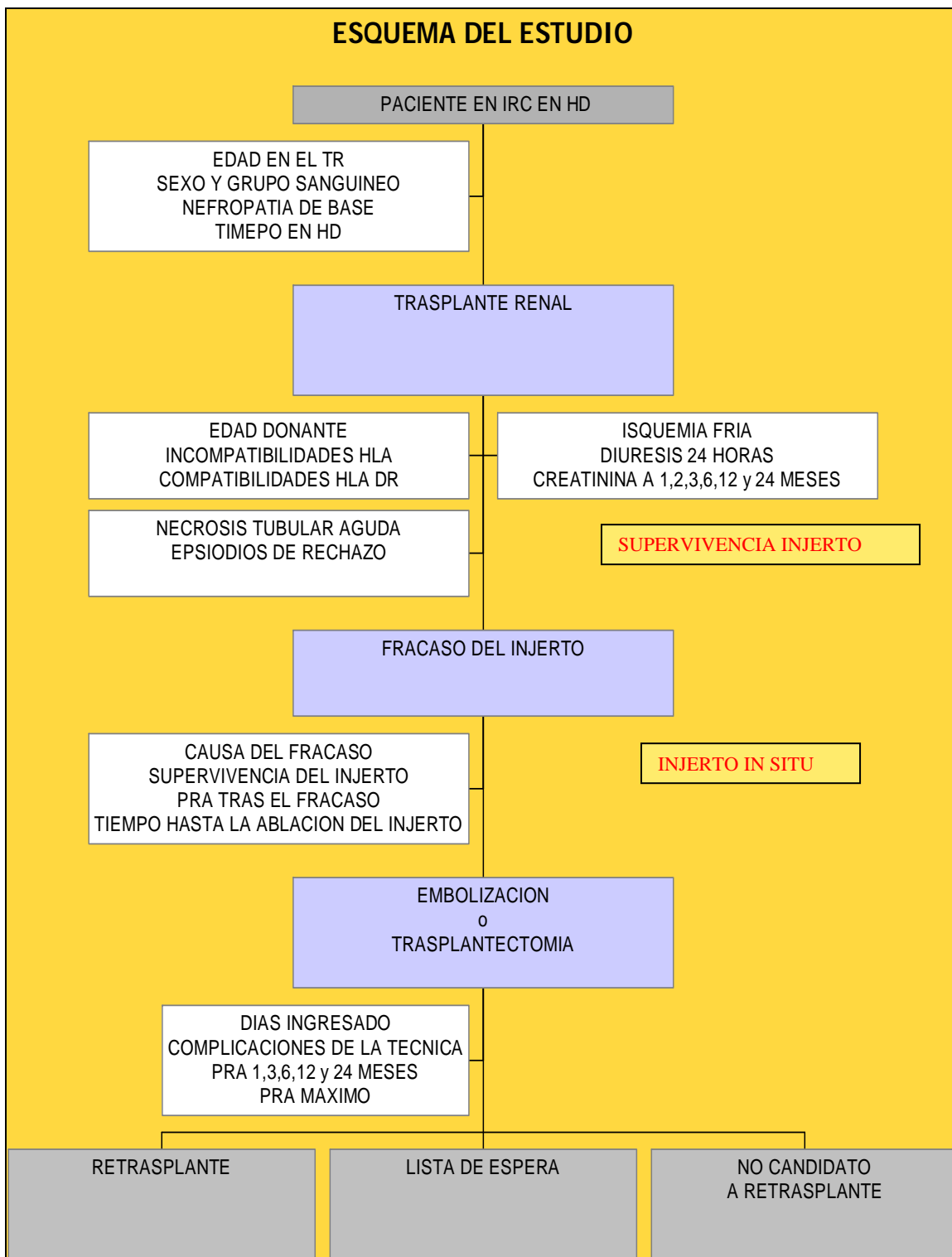
En primer lugar se ha procedido a un análisis descriptivo de toda la muestra, que está constituida por 74 pacientes que se han sometido a un procedimiento ablativo del injerto renal y que cumplían los criterios de inclusión. Se expresan los datos demográficos de la muestra y se analizan los resultados. Posteriormente se separan los datos de los pacientes en dos subgrupos según el procedimiento que se haya seguido tras el fracaso del injerto: EMBOLIZACIÓN del injerto o subgrupo A y TRASPLANTECTOMÍA quirúrgica o subgrupo B.

Los datos obtenidos de ambos subgrupos han sido comparados estadísticamente utilizando la *chi cuadrado* para las variables cualitativas (sexo, nefropatía de base, necrosis tubular aguda postrasplante, rechazo agudo y causa del fracaso del TR), la prueba de *t de Student* para los datos pareados paramétricos y el test de *T de Wilcoxon* de comparación de medianas para las variables cuantitativas no paramétricas (cifras de anticuerpos PRA). Dado que la supervivencia del primer injerto se evalúa de forma retrospectiva, haremos uso del test de *T de Wilcoxon* (en lugar de la *regresión de Cox*) para comparar este resultado. En todos los análisis realizados se ha mantenido siempre

un grado de significación estadística del 95%, es decir, con un error alfa inferior al 5% ($p > 0.05$). Los datos y los resultados obtenidos se muestran en tablas y se explican en el texto en el apartado de RESULTADOS.

Una vez establecida la homogeneidad de ambos subgrupos, quedando estos como comparables en todas las variables independientes estudiadas que pudieran crear sesgo en los resultados posteriores, se pasa al análisis de los resultados de los anticuerpos PRA tras la embolización y trasplantectomía siempre teniendo como referencia el valor del PRA previo al procedimiento. Se analizan y comparan los resultados del valor PRA de cada mes, así como el valor del PRA máximo y se analizan las curvas que describen los valores de anticuerpos anti-HLA tras la ablación en ambos subgrupos. Como se ha comentado, se analizan estos resultados mediante el test de *T de Wilcoxon*. Se procede además a la estratificación de los pacientes de los subgrupos según el riesgo inmunológico (no sensibilizados, sensibilizados e hipersensibilizados) y se comparan los resultados mediante el test de *t de Student*.

Finalmente se procede al análisis multivariante, cruzando la variable independiente (embolización del injerto) con otras variables como supervivencia del injerto, causa del fracaso, PRA previo a la ablación, sexo, causa del fracaso, incompatibilidades HLA DR, necrosis tubular aguda o edad del paciente, para así poder establecer influencias cruzadas. El grado de significación estadística utilizado para todos los cálculos ha sido del 95% ($p < 0.05$).



GRÁFICA 9: Esquema secuencial del estudio realizado y la captación de datos de las variables en cada momento del mismo.

6.- RESULTADOS

6.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se han recopilado los datos de los pacientes sometidos a trasplante renal llevados a cabo en la *Hospital Universitario de Bellvitge* (CSUB) entre Junio de 1980 -fecha en que se inició el programa de Trasplante Renal- y diciembre de 2001, ambos incluidos. El periodo de seguimiento clínico de los pacientes se prolongó hasta diciembre del 2005, en que finalizó el periodo de recogida de datos de los pacientes incluidos en el estudio.

INCLUSIÓN DE PACIENTES: Junio 1980 hasta diciembre 2001

PERIODO DE SEGUIMIENTO CLÍNICO: Hasta diciembre 2005

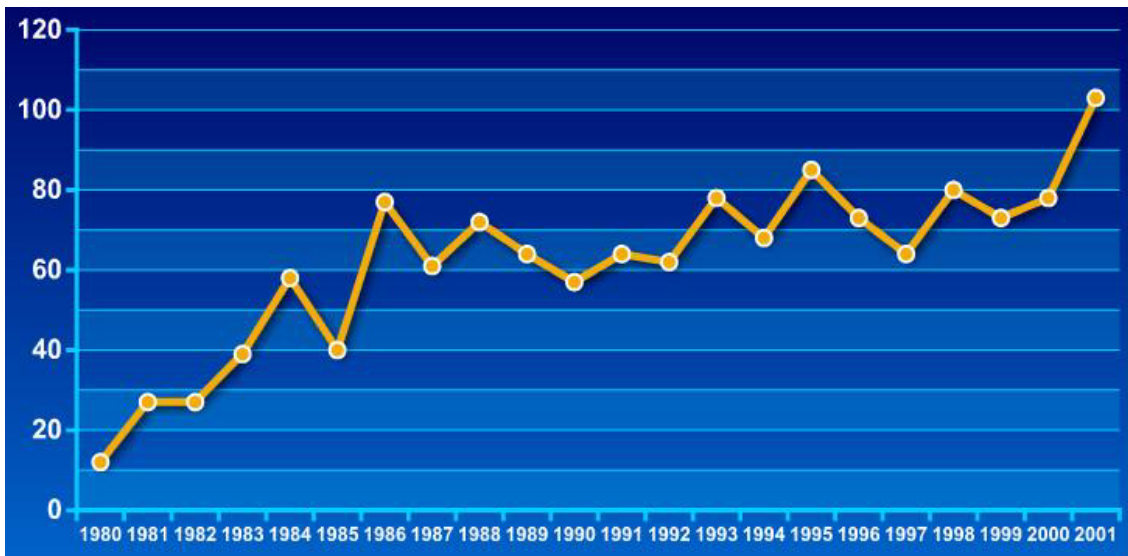
Hasta el 31 de diciembre de 2001 se había realizado en dicho centro 1368 trasplantes renales en 1182 pacientes (186 casos eran retrasplantes). Inicialmente se han excluido para el estudio, por razones obvias, cincuenta y ocho pacientes: 32 trasplantes de donante vivo emparentado y 26 pacientes en los que se realizaron trasplantes renales dobles (52 unidades renales); técnica que fue iniciada en el hospital de Bellvitge en 1997. Fueron excluidos estos 58 casos porque representan una minoría de trasplantes renales con unas particularidades que los hacen no equiparables al resto de trasplantes renales de cadáver que vamos a estudiar y no constituyen el habitual proceder de esta técnica en nuestro país. En estas dos situaciones mencionadas no se dan las

circunstancias para que los individuos y el pronóstico del injerto renal sean comparables al resto de trasplantes renales de cadáver: por un lado la compatibilidad inmunológica y la isquemia fría son significativamente mejores en el trasplante de vivo emparentado y está demostradísimo su mejor comportamiento y mayor supervivencia; mientras que en el trasplante renal doble se pueden sufrir pérdidas de un solo injerto (lógicamente por una causa no inmune) manteniendo una función renal subóptima a expensas del riñón contralateral, a pesar de que el comportamiento inmunológico debería de ser el mismo que los injertos simples de cadáver.

Por otro lado sí que se han contabilizado 23 trasplantes combinados hepatorenales y uno cardiorenal, a pesar de que en estos casos no se pudo buscar compatibilidad HLA previa al trasplante ya que la premura del trasplante hepático o cardiaco impiden esta elección, la elección del donante en estos casos vino definida por la urgencia del caso, la compatibilidad ABO y la edad del donante. En total quedaron evaluables para el estudio tras las exclusiones comentadas 1310 trasplantes renales.

De la población definitiva de 1310 trasplantes renales que son objeto de estudio, 1124 corresponden a primeros trasplantes, 176 son segundos trasplantes y tan sólo 10 son terceros. El número total de trasplantes renales realizados por año (hasta 2001) en el Hospital de Bellvitge se representa en la gráfica número 10.

En 2001, cuando finalizó el periodo de inclusión de pacientes, del conjunto de 1124 personas trasplantadas (1310 unidades renales trasplantadas), 275 ya habían fallecido:



GRÁFICA 10: Distribución anual de los trasplantes renales realizados en el Hospital de Bellvitge desde 1980.

161 con riñón funcional y los restantes 114 de ellos con el injerto fracasado, estos últimos 114 no fueron por ello excluidos del estudio. Se contabilizaron a final del año 2001 (sin tener en cuenta los fallecimientos), un total 682 unidades renales que todavía seguían funcionando en aquel momento; por otro lado, 628 injertos renales eran ya no funcionantes (había 467 pacientes vivos con fracaso del injerto), y estos fueron los que se sometieron a estudio y posterior seguimiento hasta 2005.

Los 1310 trasplantes renales llevados a cabo hasta diciembre de 2001, independientemente que se tratara de primeros injertos o retrasplantes, sobre 1124 pacientes, estén vivos o no, forman la población objeto de estudio. De este grupo sólo recogemos datos de los 467 pacientes con injertos fracasados en vida (esta cifra se obtiene de restar al total de los 628 injertos no funcionantes, las 161 muertes con injerto funcional). De todos estos trasplantes renales, que ya habían fracasado, se estudió en un principio el motivo y la fecha de la pérdida de funcionalismo del injerto, la presencia

o no de intolerancia al injerto y la actuación que se llevó a cabo sobre dicho injerto una vez había aparecido intolerancia.

<p>NÚMERO TOTAL DE TRASPLANTES RENALES (hasta 2001): 1368</p> <p>INICIALMENTE EXCUIDOS: 58. (32 TR de DONANTE VIVO emparentado + 26 TR DOBLE)</p> <p>TOTAL TR EVALUABLES: 1310 (en 1124 pacientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primeros TR: 1124 • Segundos TR: 176 • Terceros TR: 10 • TC+TR: 1 • THO+TR: 23 <p>ESTADO FUNCIONAL EN 2005:</p> <p>-INJERTOS FUNCIONANTES: 682</p> <p>-INJERTOS NO FUNCIONANTES: 628</p> <p>-FRACASOS DEL INJERTO: 467</p> <p>-EXITUS CON INJERTO FUNCIONANTE: 161.</p>

TABLA 10: Resumen de los trasplantes renales realizados hasta mayo de 2001 (población de estudio) TR: trasplante Renal, THO: Trasplante Hepático Ortotópico, TC: Trasplante Cardíaco

6.2.-EVOLUCION DE LOS INJERTOS NO FUNCIONANTES

Sobre 467 fracasos definitivos del injerto renal se contabilizaron, hasta diciembre del 2001 las siguientes actuaciones:

- 171 ablaciones del injerto por diferentes motivos:
 - 47 **embolizaciones percutáneas** del injerto renal por intolerancia.
 - 124 **trasplantectomías quirúrgicas**; éstas se dividen en 59 trasplantectomías “tardías”, que fueron realizadas sobre injertos de supervivencia superior a los 2 meses y 65 trasplantectomías “precoces”,

efectuadas sobre injertos perdidos en los primeros 60 días del implante (realizadas mediante una técnica extracapsular y provocadas generalmente por complicaciones quirúrgicas, trombosis vasculares o rechazos agudos precoces).

- 296 injertos renales no funcionantes quedaron “**in situ**”, es decir, abandonados en el receptor pues no ocasionaban ninguna patología o se pudo controlar con tratamiento médico, o si se realizaron ablaciones, estas fueron posteriores a la fecha de inclusión (diciembre del 2001).

De estos datos se obtiene lo que se puede llamar **tasa acumulada de complicación tardía**, o proporción de pacientes que ha requerido actuación activa sobre el injerto que ya ha fracasado, la cual se sitúa en el **26.3%**. Este dato se obtiene de dividir las complicaciones tardías aparecidas que han requerido actuación (47 embolizaciones + 59 trasplantectomías tardías = 106 ablaciones) por el número total de injertos no funcionantes, (se han eliminado previamente las complicaciones que derivaron en trasplantectomía precoz y las defunciones con injerto funcionante: 467 fracasos – 65 trasplantectomías precoces = 402 pacientes con injerto fracasado y dejado in situ al menos 8 semanas). En la gráfica 11 se muestra de manera más gráfica cual ha sido la actitud seguida con los injertos renales cuando han perdido su funcionalidad.

Los 106 pacientes que sufrieron complicaciones tardías que requirieron como tratamiento invasivo una ablación del injerto, se dividieron en dos subgrupos según se hubiera practicado **embolización** del injerto (n=47), o bien **trasplantectomía tardía**

(n=59). Estos pacientes se introdujeron en el estudio definitivo y a ellos se les aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión explicados en material y métodos. Los datos que se muestran en la gráfica 11 se exponen de forma numérica en la tabla 11 más detalladamente.

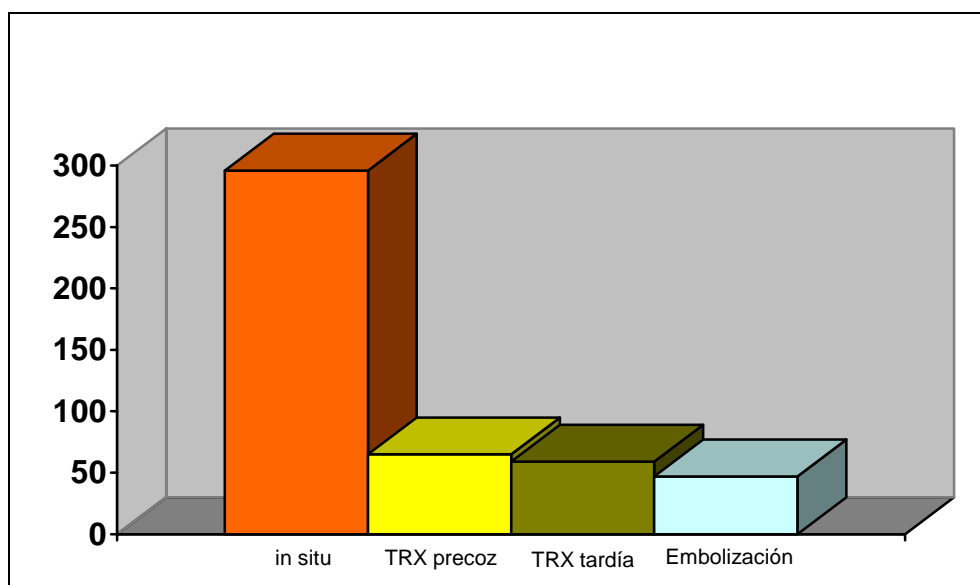


GRÁFICO 11: Evolución de los injertos renales fracasados.

682 PACIENTES VIVOS CON INJERTO FUNCIONANTE

467 PACIENTES VIVOS CON INJERTO NO FUNCIONANTE:

65 TRASPLANTECTOMÍAS PRECOCES (13.9%)

106 ABLACIONES TARDIAS (22.6%)

- 47 EMBOLIZACIONES PERCUTÁNEAS

- 59 TRASPLANTECTOMÍAS TARDÍAS.

296 INJERTOS FRACASADOS "IN SITU" (63.4%)

161 EXITUS CON INJERTO FUNCIONANTE

TABLA 11: Estado de los 1310 injertos renales trasplantados entre 1980 y 2001

6.3.- EXCLUSIONES DEL ESTUDIO

Una vez sometidos los 106 pacientes sobre los que se realizó embolización o trasplantectomía tardía a los criterios de exclusión obtenemos los siguientes resultados:

- Por un lado, de los 47 pacientes que recibieron embolización del injerto, se han descartado 12 (25.5%) por no cumplir los criterios de inclusión: 4 pacientes estaban sensibilizados previamente al trasplante (se trataba en todos los casos de retrasplantes), 5 se sometieron a trasplantectomía pocas semanas después de la embolización, 1 fue éxitus a las pocas semanas y 2 habían sido ya retrasplantados cuando se practicó la embolización del injerto. Al restar estos 12 pacientes excluidos quedan 35 que cumplen los criterios de inclusión y que se consideran validos para el estudio definitivo.
- Por otro lado, de los 59 pacientes sometidos a trasplantectomía quirúrgica tardía, se eliminaron del estudio 20 casos (33.9%): 8 pacientes por falta de datos, 4 estaban sensibilizados antes del trasplante, 3 por retrasplante antes de la trasplantectomía y 5 fueron éxitus a las pocas semanas de la trasplantectomía, para quedar un total de 39 pacientes que conforman este grupo. Los pacientes excluidos quedan reflejados en la tabla 12.

	EMBOLIZACION	TRASPLANTECTOMIA
TOTAL INCLUIDOS	47	59
Sensibilizados	4	4
Trasplantectomía	5	0
ReTR precoz	2	3
Sin datos	0	8
Exitus	1	5
Total excluidos	12 (25.5%)	20 (33.9%)
TOTAL ACEPTADOS	35	39

TABLA 12: Distribución de los pacientes excluidos en ambos grupos

6.4.- DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

La población final que se sometió a estudio la constituyen 74 pacientes con trasplante renal no funcionante sobre los que se llevaron a cabo maniobras de ablación por intolerancia y que cumplen los criterios de inclusión descritos anteriormente y de los cuales tenemos un seguimiento mínimo de 4 años (en 65 pacientes el seguimiento mínimo es de 5 años). Se distribuyen, tal y como hemos explicado, en 35 pacientes sometidos a embolización percutánea del injerto renal y otros 39 sometidos a trasplantectomía quirúrgica tardía.

El total de individuos que forman los dos subgrupos está compuesto por 44 varones y 30 mujeres, con una edad media, en el momento del trasplante renal, de 36.49 años y con un tiempo de permanencia en hemodiálisis previo al trasplante de 38.34 meses. El donante renal tenía una edad media de 38.83 años, con una desviación estándar de 15.99 y se mantuvo el injerto una media de 22.01 horas en isquemia fría, con muy pocas variaciones como demuestra la escasa desviación estándar de 5.8 horas. Tras el implante, la medición de la diuresis a las primeras 24 horas fue de 2707 ml de media con unas variaciones muy amplias (desviación estándar de 1900ml) y las cifras de creatinina sérica medicadas a los 1, 3 y 12 meses son 344.5 micromoles por ml, 196.8 y 223.5 respectivamente (no se han tenido en cuenta a los pacientes que ya tenían un injerto no funcional en el momento de la determinación). La supervivencia media del injerto fue de 44.31 meses y se mantuvo in situ en el receptor una media de 10.58 meses tras el fracaso hasta la realización de la ablación.

Cabe mencionar igualmente que el grupo de estudio comprende un abanico de fechas muy amplio (de 1980 hasta 2001), con los condicionantes de las curvas de aprendizaje quirúrgicas y mejoras médico-quirúrgicas, pero a pesar de estos posibles sesgos inevitables, la muestra obtenida presenta una marcada homogeneidad. Los datos demográficos y del trasplante renal del conjunto de 74 pacientes, sin separarlos por procedimiento aplicado, se muestran en la tabla 13.

VARIABLE	MEDIA	DESV. ST
EDAD AL TRASPLANTE (años)	36.49	12.59
TIEMPO EN HEMODIALISIS (meses)	39.34	35.87
ISQUEMIA FRIA (horas)	22.01	5.6
EDAD DONANTE (años)	36.83	15.99
DIURESIS EN 24 HORAS (ml)	2707.35	1900.71
CREATININA 1mes (micromol / l)	344.55	281.25
CREAT 3 meses (micromol / l)	196.88	93.69
CREAT 12 meses (micromol / l)	223.5	128.45
SUPERVIVENCIA INJERTO (meses)	44.31	41.06
INJERTO IN SITU (meses)	10.56	12.35
SUPERVIVENCIA PACIENTE (m)	164.20	62.30

TABLA 13: Datos demográficos de los 74 pacientes que componen el grupo de estudio.

6.5.- DESCRIPCION DE LOS SUBGRUPOS

Del total de pacientes cuyo trasplante renal fue embolizado por presentar síntomas de intolerancia al injerto una vez había fracasado, 35 cumplían, tal como se ha explicado, los criterios de inclusión para el estudio, lo mismo ocurrió en 39 de los pacientes a los que se les practicó trasplantectomía quirúrgica por la misma causa. Los pacientes se incluyeron en los dos grupos mencionados, que representarán los dos subgrupos de estudio. A continuación se realiza una descripción de las características demográficas de los componentes de ambos subgrupos.

SUBGRUPO A: EMBOLIZACION DEL INJERTO RENAL.

Los 35 pacientes trasplantados renales que fueron sometidos a embolización del injerto entre 1990 y 2001 una vez había fracasado éste injerto de forma irreversible y que habían cumplido los criterios de inclusión comentados (los pacientes excluidos se han comentado previamente así como las causas que motivaron su exclusión) forman el subgrupo A o embolización del injerto renal.

Este subgrupo A lo componen un total de 9 mujeres y 26 varones, con una edad media en el momento del trasplante de 39,75 años (con un rango de edad que va desde los 19,6 hasta los 62,8 años, y una desviación estándar de 11,8). El tiempo medio de permanencia en diálisis antes del trasplante fue de 32,6 meses (rango: 0-88 meses, desviación estándar: 23,25). DE los 35 injertos, 17 trasplantes renales (48.6%) se realizaron previamente a 1990, mientras que los restantes 18 (51.4%) se trasplantaron a partir de 1990.

En 10 de los 35 (28,6%) la patología que ocasionó la entrada en diálisis antes del trasplante renal no estaba filiada, 1 (2,8%) era de origen vascular, dos de causa urológica (5,7%), 10 (28,6%) por nefritis intersticial de distinto origen y las 12 restantes (34,2%) glomerulopatías inflamatorias. Dos del total de 35 ya estaban trasplantados con anterioridad y mantenían su injerto in situ sin problemas, pero en ninguno de ellos había desarrollado sensibilización inmunológica teniendo en cuenta las cifras de PRA, por lo que se incluyeron en el estudio (otros 4 ya habían sido excluidos previamente por estar sensibilizados). La edad media de los donantes de riñón para estos pacientes fue de 38,4

años, con un rango de 17 a 62 años y una desviación estándar de 14,47. El número de incompatibilidades HLA con el donante fue de 3.32 y la media de identidades HLA-DR fue de 1.18. La isquemia fría que soportaron los injertos antes de su injerto fue de 22,43 horas, y la diuresis media en las primeras 24 horas fue de 3255 ml y tan sólo 4 pacientes orinaron menos de un litro el primer día.

Los datos demográficos detallados por cada paciente perteneciente al subgrupo a o embolización del injerto renal vienen detalladas a continuación en la tabla 14.

Debe mencionarse, al recoger los resultados, que la embolización únicamente tuvo que repetirse en tres ocasiones en otros tres pacientes tras demostrarse persistencia de la vascularización del injerto en la angiogramografía renal de control realizada en el primer mes. En uno de los tres, sin embargo, los síntomas habían desaparecido completamente tras la primera embolización.

6. Resultados

N	EDAD TR	G S	FECHA TR	EDAD D	DATA FRAC	T HD	Isq Fria	CAUSA FRAC	SUP INJ	EMBOL	PRA pre	PRA MAX	reTR
1	51	O	20-10-91	62	18-07-96	71	36	RC	57	04-06-97	6	9	NO
2	28	AB	28-04-89	50	20-02-90	52	28	RC	10	01-10-90	0	6	NO
3	29	B	23-09-94	38	23-06-95	12	23	RA	9	21-02-96	0	42	NO
4	50	O	26-05-89	25	14-04-92	64	26	RC	35	01-10-92	19	42	NO
5	41	O	30-10-93	33	10-07-00	12	22	RC	81	31-08-01	12	28	NO
6	29	O	04-11-91	21	21-12-91	30	35	NFK	1,5	01-05-92	0	10	10/11/1993
7	34	A	25-04-90	27	07-02-95	12	19	RC	58,3	14-06-95	9	67	NO
8	34	A	07-11-84	37	11-10-91	24	20	RC	84,3	01-07-94	0	39	NO
9	44	O	03-12-84	20	21-09-93	10	20	RC	107	01-12-94	0	37	01/08/2003
10	19	A	20-01-88	26	21-05-96	6	26	RC	101,5	16-04-97	0	0	29/11/1998
11	47	A	01-06-86	27	31-12-92	26	20	RC	80	01-07-93	16	84	20/06/1994
12	31	B	03-06-85	26	04-04-01	70	16	RC	200	19-05-00	0	43	13/08/2004
13	59	A	17-07-94	51	14-01-96	23	24	RC	18	14-04-97	0	19	NO
14	27	O	27-10-92	45	10-03-94	16	28	RC	16,6	01-04-95	0	93	05/05/1998
15	37	O	17-12-89	35	12-02-93	10	17	RC	38,4	01-06-93	19	68	NO
16	52	A	25-01-98	37	25-08-99	42	16	RC	19,2	02-02-00	56	100	NO
17	44	B	19-12-93	49	24-12-97	36	20	RC	49	05-12-98	0	25	19/10/2000
18	26	A	28-02-96	23	17-12-97	23	17	RA	22	15-05-98	0	93	17/09/1999
19	32	O	08-12-86	56	27-08-90	26	31	RC	45	01-03-92	23	57	NO
20	43	O	07-09-87	47	26-04-93	88	26	GNM	68,6	01-11-94	50	87	15/07/1997
21	32	O	31-10-85	34	27-10-94	0	14	RC	109,5	06-10-95	16	9	NO
22	39	AB	15-08-88	16	06-03-92	42	24	RC	43,3	21-10-92	40	87	09/04/1995
23	61	O	02-07-91	60	01-10-95	38	21	RC	52	04-10-96	16	40	26/01/1999
24	30	A	26-05-87	23	16-01-92	36	20	RC	56,5	07-10-92	16	100	27/05/1998
25	26	A	28-08-88	50	29-06-89	22	26	RC	10	18-04-94	42	66	30/05/1992
26	49	O	13-04-85	56	08-04-93	85	22	RC	97	25-01-95	37	69	17/05/1995
27	59	A	10-06-94	60	21-07-94	12	26	RA	1,5	21-06-95	0	19	20/02/1996
28	63	A	13-02-92	42	22-08-97	40	24	RC	67,3	07-01-98	0	31	NO
29	52	O	24-05-96	57	08-01-00	13,9	20	RC	44,1	05-02-01	12	60	NO
30	39	O	21-08-91	51	01-10-00	26	14	RC	110,9	14-12-01	0	68	NO
31	54	O	27-11-97	40	02-06-00	20,1	26	RC	30,6	19-02-01	0	0	NO
32	41	A	16-11-87	20	10-08-00	9,1	20	GNM	155	16-07-01	15	16	NO
33	24	A	13-03-94	19	10-10-00	60,8	29	RC	80,1	25-07-01	0	34	NO
34	38	A	10-12-96	59	22-09-00	11,4	12	RC	46	30-07-01	0	59	6/07/2004
35	25	B	30-05-98	22	30-04-01	24	17	RC	35,53	03-09-01	0	0	21/10/2002

TABLA 14: Datos de todos los integrantes de este subgrupo A, que se sometieron a embolización. EDAD TR: Edad en el momento del trasplante; GS: grupo sanguíneo; DATA FRAC: fecha del retorno a la diálisis; EDAD D: edad del donante; THD: tiempo en diálisis; SUP INJ: supervivencia del injerto; EMBOL: fecha de la embolización; RA: rechazo agudo, RC: rechazo crónico; NFK: "never functioning kidney"; GNM: Glomerulonefritis membranosa.

Dos de los 35 pacientes embolizados tenían un injerto con arteria renal doble ya conocida desde el implante, pero la embolización cursó sin mayores dificultades en ambos casos al obliterarse las dos arterias que perfundían el injerto.

Cinco pacientes embolizados, en principio de un modo adecuado y sin presentar ninguno de ellos complicaciones de la técnica ni morbilidad añadida, requirieron posteriormente trasplantectomía del injerto por abscesificación del mismo; dos a los 9 meses, uno a los 10 meses, y los otros dos al año y a los 3 años (estos pacientes no han sido excluidos del estudio por tratarse de una trasplantectomía tardía y tener datos de PRA de todos los pacientes hasta la fecha de la nefrectomía). La abscesificación del injerto renal tras la embolización se diagnosticó al reaparecer síntomas de fiebre, dolor y malestar generalizado y practicar pruebas de imagen sobre el injerto (ecografía o tomografía computerizada) que fueron diagnósticas de absceso en el injerto renal. En todos los casos la exéresis del injerto no difirió en cuanto a dificultad del resto de trasplantectomías.

Tres de los cinco pacientes que se sometieron a trasplantectomía posterior a la embolización presentaron infección de la herida quirúrgica, que se solventó con el aumento de la frecuencia de las curas. Aunque la clínica que apareció tras la abscesificación del injerto era sugestiva de recaída de la intolerancia, las pruebas de imagen practicadas mostraron la existencia de un riñón abscesificado que previamente era normal, considerándolo así no como una complicación de la embolización, sino como una evolución no deseada del procedimiento.

SUBGRUPO B: TRASPLANTECTOMIA QUIRÚRGICA.

Por otra parte, se incluyeron en el subgrupo B o pacientes sometidos a trasplantectomía (subcapsular) tardía, tras las exclusiones mencionadas, 39 pacientes. En todos estos casos existía un motivo añadido, además de la intolerancia al injerto, que recomendó practicar la cirugía, como por ejemplo una litiasis en el injerto, la abscesificación del injerto (no necesariamente con embolización previa) u otro problema séptico, dilatación de vía urinaria del injerto, en algunos casos fue decisión del paciente, la sospecha de neoformación obligaría también a la exéresis del injerto (no se dió ningún caso en nuestra serie, pero es una razón de exéresis del riñón trasplantado). La razón que motivó el explante del injerto y no la embolización del mismo no fue siempre inherente al propio injerto, sino que en algunos casos como en la presencia de una eventración de la herida quirúrgica o los motivos personales (decisión del propio paciente) fueron la causa de que se optara por la cirugía para solucionar el problema.

De los 39 pacientes finalmente incluidos en el subgrupo B, tras aplicar los criterios de exclusión explicados, quedaron 21 mujeres y 18 varones, con una edad media en el momento del trasplante del riñón (que posteriormente sería extirpado) de 33,6 años (y un rango de edad que abarca desde los 15.3 años del trasplantado más joven hasta los 66.4 años, y una desviación estándar de 12,7). El tiempo de permanencia en diálisis antes de trasplante renal fue de 45,97 meses (rango: 3-176 meses). Dieciocho pacientes (46.15%) recibieron su injerto antes de 1990 y los otros veintiuno lo recibieron después de esta fecha (53.85%).

La causa que originó la insuficiencia renal y la inclusión en diálisis no se filió en 11 casos (28,2%), un paciente (2,6%) fue por causa urológica, 2 (5,1%) por enfermedad vasculorenal, 12 padecían nefropatía intersticial (30,7%) y los 13 (33,3%) restantes por enfermedad glomerular. Cuatro de los 39 pacientes que sufrieron exéresis del injerto ya habían perdido un injerto previamente y se trataba de retrasplantes, pero al igual que en el grupo anterior no estaban sensibilizados llegado el momento del segundo trasplante, por lo que se consideraron aptos para el estudio. Tres de los cuatro tenían todavía el primer injerto in situ y uno se había sometido a una trasplantectomía extracapsular precoz. En estos 39 pacientes trasplantados, recibieron injertos de donantes de 35,4 años de media, con una media de incompatibilidades HLA de 3.29 y 1.08 de identidades HLA-DR. Los injertos se mantuvieron en isquemia fría 21,6 horas de media y la diuresis a las 24 horas fue de 2205 ml (desviación estándar: 1837) y 16 casos tuvieron una diuresis inferior al litro en las primeras 24 horas.

La tabla 15 que aparece en la siguiente página muestra los datos relativos al trasplante y a la evolución del mismo de todos los pacientes pertenecientes al subgrupo TRASPLANTECTOMIA.

n	EDAD	DATA TR	EDAD D	DATA FRAC	T HD	ISQ FRIA	CAUSA FRAC	SUP INJ	TRQ	PRA PRE	PRA MAX	reTR
1	39	31-05-95	17	09-07-95	9	27	RA	1,30	12-6-1995	19	46	30-5-1998
2	52	11-01-84	56	01-09-85	32	22	RC	19,97	1-2-1992	17	49	19-12-1988
3	33	13-07-97	49	25-07-97	20	23	UROL	0,40	28-7-1997	0	87	9-7-2001
4	56	18-02-90	57	18-02-90	24	28	NFK	0,00	1-2-1994	90	90	NO
5	16	03-09-85	42	16-11-93	61	19	RC	99,87	8-2-1999	32	59	NO
6	37	08-09-88	63	15-12-91	43	18	RC	39,77	18-4-1994	24	62	6-4-1995
7	20	22-03-89	12	12-12-91	37	21	RC	33,17	13-2-1992	0	9	2-6-1993
8	27	09-12-92	19	01-02-95	177	22	GN	26,13	1-2-1995	90	77	NO
9	44	21-08-91	51	25-10-91	116	21	NFK	2,17	30-1-1992	0	53	NO
10	23	06-08-89	19	25-08-91	10	29	GN	24,97	16-1-1992	18	50	NO
11	50	25-12-85	47	09-02-93	41	0	RC	86,77	25-7-1994	38	40	NO
12	33	11-06-93	19	18-06-96	65	21	RC	1,47	17-4-1997	0	0	NO
13	21	15-05-96	41	28-06-96	3	18	UROL	13,83	25-9-1996	0	81	NO
14	29	31-10-93	18	20-12-94	34	14	GN	1,07	27-12-1994	0	78	25-12-2001
15	40	04-11-95	31	06-12-95	96	18	NFK	3,80	18-12-1996	0	81	29-12-1998
16	55	27-01-96	70	20-05-96	8	26	RA	1,37	31-10-1996	0	50	17-9-1999
17	20	30-08-95	51	10-10-95	31	18	UROL	39,40	10-10-1995	69	81	NO
18	36	19-01-86	22	15-04-89	169	16	RC	0,37	10-8-1994	40	100	7-5-1994
19	15	06-01-91		06-04-92	18	20	RA	58,33	8-11-1992	35	53	NO
20	42	09-08-92	19	20-08-92	14	13	GN	0,47	27-10-1992	0	50	31-8-1999
21	65	03-10-85	19	19-07-90	56	25	GN	8,80	10-9-1990	0	16	NO
22	25	04-04-91	46	18-04-91	29	21	UROL	52,27	10-4-1991	0	0	NO
23	24	18-08-95	28	07-05-96	27	19	RA	60,67	1-10-1996	0	42	NO
24	48	11-08-92	67	26-11-96	19	34	UROL	0,00	6-3-1997	0	53	20-2-1998
25	34	04-04-86	50	29-03-91		30	RC	101,17	17-9-1992	0	0	NO
26	42	22-07-97	16	22-07-97	18	34	NFK	3,73	28-8-1997	0	73	19-1-2003
27	36	24-09-81	22	15-11-89	30	24	RC	63,50	2-2-1990	12	34	20-2-1990
28	46	11-04-84	20	01-08-84	82	13	UROL	44,87	7-8-1984	0	53	16-9-1986
29	14	06-06-84	29	24-08-89	36	0	RA	89,30	5-4-1990	0	29	26-1-1992
30	21	24-09-84	63	01-06-88	41	0	UROL	29,03	23-6-1988	100	100	23-8-1995
31	21	21-09-88	23	23-01-96	89	20	RC	22,40	1-10-1996	38	84	21-9-1988
32	33	22-01-86	20	11-06-88	28	33	RA	13,73	6-2-1989	84	100	21-6-1990
33	24	15-05-86	47	17-03-88	5	24	GN	116,33	14/06/1989	0	0	18-8-1994
34	19	29-09-88	18	15-11-89	24	18	GN	92,23	27-2-1991	31	38	18-2-1994
35	49	02-08-91	52	20-02-01	0	15	RC	37,80	1-6-2001	0	28	8-11-2004
36	36	05-07-93	26	31-01-01	25	19	GN	24,60	6-7-2001	56	81	5-8-2003
37	31	09-05-96	44	17-06-99	140	16	RC	14,80	2-2-2002	0	35	NO
38	30	07-06-96	37	15-06-98	70	22	RC	7,20	19-1-2000	0	97	NO
39	23	14-01-97	15	03-04-98	23	17	RC	1,40	14-12-1998	0	0	NO

TABLA 15: Detalle de los datos de todos los pacientes sometidos a trasplantectomía quirúrgica. EDAD TR: Edad en el momento del trasplante; GS: grupo sanguíneo; DATA FRAC: fecha del retorno a la diálisis; EDAD D: edad del donante; THD: tiempo en diálisis; SUP INJ: supervivencia del injerto; TRQ: fecha de la trasplantectomía.

Los datos demográficos de cada uno de los grupos se reflejan en la tabla 16 que sigue a continuación.

	EMBOLIZACION (n=35)	TRASPLANTECTOMIA (n=39)	p
TR antes 1990	17 (48,6%)	18 (46,15%)	0,9
TR después 1990	18 (51,4%)	21 (53,85%)	-
Edad Receptor (DS)	39,8 (11,8)	33,6 (12,7)	0,035
Edad Donante (DS)	38,4 (14,75%)	39,9 (16,11%)	0,24
Varones	26 (74,3%)	23 (49%)	0,014
Incompatibilidades HLA	3,32	3,29	0,98
Identidades HLA DR	1,18	1,08	>0,05
CAUSA IRC			>0,05
Glomerular (%)	12 (34,3%)	13 (33,3%)	
Intersticial (%)	10 (28,5%)	12 (30,8%)	
No filiada (%)	10 (28,5%)	11 (28,2%)	
Urológica (%)	2 (5,7%)	1 (2,6%)	
Vascular (%)	1 (2,9%)	2 (5,1%)	

TABLA 16: Comparativa de los dos grupos en los datos relacionados con el implante renal. TR: trasplante renal; HD: diálisis; DS: desviación estándar; IRC: Insuficiencia renal crónica.

En el gráfico número 12 aparecen desglosadas por grupos las causas que ocasionaron la entrada en el programa de diálisis antes del trasplante renal.

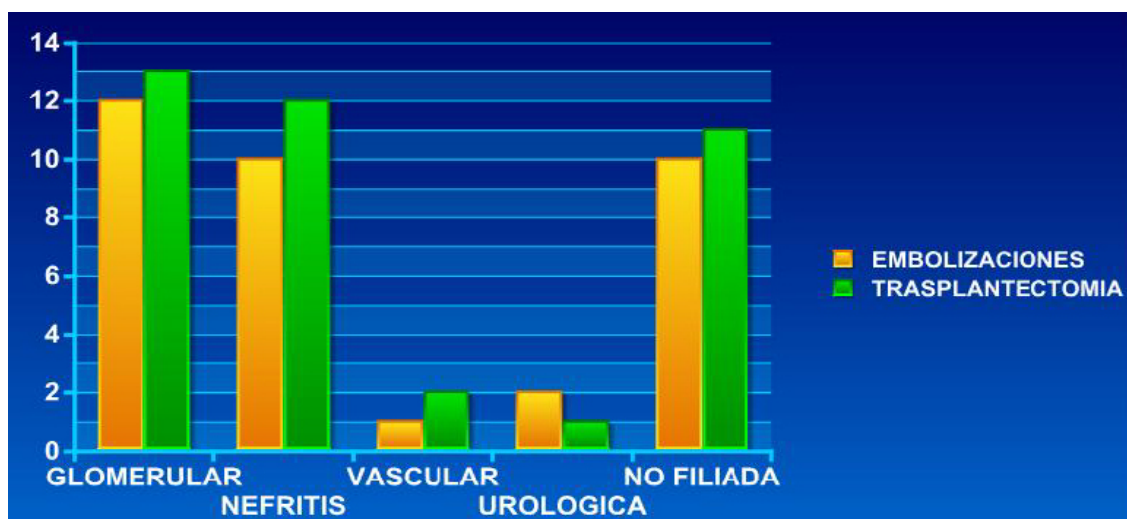


GRÁFICO 12: Diagrama de columnas que muestra la estratificación según la causa primaria de IRC en los pacientes de ambos grupos.

6.6.-RESULTADOS DEL TRASPLANTE EN LOS GRUPOS

Una vez comparados los datos demográficos de ambos subgrupos, pasaremos a exponer, también en ambos subgrupos por separado, los resultados del trasplante renal que posteriormente fracasó y fue el origen de los problemas posteriores que llevaron a la ablación (embolización o cirugía abierta). Se valoran todas las variables expuestas en el apartado de *material y métodos* que abarcan desde el momento de la extracción del riñón del donante hasta la ablación del injerto una vez ya ha fracasado y ha ocasionado clínica de intolerancia.

6.6.1.- ISQUEMIA FRÍA Y DIURESIS A LAS 24 HORAS

Tras la extracción de los injertos, éstos se mantuvieron en isquemia fría hasta el implante un total de 22,4 horas en el subgrupo A y 21,6 en el subgrupo B. Las variaciones en este aspecto ha sido mínimas en ambos grupos, con un rango comprendido entre las 14 y 30 horas, motivado por el normal proceder en todos los implantes, con un lapso de tiempo necesario entre el tipaje del donante y la posterior selección y preparación de los receptores. Por otro lado, la diuresis en las primeras 24 horas tras el implante, fue de 3126ml (subgrupo A) y 2290ml (subgrupo B). Dos pacientes del subgrupo A y tres en el subgrupo B no presentaron diuresis alguna en las primeras 24 horas, aunque posteriormente todos los pacientes iniciaron diuresis excepto uno de cada subgrupo. La distribución de las diuresis de ambos grupos se muestra en el gráfico número 13.

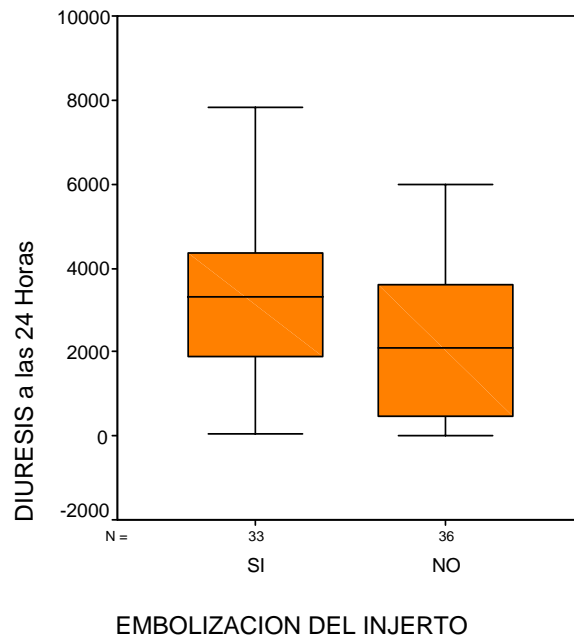


GRÁFICO 13: Comparación de la distribución de las diuresis en las primeras 24 h mostrada en boxplots

6.6.2.- NECROSIS TUBULAR AGUDA POSTRASPLANTE

El diagnóstico de necrosis tubular aguda estuvo sustentado únicamente en parámetros clínicos: el retraso en el inicio de la diuresis o el empeoramiento de la función renal sin el diagnóstico de rechazo. Siete de los 35 pacientes en el subgrupo A (20%) y veintidós de los 39 en el subgrupo B (56,4%) presentaron episodios clínicos etiquetados de necrosis tubular aguda en los primeros días tras el trasplante. De ellos, uno del subgrupo A y tres del B presentaron injertos con una supervivencia inferior a un mes. La diferencia entre ambos grupos en cuanto a la aparición de necrosis tubular aguda tiene significación estadística con una p de 0.0014.

6.6.3.- RECHAZO AGUDO

El rechazo agudo tras el trasplante renal se diagnosticó, en la mayoría de casos, mediante una biopsia renal al observar un deterioro del funcionalismo del injerto y en el resto de forma empírica al apreciar mejoría de la función renal tras el aumento de la inmunosupresión. La incidencia de episodios de rechazo agudo fue de 37,1% (13 pacientes) en el subgrupo A y 56,4% (22 pacientes) en el subgrupo B o trasplantectomías. Los 13 pacientes del subgrupo A presentaron un total de 20 episodios de rechazo agudo (7 de ellos tuvieron 2 episodios), lo que da una media de 0.57 episodios de rechazo agudo por paciente trasplantado. En el subgrupo B se contabilizaron 30 rechazos agudos en los 22 pacientes mencionados, con una media de 0.77 rechazos agudos por paciente trasplantado. Ninguno de estos datos presenta diferencias estadísticamente significativas al aplicar la correspondiente t de Student.

6.6.4.- SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y CAUSA DEL FRACASO

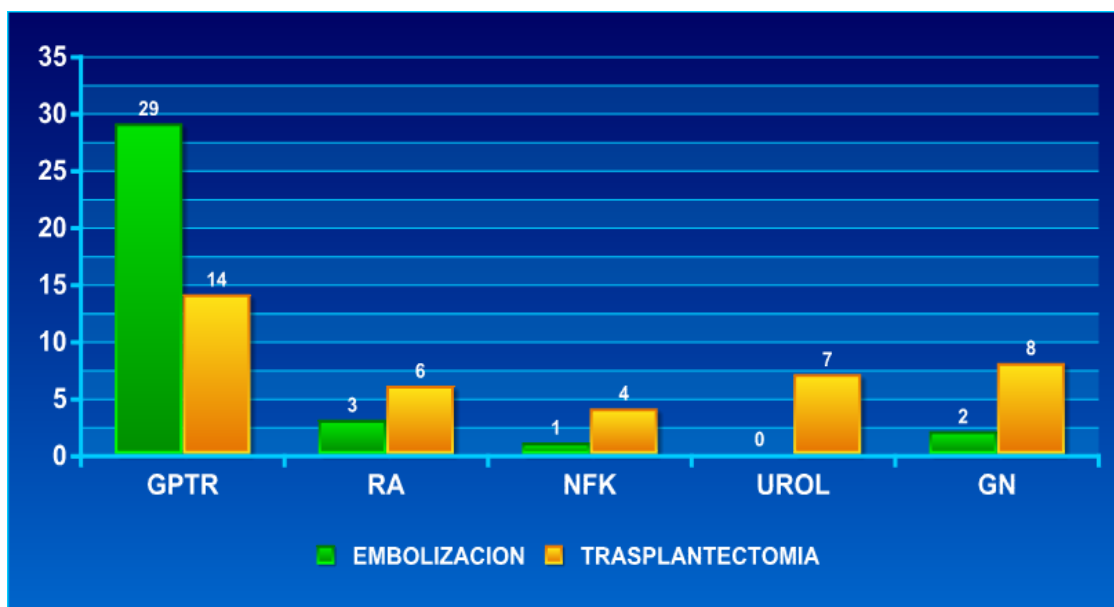
La supervivencia del injerto fue de 51,26 meses en el subgrupo embolización por 37,62 meses en el subgrupo trasplantectomía (con una significación estadística de $p=0,002$), mientras que la supervivencia del paciente fue de 162 y 166 meses respectivamente en ambos grupos.

	EMBOLIZACION (N=35)	TRASPLANTECTOMIA (N=39)	p
SUPERV INJERTO (DS)	51,26 (45,28) m	37,62 (35,4) m	0,002
SUPERV. PAC IENTE (DS)	162,0 (59,2) m	166.1 (65,6) m	0,70
ISQUEMIA FRÍA (horas)	22,4 h	21,6 h	0,45
DIURESIS 24h	3126 ml	2290 ml	0,024
NTA (%)	7 (20%)	22 (56,4%)	0,0014
RECHAZO AGUDO (%)	13 (37,1%)	22 (56,4%)	0,09
EPISODIOS R. AGUDO	0.57	0.77	0.66

TABLA 17: Resumen de los resultados mostrados hasta el momento tras el implante en ambos subgrupos.

La causa que motivó el fracaso definitivo del injerto renal se distribuye de la siguiente forma; el rechazo crónico o glomerulopatía crónica del trasplante fue la principal causa de fracaso del subgrupo embolización con 29 casos (82.8%), en este subgrupo además se perdieron 3 injertos por rechazo agudo (8.6%), 1 injerto nunca funcionó y en otros 2 apareció una glomerulonefritis de novo. En el subgrupo trasplantectomía encontramos que los fracasos de los injertos vinieron provocados por rechazo crónico en 14 casos (35.9%), rechazo agudo en 6 (15.4%), problemas urológicos en 7, glomerulonefritis de novo en 8, y 4 casos de injerto nunca funcionante.

En la gráfica de columnas número 14 se muestran las causas del fracaso del injerto en ambos subgrupos, en él se pone de manifiesto la mayor diversidad de causas de fracaso del injerto en los pacientes que se sometieron a trasplantectomía, mientras que la gran mayoría de los embolizados habían perdido su injerto por nefropatía crónica.



GRÁFICA 14: Causas que motivaron las pérdidas del injerto en los pacientes sujetos a estudio del PRA. (GPTR: nefropatía crónica del trasplante o rechazo crónico; RA: rechazo agudo; NFK: Never functioning kidney; UROL: causas urológicas; GN: glomerulonefritis)

Si se estratifican las diferentes causas del fracaso del injerto en tres grupos según se trate de un rechazo agudo, rechazo crónico u otra causa (grupo en el que se incluyen las causas no inmunológicas) podemos observar que los resultados se distribuyen según se muestra en la tabla 18. Los pacientes que fueron embolizados habían perdido sus injertos predominantemente por rechazo crónico, mientras aquellos en que se habían sometido a trasplante quirúrgico las causas de pérdida del injerto quedaron repartidas en proporciones más similares: rechazo crónico 35.9%, rechazo agudo 15.4% y causas urológicas 48.7%. El tiempo de permanencia del injerto desde el fracaso hasta la ablación (injerto mantenido “in situ”) no muestra diferencias significativas al compararlo en ambos subgrupos.

	EMBOLIZACIONES	TRASPLANTECTOMIA	P
INJERTO IN SITU (m)	10,47	10,81	0,97
CAUSA FRACASO			0,0001
Rechazo agudo	3 (8,6%)	6 (15,4%)	
Rechazo crónico	29 (82,8%)	14 (35,9%)	
Otras	3 (8,6%)	19 (48,7%)	

TABLA 18: Muestra las causas que provocaron el fracaso del injerto renal.

6.6.5.- CREATININA SERICA TRAS EL IMPLANTE

Las cifras de creatinina sérica de los pacientes trasplantados de ambos subgrupos, tomadas en los meses 1, 3, 6, 12 y 24 tras el implante (solo se contabilizan aquellos pacientes que tenían injerto funcionando, descartando los que ya han iniciado diálisis), se reflejan en la tabla 19. En todas las determinaciones mensuales los resultados de la creatinina sérica son comprables.

	EMBOLIZACIONES	TRASPLANTECTOMIA	P
CREATININA 1M	253,7	426,2	0,16
CREATININA 3M	212,7	178,9	0,138
CREATININA 6M	213,8	218,5	0,98
CREATININA 1A	213,2	235,5	0,76
CREATININA 2A	229,4	256,4	0,80

TABLA 19: Cifras de creatinina sérica tras el implante en cada determinación mensual de los subgrupos de estudio A y B, expresada en micromoles por litro.

6.7.- RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE ANTICUERPOS ANTI-HLA (PRA)

Al analizar los resultados de los valores de anticuerpos anti HLA (PRA) previos y posteriores al procedimiento ablativo (embolización del injerto o exéresis quirúrgica) hemos recogido los datos correspondientes a los meses: 0 (días previos a la ablación), 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48 y 60 tras la embolización o la trasplantectomía quirúrgica. El valor que se muestra es un número entero comprendido entre cero y cien, que corresponde a un porcentaje de positividades (reactividad frente a ese antígeno) halladas sobre el conjunto de antígenos HLA testados (panel de anticuerpos reactivos), que son una muestra de los más comunes y representativos de la población.

Antes de proceder a cualquiera de los dos procedimientos ablativos del injerto se llevó a cabo una determinación del valor de PRA que podríamos denominar basal (determinación PRA0), cuyo resultado muestra el estado inmunológico tras el fracaso del trasplante renal y la aparición de intolerancia al injerto de los integrantes de ambos subgrupos. Dado que los resultados de esta determinación sigue una distribución no paramétrica, se deben comparar las medianas y no las medias aritméticas. La mediana del valor del PRA0 para el subgrupo A (pacientes que serán sometidos a embolización) es de 3, mientras que para el subgrupo B (pacientes a los que se les practicará una trasplantectomía) es de 0.

En el subgrupo A, 18 pacientes (51,4%) tenían un valor del PRA de 0, mientras que un total de 29 de los 35 estaban por debajo de 20 (82.8%), considerándose así como no sensibilizados. Por su parte, en el subgrupo B, 22 de los 39 (56.4%) tenían un PRA de 0 y 4 más lo tenían por debajo de 20 (66.7%). Únicamente dos pacientes del subgrupo A (5.7%) y cinco del subgrupo B (12.8%) se consideraron hipersensibilizados ya antes de la ablación por presentar valores de PRA superiores a 50. En ninguna de las determinaciones de PRA antes o después de la ablación del injerto aparecen diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos subgrupos. La distribución de los valores de PRA antes de procederse a la ablación del injerto (PRA0) sigue la distribución que se muestra en los “boxplots” del gráfico 15.

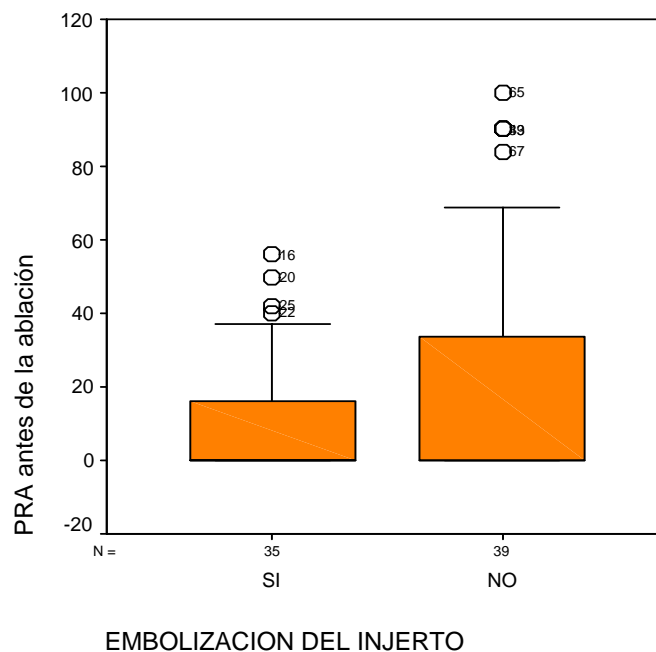


GRÁFICO 15: Representación de los “boxplots” de los valores del PRA antes de la embolización o trasplantectomía.

Lógicamente, conforme avanzamos en el tiempo, la proporción de pacientes con datos contrastables va progresivamente disminuyendo. Esto es debido a que asistimos en este periodo de seguimiento en que se extiende el estudio a: retrasplantes, éxitos, trasplantectomías (en el caso de las embolizaciones) y salidas de la lista de espera por diferentes motivos, con la consiguiente falta de datos del PRA. Observamos también, al primer mes tras el procedimiento, un leve descenso en el número de pacientes a los que se han podido recoger los datos. Por motivos diversos muchos pacientes no pudieron acceder a ese control, aumentando posteriormente hasta el primer año donde se ven los picos de pacientes controlados. En la tabla 20 se muestra el número total de pacientes de los que disponemos datos en cada momento.

MES	0	1	3	6	12	24	36	48	60
EMBOL	35	19	23	28	29	21	18	9	8
TRX QUI	39	24	31	32	36	31	27	18	17

TABLA 20: Total de pacientes con registro de anticuerpos en cada momento

Al obtener los resultados de los valores de PRA vemos que la distribución de estos valores del PRA en cada grupo no sigue una distribución normal o paramétrica (representada como una campana de “Gauss”), sino que existe una mayor concentración de valores en las puntuaciones más bajas. También es destacable que las variaciones del valor PRA a lo largo del tiempo tampoco son homogéneas, observando como algunos pacientes se mantienen con cifras estables durante todo el seguimiento, mientras otros sufren oscilaciones poco explicables; es por ello que le hemos dado mayor importancia al valor del PRA máximo (PRAMAX) alcanzado por cada paciente, ya que la mayoría

de las publicaciones lo consideran como factor independiente de pronóstico para el trasplante².

La existencia de una variable dependiente de distribución no paramétrica obliga a utilizar una T de Wilcoxon, prueba en la que tendrán que comparar medianas (y no medias), manteniendo en todos los casos el mismo nivel de significación estadística de $p > 0,05$.

A primera vista y analizando los resultados del PRA antes del procedimiento practicado vemos que únicamente dos pacientes (5,7%) del subgrupo A (embolización del injerto) ya estaban hipersensibilizados (PRA superior al 50) antes de la embolización, mientras que cinco de los 39 (12.8%) del subgrupo B (trasplantectomía quirúrgica) estaban hipersensibilizados antes del explante renal, aunque si se comparan las medianas de PRA previo (PRA0) de ambos grupos mediante el test de Wilcoxon la diferencia que obtenemos no es significativa, obteniendo un valor de p de 0,61. El resumen de los valores de anticuerpos anti HLA obtenidos en la determinación PRA0 se refleja en la tabla 21.

	PRA0 > 50%	Mediana PRA0	Media PRA0
EMBOLIZACION	2 pac (5.7%)	3	11,88
TRASPLANTECTOMIA	5 pac (12.8%)	0	20,87

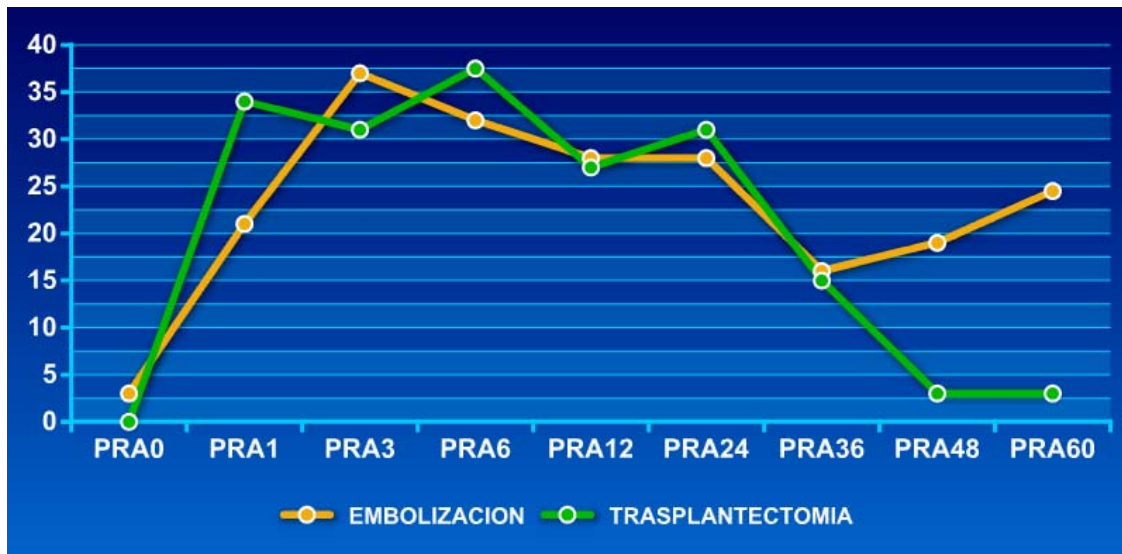
TABLA 21: Resumen de los valores del PRA recogidos antes de la embolización o trasplantectomía

Los datos recogidos de los valores de PRA en cada determinación mensual establecida para ambos subgrupos son los que se muestran a continuación en la tabla 22. A pesar de las diferencias que se puedan observar en algunas determinaciones, en ninguno de los meses que se toman en consideración se aprecian diferencias significativas al comparar las medianas de ambos subgrupos, como muestra el valor de la p en la última columna.

Medición de PRA (mediana)	EMBOLIZACION	TRASPLANTECTOMIA	P
Antes del procedimiento	3	0	0,61
1 MES	21	34	0,54
3 MESES	37	31	0,86
6 MESES	32	37.5	0,92
12 MESES	28	27	0,92
24 MESES	28	31	0,97
36 MESES	16	15	0,56
48 MESES	19	3	0,14
60 MESES	24.5	3	0,16
PRA MAXIMO	40	50	0,32

TABLA 22: Valores de las medianas de PRA en cada uno de los subgrupos, en la última columna el valor de p.

En la siguiente gráfica (gráfica nº 16) se pone de manifiesto, de una forma más visual, la evolución a lo largo del tiempo de las medianas de anticuerpos antiHLA en ambos subgrupos. Se pone de manifiesto una evolución pareja en los valores de anticuerpos en ambos subgrupos tras la ablación, tan solo en las determinaciones realizadas a los 4 y 5 años las curvas tienen una tendencia a separarse a pesar de no llegar a ofrecer diferencias significativas.



GRÁFICA 16: Distribución de las medianas de los valores del PRA a lo largo del seguimiento en ambos subgrupos

En cuanto a los resultados de máximo nivel de anticuerpos anti-HLA circulantes (“PRAMAX”) detectado a lo largo de todo el seguimiento después de la ablación del injerto, los pacientes del subgrupo A o sometidos a embolización del injerto presentaron una mediana de 40, mientras que en el subgrupo B la mediana fue de 50, con una desviación similar en ambos casos. La distribución en forma de “boxplots” puede verse en el siguiente gráfico.

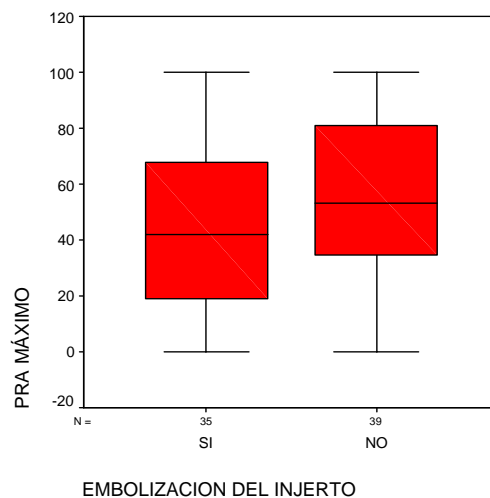


GRÁFICO 17: Representación en forma de “boxplots” de los valores del PRA máximo en ambos grupos.

Si estudiamos de forma cualitativa el porcentaje de pacientes que entran en la definición de receptores hipersensibilizados (aquellos con pico de PRA o PRA máximo superior al 50%) vemos que 15 de los 35 pacientes embolizados (42,5%) se incluirían en esta categoría, mientras que 20 de los 39 pacientes sometidos a trasplante (51,3%) se definirían como hipersensibilizados. Al aplicar la correspondiente *t* de Student no se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos. Del mismo modo, si diferenciamos los pacientes en grupos según su valor máximo de PRA en no sensibilizados (PRA: 0-20), moderadamente sensibilizados (PRA: 21-50) e hipersensibilizados (PRA>51%) obtenemos la distribución que aparece en la tabla 23, sin encontrar tampoco diferencias en los dos grupos al aplicar el test de *t* de Student.

PRA MAX	0-20 %	21-50 %	>51 %	total
Nº EMBOLIZADOS	10	10	15	35
Nº TRASPLANTECTOMIA	7	12	20	39

P=0.5453

TABLA 23: Distribución cualitativa de los valores de PRA según grupos de riesgo inmunológico.

Además del análisis univariante que se ha expuesto se ha realizado un análisis multivariante. En él se han cruzado las diferentes variables que se ha creído podrían crear influencias en el resultado del valor del PRA máximo. Los resultados del estudio multivariante sobre el valor del PRA máximo pueden verse reflejados en la siguiente tabla número 24, las dos influencias positivas sobre el valor máximo del PRA tras la ablación del injerto son la supervivencia del primer injerto y, con mucha mayor fuerza, el valor del PRA tras el fracaso.

<i>Variable</i>	<i>coeficiente</i>	<i>Valor de p</i>
EDAD	-0.1242	0.6174
PRA previo	0.8064	< 0.0001
SUPERV INJERTO	-0.2069	0.0181
CAUSA FRACASO	5.3966	0.5984
EMBOLIZACION	-6.0579	0.4123
IncHLA DR	-0.3486	0.9531
NTA	4.8889	0.4637
SEXO MASC	-6.4406	0.3091

TABLA 24: Resultados del análisis multivariable, teniendo en cuenta las variables más influyentes. Se aprecian diferencias significativas en la supervivencia previa del injerto y el valor del PRA previo.

7.- DISCUSIÓN

7.1.- EVOLUCION HISTÓRICA DEL MANEJO DEL TRASPLANTE RENAL FRACASADO

La historia de los trasplantes se remonta a años antes de que Murray y colaboradores¹ completaran con éxito el primer trasplante renal entre dos hermanos gemelos en diciembre de 1954. Esta fecha representa, sin lugar a dudas, un punto de inflexión en la historia del trasplante de órganos por tratarse del primer trasplante de un órgano sólido llevado a cabo con una supervivencia significativa que permitió al receptor mejorar su calidad de vida.

Muchos han sido, desde entonces, los avances que han permitido a la Medicina convertir algo tan “milagroso” como el trasplante de riñón a un receptor procedente de un donante, vivo o cadáver, en una rutina diaria que se pueda llevar a cabo en múltiples Centros de todo el mundo. Algunos de los avances más importantes han sido el conocimiento del sistema inmunitario y de los primeros fármacos inmunosupresores; los trasplantes de otros órganos de mayor complejidad y los trasplantes múltiples; los retrasplantes; las técnicas de extracción y conservación de los órganos y, por qué no, el manejo del injerto renal fracasado y de la intolerancia al injerto ya fracasado. Pero existen, sin duda, una infinidad de pequeños avances que conforman en su globalidad el estado actual del trasplante de órganos tal y como lo conocemos hoy en día.

Ciertamente, el manejo del injerto renal que ya ha fracasado de forma definitiva ha representado un episodio más dentro de Historia del Trasplante renal, que ha ido

apareciendo en consonancia con la existencia de los primeros injertos renales que fueron perdiendo su función. Probablemente se trate de un capítulo menos “atractivo” que el resto pues no está versado en un éxito, como es el propio implante renal, sino en un fracaso como lo es la pérdida de función del injerto renal de forma definitiva. Si hacemos un poco de recuerdo histórico, en los inicios de la era trasplantadora y durante muchos años, por prudencia o desconocimiento, se defendió la exéresis rutinaria de todos los riñones fracasados, ya que al ser un órgano no propio y sin función, su permanencia al dejar de funcionar, teóricamente, sólo podría provocar efectos indeseables en el receptor. En la época inicial de la que hablamos no se esperaba a que aparecieran estas complicaciones en el paciente y se procedía a explantar todos los injertos fracasados cuando el estado físico del paciente así lo permitía. Debe añadirse, sin embargo, que en aquella época inicial, las causas más habituales de pérdida del injerto obligaban con frecuencia a la extracción del mismo (rechazo hiperagudo, problemas vasculares...) y no dejaban opción a mantenerlo en el receptor.

Ya se ha comentado también como a lo largo de la Historia del Trasplante renal se ha ido difuminando progresivamente la idea de la trasplantectomía como única alternativa ante el fracaso del injerto. Paulatinamente, y dependiendo de las escuelas, se ha ido instaurando la práctica del mantenimiento controlado del injerto renal tras el fracaso definitivo⁹² con una pauta inmunosupresora descendente hasta la completa retirada del tratamiento⁸³, teniendo la posibilidad de evitar al paciente la agresión de una cirugía que presenta unas tasas de morbilidad y mortalidad nada despreciables^{80,81,82,86,87,90,91}. La evolución de las diferentes alternativas y posiciones a lo largo del tiempo ya ha sido explicada con anterioridad y actualmente está ampliamente aceptado, aunque con

algunas discrepancias, que se debe retirar la inmunosupresión de forma lenta y paulatina en unos 6 meses³ y que no es necesario explantar de forma rutinaria un injerto renal tras el fracaso del mismo^{83, 84, 113}. Se ha observado que la retirada de la inmunosupresión en menos de 3 meses provoca mayor tasa de complicaciones y elevados índices de complicaciones en forma de rechazo agudo del injerto fracasado⁹⁰. A pesar de estas evidencias todavía existen Centros donde se practica la trasplantectomía rutinaria del injerto tras el fracaso.

Al contrario de lo que se pensó al inicio, parece que en determinadas circunstancias incluso pudiera ser beneficioso mantener el injerto fracasado “in situ”. Según algunos autores^{63, 106} podría aportar ventajas en la eliminación de líquidos (si se mantiene diuresis residual) y de cierta producción de eritropoyetina a pesar de que el injerto no sea funcionante desde el punto de vista nefrológico. En algunos foros se barajó en su momento la posibilidad de que el mantenimiento del injerto “in situ” tras el fracaso producía beneficios inmunológicos de cara al retrasplante en comparación con la trasplantectomía electiva, pero este dato no ha sido nunca comprobado. Sí que se ha visto que la nefrectomía del injerto renal se asocia con un pico de hipersensibilización del receptor y un retraso del funcionamiento del retrasplante, según afirmó en 1992 Sumrani¹⁰⁵ en un estudio retrospectivo que valoraba 95 retrasplantes. A pesar de estos datos, la trasplantectomía hoy en día aún es defendida por algunos autores.

Pero antes de llegar a estas conclusiones más recientes se barajaron, como es lógico, diferentes teorías acerca de los problemas que ocasionaría mantener el injerto en el organismo sin extirparlo, como manifestaban Voesten y colaboradores⁸⁰ allá por el año

1982, y por ello los explantaban todos los injertos por rutina tras el fracaso definitivo. Mientras tanto otros grupos, quizás más atrevidos, apostaban por no practicar trasplantectomías hasta que no fuera estrictamente necesario. Algo similar ha ocurrido en cuanto a las tendencias a seguir en el manejo de la intolerancia al injerto renal fracasado que se había decidido dejar in situ, tema que ocupa este estudio doctoral. Ya no se trata únicamente de abandonar un injerto renal que ya no es útil, sino que se trata de qué actitud activa -e incluso agresiva- debemos seguir ante un injerto que ya no funciona ni funcionará, que provoca sintomatología incómoda para el paciente (fiebre, dolor, hematuria, malestar...) y que además estos síntomas vienen ocasionados por una supuesta reactivación de la respuesta antígeno-anticuerpo contra este injerto.

La actitud a seguir se fundamenta, en primer lugar y partiendo de la etiología de la intolerancia, en volver a bloquear la reacción antígeno-anticuerpo que ha provocado la clínica, con la administración de nuevo de inmunosupresores, principalmente corticoides a dosis bajas, acompañados generalmente de antiinflamatorios no esteroideos (indometacina) que controlan la sintomatología local y sistémica. El deseo de evitar el mantenimiento perpetuo de esta medicación o el no control de los síntomas obligaba en muchos casos a practicar una actitud más agresiva y a veces peligrosa: la exéresis del injerto renal. La **trasplantectomía**, como así se ha denominado esta técnica quirúrgica, también ha evolucionado con el paso de los años. La descripción de la técnica subcapsular por Sutherland⁸³ en 1978 disminuyó parte de las complicaciones de la técnica, pero aun así es un procedimiento que conlleva una morbilidad asociada que va desde el 6.6% de Chicharro y colaboradores⁸⁹, hasta el 29% de Noel y colaboradores⁸⁵, y con una mortalidad directamente relacionada con el acto quirúrgico o

sus complicaciones que era incluso superior al 5% según las series^{82,86,87,90}. En la actualidad, las cifras tanto de mortalidad como de morbilidad tienden a ser algo menores, pero la mayor proporción de pacientes añosos y diabéticos con alto riesgo anestésico hace que aún debamos tener presente todavía la mortalidad como consecuencia de esta intervención⁴. De las escasas publicaciones acerca de este tema, encontramos una publicación posterior al año 2000 donde la tasa de mortalidad asciende hasta el 7%¹¹⁵. En nuestra serie de trasplantectomías que presentamos, ya publicadas con anterioridad^{93,97} hemos observado unas cifras similares a las publicadas por otros grupos tanto en morbilidad como en mortalidad.

7.2.- COMPLICACIONES DEL INJERTO RENAL

FRACASADO

En todos los trasplantes de órganos sólidos, y en el caso particular del trasplante renal, procedentes de donantes inmunológicamente no idénticos, existe lo que podríamos definir como una “fecha de caducidad”; un momento en el que, tarde o temprano, el órgano implantado dejará de funcionar si no sobreviene antes la muerte del receptor. No se ha conseguido encontrar todavía (salvo en los gemelos genéticamente idénticos) la tolerancia inmune total que permita el mantenimiento indefinido del órgano una vez superado un cierto tiempo de adaptación inmunológica.

Hoy en día no se puede obviar el hecho de que el injerto acabará por deteriorarse en un futuro, a pesar de todos los avances médicos y quirúrgicos que se han logrado con el

paso del tiempo. Lo que sí se ha conseguido con los años es aumentar la supervivencia media tanto del injerto como del paciente, mejorar la calidad de vida, disminuir los efectos secundarios de la medicación inmunosupresora y superar muchas barreras, tanto de tipo quirúrgico como de tipo inmunológico: desaparición del rechazo hiperagudo, búsqueda activa del rechazo agudo precoz y el tratamiento efectivo de las crisis de rechazo agudo. Pero, por el contrario, el rechazo crónico o nefropatía crónica del injerto, que actualmente es la causa primera de pérdida del injerto renal a partir del primer año, no dispone todavía de una terapia eficaz⁶ para su prevención o su control.

Llegados al punto en que el injerto renal ha dejado de funcionar definitivamente, entramos en una situación en que pueden aparecer nuevos y diferentes problemas. Poco aparece reflejado en la literatura acerca de los porcentajes de complicación del injerto renal una vez el paciente vuelve a diálisis, este tema refleja el escaso interés por la patología aparecida tras el fracaso. Los partidarios de la trasplantectomía rutinaria o sus detractores esgrimen razones para defender sus posiciones basándose en experiencias personales, hipótesis o resultados de sus Centros con periodos de seguimiento normalmente cortos, pero escasean las publicaciones que mencionan los porcentajes de aparición de complicaciones tardías tras el regreso a la diálisis y, mucho menos, estudios prospectivos. Sí que parece claro que, desde el uso corriente de la Ciclosporina como agente inmunosupresor, se permite mantener el injerto in situ tras el fracaso con menor riesgo de complicación. Igualmente la minimización de los problemas vasculares en el postoperatorio precoz y la desaparición del rechazo hiperagudo han provocado que el número de trasplantectomías precoces descienda hasta hacerse prácticamente ocasional.

Al hacer un análisis detallado y con largo seguimiento de los pacientes que vuelven a diálisis tras el fallo del trasplante renal en nuestra serie, hemos observado una tasa de complicación tardía del 26.3%, algunas de estas complicaciones han aparecido incluso después de haberse sometido a un retrasplante. En nuestra serie, 5 pacientes, que fueron excluidos para el estudio inmunológico, habían presentado intolerancia al primer injerto después del retrasplante, lo que pone en duda la efectividad de la inmunosupresión para el tratamiento de la intolerancia.

Al analizar los resultados acerca de las complicaciones del injerto fracasado no se han tenido en cuenta las que se solucionaron mediante tratamiento médico exclusivamente (antibióticos, antiinflamatorios, antihipertensivos...), ni aquellas complicaciones precoces que se solventaron con trasplantectomía el los primeros 60 días después del implante, ya que en este último supuesto, la complicación estaba relacionada normalmente con el implante y no con el injerto dejado "in situ". La cifra de complicación tardía de 26.3% puede parecerse elevada, pero el largo periodo de seguimiento favorece que el índice de complicaciones del injerto se vaya acumulando y da una aproximación de la importancia del tema que se trata. Uno de cada 4 injertos fracasados presentará algún tipo de complicación tardía que requerirá de la manipulación y ablación de dicho injerto (embolización o exéresis del injerto).

Analizando los datos a la inversa vemos que, globalmente, el 63.4% de los injertos fracasados permanecen en el receptor sin ocasionar problemas que requieran actuación al retornar a la diálisis o al retrasplantarse, mientras que el 36.6% restante han mostrado

en algún momento de su evolución complicaciones o situaciones que requieren tratamiento invasivo. En esta cifra se incluye el 13.9% de complicaciones precoces, que no se contabilizan al calcular la tasa de complicación tardía. Debe tenerse en cuenta al comprender estos resultados que nos estamos refiriendo a todos los trasplantes realizados desde que se inició el programa de trasplantes en 1980. En la década de los 90 el índice de complicación quirúrgica precoz era mucho mayor que el que tenemos actualmente, por eso encontramos un 13.9% de complicaciones precoces sobre el total de fracasos del injerto que requirieron trasplantectomía en los primeros días después del implante, cifra que se nos antoja inaceptable en la actualidad.

Si efectuáramos un análisis estratificado por años, cosa que no incumbe a este estudio, observaríamos una variación en el tipo de complicación aparecida, al descender el número de complicaciones precoces que se observa en los últimos años, mayor sería la proporción de injertos que se mantienen in situ y posteriormente mayor probabilidad de aparición de complicaciones médicas como intolerancia, hematuria, hipertensión...

7.3.- MARCADORES PRONÓSTICO DEL FRACASO DEL INJERTO

Cuando hablamos de la supervivencia del injerto trasplante renal en si misma disponemos de diversos marcadores clínicos como la presencia de necrosis tubular aguda, los episodios de rechazo agudo, la diuresis a las 24 horas, etcétera⁶⁵ y algunos bioquímicos: creatinina sérica al mes, la medición de anticuerpos preformados o PRA

pre y post trasplante^{69,116} y la medición de la fracción sérica del “*Cluster differentiation*” 30 o sCD30⁷⁶, actualmente poco utilizada en la práctica clínica, que nos informarán del pronóstico pre o posttrasplante del injerto renal desde el punto de vista poblacional. Estos datos pronóstico, que son sólo orientativos, nos podrían ayudar a decidir qué pauta inmunosupresora sería conveniente administrar en cada caso. Por el contrario, no disponemos de ningún parámetro clínico o bioquímico que nos oriente sobre cuál será la evolución del injerto una vez ha fracasado si se mantiene “in situ” y actuamos de forma unificada con progresivo descenso de la inmunosupresión. Desconocemos, por tanto, una vez acontece el fracaso definitivo del injerto renal, si el receptor se convertirá en un hipersensibilizado o por el contrario permanecerá con cifras de anticuerpos anti-HLA indetectables; si aparecerá intolerancia o no; o si ese injerto acabará con problemas infecciosos o inflamatorios que actuarán de forma negativa en la calidad de vida del paciente nuevamente en diálisis que obligarían a actuaciones sobre el injerto.

Es por estos motivos que el manejo clínico del injerto renal, una vez ha cesado en su función, es un procedimiento aún no está del todo definido ni protocolizado¹¹⁷, ya que las pautas de retirada de la inmunosupresión pueden variar de un grupo a otro, recomendando no superar los 6 meses. El cese rápido de la inmunosupresión provocaría un rechazo agudo del injerto ya fracasado que se manifestaría clínicamente en forma de dolor, malestar generalizado, fiebre y leucocitosis, dando lugar a un cuadro de intolerancia al injerto. Mientras que, por el contrario, el mantenimiento de dosis bajas de inmunosupresores se ha asociado a mayor proporción de complicaciones infecciosas⁴. De la misma manera, las pautas del tratamiento ante la intolerancia al injerto pueden variar dependiendo del país o del Centro Hospitalario, aunque existe consenso en

administrar un antiinflamatorio no esteroideo junto con corticoides a dosis bajas como primera línea de tratamiento⁹³, la duración del mismo, la dosis y la adición de inmunosupresores son variables que difieren dependiendo de las preferencias de cada grupo de trabajo.

Recientes estudios revelan que la aparición de intolerancia al injerto está asociada con una menor supervivencia del paciente cuando regresa a la diálisis, en comparación con el paciente que permanece en diálisis pero que no ha sido trasplantado previamente. Se hipotetiza que esta peor supervivencia está motivada por la inflamación crónica que provoca el injerto intolerado^{4, 114}. Se afirma, incluso, que el tratamiento médico de la intolerancia no está indicado pues no elimina el problema inflamatorio local ni la causa del problema, puesto que sólo desaparecen los síntomas de forma temporal. Esta publicación mencionada pone en tela de duda la eficacia de la embolización como alternativa terapéutica y defiende la cirugía exerética como primera y única opción, dado que en la actualidad las cifras de mortalidad en su centro son prácticamente nulas. Aun así siguen apareciendo artículos que mantienen un índice de mortalidad acumulado tras la trasplantectomía de alrededor del 5%; ello es debido a que, aunque existen mejoras quirúrgicas, anestésicas y de soporte vital, la comorbilidad asociada del paciente suele ser mayor: edad avanzada, diabetes, vasculopatía...¹¹⁵

La existencia de un paciente con un injerto renal fracasado es, por tanto, una situación que cada vez se presentará con más prevalencia debido al aumento de la actividad trasplantadora⁴. Este tema y sus posibles complicaciones: hipersensibilización,

intolerancia, neoplasias del injerto... van suscitando en los últimos años mayor interés. El porqué unos pacientes quedarán hipersensibilizados de forma permanente, otros sólo temporalmente y otros no desarrollan ningún tipo de sensibilización tras el fracaso del injerto, independientemente de la causa del fracaso, de su supervivencia o del tratamiento inmunosupresor administrado es una incógnita que sigue por resolver. Parecen estar involucrados múltiples factores; unos que conocemos y otros que en todo o en parte aún nos son desconocidos. También desconocemos las razones por las cuales un injerto que ya ha fracasado provocará intolerancia si se deja “in situ” mientras otros (la mayoría) no provocan ninguna molestia en el paciente. Mientras no se disponga de marcadores de aparición de intolerancia tras el fracaso del injerto, se desconozcan las causas y, lógicamente, no se pueda actuar sobre ellas, el mejor tratamiento de la intolerancia será aquel que sea más eficaz con las mínimas consecuencias clínicas e inmunológicas.

7.4.- MANEJO DEL INJERTO NO FUNCIONANTE

El deterioro definitivo del injerto renal ocasionará, como se ha comentado previamente, un estado clínico nuevo y cada vez más prevalente como puede ser una persona con uno o más injertos renales no funcionantes, que regresa a la diálisis o que es retrasplantado, por primera, segunda e incluso tercera vez. Este estado únicamente se presentará en el ámbito del trasplante renal, pues es el único caso donde coexisten órganos propios con otros injertos funcionantes y otros que han sido trasplantados y ya no funcionan, o incluso varios que no funcionan y en un paciente que ha vuelto a la diálisis. Las mejoras

médicas y quirúrgicas así como la exigencia de una población cada vez más longeva provocan que el número de pacientes a la espera de retrasplante crezca progresivamente y también que se asuman candidatos a retrasplante en unas condiciones físicas cada vez más deterioradas, con patología concomitante e incluso neoplasias antiguas tras haber pasado un periodo de tiempo prudencial.

Por esta razón, cada vez se incrementan en las listas de espera de todos los centros más pacientes previamente trasplantados y, en cierta manera, sensibilizados de cara a futuros trasplantes, y que esta es una realidad que va ir en progresivo aumento por el incremento de la actividad trasplantadora de cada país. Vale la pena remarcar que en el Hospital de Bellvitge, de donde se han obtenido los datos de este trabajo, el 38% de los pacientes en lista de espera para trasplante renal ya estaban trasplantados previamente y que del total de pacientes en lista de espera para trasplante, el 15% están hipersensibilizados.

Desde el punto de vista clínico, la inclusión de un paciente no sensibilizado para retrasplante renal disminuye de forma notable su permanencia en las listas de espera para recibir un injerto, la morbilidad postoperatoria y estancia hospitalaria tras el retrasplante y aumenta la supervivencia del injerto si se compara con el retrasplante en un paciente hipersensibilizado^{19,48}. Mantener un injerto fracasado “in situ”, por el contrario, puede generar unos problemas de resistencia a la eritropoyetina e inflamación crónica que pueden influir en la supervivencia del paciente que ha reiniciado la diálisis¹¹⁴, pero que se resuelven tras la ablación satisfactoria del injerto¹¹⁸. No queda

claro si estos problemas mencionados aparecen únicamente en los pacientes con sintomatología sistémica de intolerancia o también en los pacientes asintomáticos.

La pérdida del riñón por rechazo crónico o por nefropatía crónica del injerto supone, como se ha dicho previamente en la introducción, la causa principal en la actualidad de pérdida del injerto y puede empezar a manifestarse normalmente a partir de los 12 meses⁶. Su diagnóstico precoz es importante a pesar de que no disponemos de tratamiento para su curación completa, tan solo se pueden tratar de eliminar algunos de los factores desencadenantes conocidos e intentar prevenirlos. Una vez llegados a esta situación en que una persona ya trasplantada, cuyo injerto renal ha fracasado, en el que se plantea en un futuro la opción de un retrasplante renal, merece la pena evaluar con detenimiento las diferentes posturas terapéuticas a fin de conseguir el mejor estado clínico y de inmunotolerancia con la menor agresión que podamos realizar en el huésped; posible futuro receptor de otro órgano. En estos casos la actitud que clínicamente se ha demostrado más razonable y la menos agresiva sería el paulatino descenso de la inmunosupresión hasta conseguir su completa retirada, no siendo aconsejable mantener el tratamiento inmunosupresor indefinidamente debido a los efectos secundarios (toxicidad, infecciones, neoplasias) y coste económico que conlleva con los pocos beneficios obtenidos. Una vez retirada por completo la inmunosupresión se abandonaría el injerto renal en el receptor a la espera de la atrofia del mismo, a menos que apareciera clínica sugestiva de intolerancia al injerto o alguna otra complicación menos frecuente; en estos casos se plantearía una actitud terapéutica más activa de cara a eliminar la molesta clínica con las mínimas secuelas posibles.

La solución de la exéresis del implante intolerado parece, a todas luces, una solución eficaz si deseamos erradicar de forma drástica la clínica de intolerancia al injerto, pero asumiendo el riesgo de una morbilidad y una mortalidad no despreciables, pero ha demostrado provocar un aumento significativo, a los pocos meses, de las cifras de anticuerpos anti-HLA¹¹⁹. Se habla por este motivo de un efecto protector o “esponja” del injerto mientras se mantiene en el receptor a pesar de haber fracasado, ya que se cree que el injerto tiene la capacidad de retener (o absorber) los anticuerpos sin que salgan al torrente circulatorio. Pero si pensamos en un retrasplante, las connotaciones inmunológicas que supone la trasplantectomía debería hacernos plantear otras alternativas que conjugaran la solución definitiva de la intolerancia con la ausencia de la agresión de la cirugía; si a esto se le une una mejoría del estado inmunológico del paciente, habríamos conseguido ganar en calidad de vida y mejorar las condiciones para siguientes implantes.

Tras el implante renal, los anticuerpos se empiezan a detectar en el receptor a las pocas semanas del implante y se aprecian picos de niveles de inmunoglobulinas tras los episodios transitorios de rechazo. Las observaciones de Terasaki¹²⁰, sin embargo, muestran que mientras el injerto funciona correctamente no se suelen detectar en el torrente sanguíneo anticuerpos contra antígenos HLA del donante en cantidad significativa, como si el injerto (funcionante) proporcionara cierta protección absorbiendo los mencionados anticuerpos; posteriormente a su fracaso y con el descenso de la inmunosupresión existe un riesgo de que puedan aumentar los niveles de anticuerpos en sangre.

7.5.- EVOLUCIÓN DE LA EMBOLIZACIÓN DEL INJERTO RENAL FRACASADO

Tras la instauración y consolidación de la angioradiología para el diagnóstico de patologías endoluminales vasculares y el posterior desarrollo de la angioradiología intervencionista, que no sólo es útil para diagnóstico de patologías vasculares sino también para el tratamiento mínimamente invasivo de algunas entidades, se abre un nuevo abanico terapéutico ante una creciente gama de patologías. La embolización de aneurismas, lesiones renales sangrantes e incluso de la embolización completa de riñones nativos como tratamiento paliativo o neoadyuvante de tumores renales irresecables¹²¹, descrita en 1975 por Goldstein, abre el camino para futuras prácticas que resultarán útiles en el manejo del trasplante. En el campo del trasplante renal, la angioradiología intervencionista ha ido evolucionando de forma pareja a las necesidades que se presentaban; en primer lugar en el diagnóstico de las estenosis de la arteria renal del injerto y su tratamiento con dilataciones y la colocación de “stents” destronó por completo el tratamiento quirúrgico de este problema que tampoco contaba con resultados esperanzadores¹²². Posteriormente, el diagnóstico y posterior resolución de las lesiones yatrógenas provocadas por las biopsias percutáneas¹²³ evitó sangrados prolongados y trasplantectomías de riñones funcionantes. En los últimos años se ha postulado la posibilidad de la embolización del injerto renal como una manera de excluir el injerto de la circulación y poder controlar y tratar de forma definitiva la clínica de intolerancia al injerto^{95,97}, sin necesidad de recurrir a intervenciones quirúrgicas que, en ocasiones, pueden resultar peligrosas para el paciente. En definitiva,

la completa embolización arterial del injerto podría controlar una patología médica (y no una complicación quirúrgica o vascular) y conseguir así lo que se podría llamar la *transplantectomía percutánea o ablación renal no quirúrgica*.

La técnica de la embolización percutánea para el tratamiento del injerto renal intolerado se inicia a finales de la década de los 80 por el grupo de Lorenzo y colaboradores, que presentan los primeros casos en congresos y reuniones nacionales, pero que no se publican los primeros resultados hasta 1993⁹⁵. Posteriormente se inicia en el Hospital de Bellvitge el primer caso de la serie en 1990, donde actualmente se dispone de una experiencia de más de 100 casos tratados, todos ellos indicados para el tratamiento de la intolerancia. La técnica inicial de embolización química con alcohol absoluto propuesta por el grupo de Lorenzo fue rápidamente modificada en el Hospital de Bellvitge⁹⁷ por la embolización física con partículas que oclúan la luz arterial, mucho más inocuas y que provocaban menos dolor local; eso sí, con el peligro teórico de la embolia a zonas lejanas (peligro relacionado con la pericia del angioradiólogo) que podría ocasionar embolismos del material utilizado a distancia: pulmonares, infartos cerebrales o periféricos. El tipo de agente embolígeno utilizado también ha ido evolucionando a lo largo de los años (Spongostan, Ivalon...), coincidiendo con los avances técnicos sobre este campo en particular, mejorando la aplicabilidad y el manejo, pero el resultado final que es conseguir la correcta oclusión de la luz arterial no ha variado.

Ya hemos visto también que la embolización resulta ser un tratamiento efectivo, poco invasivo y con mínimas complicaciones cuando se efectúa sobre injertos renales no funcionantes que provocan intolerancia⁹⁴, y que realizado correctamente nos

proporcionará resultados equiparables a la trasplantectomía quirúrgica en cuanto al control de los síntomas^{93,102,103}, con unas cifras significativamente mejores en cuanto a morbilidad asociada y sin presentar prácticamente mortalidad relacionada directamente con el procedimiento. En nuestra serie se mencionan dos casos de muerte tras la embolización⁹³, pero no son consecuencia directa de la embolización, sino que fueron causadas por complicaciones de procesos ya existentes y por el deteriorado estado general de los dos pacientes antes de practicar la embolización. Además, queda claro que la embolización del injerto no hipoteca la posibilidad de realizar posteriores tratamientos quirúrgicos (nefrectomía del injerto) y que siempre tendremos opción de practicar una trasplantectomía si está indicada, sin que se haya encontrado mayor dificultad técnica por haber practicado la embolización previamente.

En definitiva, la embolización percutánea como tratamiento del injerto renal fracasado e intolerado ofrece una nueva perspectiva en el manejo de la intolerancia al injerto. Supone una alternativa a la cirugía o al mantenimiento indefinido de un tratamiento médico, que no son procedimientos inocuos, solucionando con éxito y con bajo índice de complicaciones^{93,95} los síntomas de intolerancia al injerto fracasado de una manera resolutiva y poco cruenta, sin por ello dificultar la práctica de una trasplantectomía en un futuro si se precisase.

Existe una evidencia clínica de las virtudes a corto y medio plazo de la embolización frente a la trasplantectomía⁹⁵ en lo referente a la tolerancia, aparición de complicaciones y control de los síntomas, siempre que la indicación se realice de forma adecuada. Sin

embargo, hasta la fecha no existen evidencias de los resultados clínicos e inmunológicos de la embolización del injerto a largo plazo.

La correcta indicación antes de proceder al tratamiento percutáneo es fundamental, existe la recomendación de descartar otros procesos concomitantes en el injerto o en el receptor antes de practicar la embolización, esto evitará realizar algún procedimiento percutáneo con indicación inadecuada y riesgo de no resolución del cuadro. Del mismo modo que una correcta indicación de la embolización percutánea del injerto favorece los buenos resultados clínicos y la desaparición de los síntomas, parece evidente que existe buena respuesta bioquímica de los pacientes embolizados en el control de la inflamación crónica provocada por el injerto que se ha intolerado. Se han detectado tras la embolización del injerto descensos significativos de la proteína C reactiva, y aumentos de la albúmina y hemoglobina ya evidenciables a los pocos meses después de haber practicado la embolización¹¹⁸, que se superponen a la mejora sintomática y subjetiva de cada paciente.

A pesar de estos datos favorables, la embolización del trasplante renal que ha sido intolerado no se practica todavía de forma rutinaria en todos los centros, aunque cualquier Centro acreditado para realizar un trasplante renal debe disponer de un equipo de angioradiología intervencionista con experiencia en el manejo de injertos renales. El volumen de publicaciones sobre este asunto es escaso^{95,96,102,103,118,124} y principalmente se trata de publicaciones de Centros nacionales. Desconocemos la causa de esta pobreza en el número de publicaciones, aunque podríamos especular que la razón pudiera ser

apenas existen complicaciones o, por el contrario, por el escaso número de embolizaciones terapéuticas que se llevan a cabo, o quizás, porque en algunos hospitales no se contempla la embolización del injerto como una opción terapéutica ante la intolerancia¹¹⁵.

En lo referente a las complicaciones de la embolización, no se han descrito complicaciones graves derivadas del procedimiento angiorradiológico (disecciones, migración de material...). La presencia de fiebre en los días siguientes o la abscesificación del injerto no se pueden considerar como complicaciones, y en el segundo de los casos para la resolución del absceso sería necesaria una trasplantectomía diferida. Del mismo modo, la calcificación del injerto que se puede evidenciar en algunas ocasiones tras la embolización cursa de forma indolente y no precisa tratamiento. Únicamente encontramos descrito un evento grave en relación a una embolización previa⁹⁸, pero no se puede establecer una relación causa efecto directa entre la embolización (la primera de nuestro centro y realizada con alcohol absoluto en 1990) y la aparición diez años después de un aneurisma gigante de la arteria ilíaca que obligó a trasplantectomía y colocación de una prótesis vascular.

Actualmente nos encontramos en una situación sin resolver: el desarrollo de una técnica novedosa, simple y diferente, nos ha aportado una alternativa, a priori mejor, ante un proceso del que sólo se disponía de un tratamiento curativo: la cirugía. Las manifiestas ventajas por su mayor rapidez y simplicidad, menor coste económico, menor índice de complicaciones y menor estancia hospitalaria^{93,118} no son las únicas virtudes que debería

de presentar la embolización. Esta alternativa mínimamente invasiva a la cirugía presenta, en un principio, una duda de tipo inmunológico que no han sido contestada y que puede causar recelo en el médico que las debe aplicar: el hecho de mantener el injerto intolerado en el receptor podría perpetuar un estado de sensibilización inmunológica mayor que al extirpar quirúrgicamente el injerto? Las repercusiones inmunológicas no se conocen todavía y podrían poner en peligro los resultados posteriores a la hora del plantear un retrasplante.

Ante un injerto no funcionante y dejado en el organismo, que provoca clínica de intolerancia (que tiene un origen inmunológico) en un paciente que, sobre todo si se trata de un paciente joven, optará a otro trasplante renal en un futuro, dejarlo en las mejores condiciones clínicas e inmunológicas se nos antoja como el patrón a seguir, independientemente de la morbilidad que le podamos ocasionar puntualmente para tratar la intolerancia del injerto que ya no funciona. No se conoce ciertamente qué actitud debería ser la mejor desde el punto de vista inmunológico, pero ante el desconocimiento y la prudencia se ha proclamado desde algunos foros la trasplantectomía como única maniobra útil para extraer todo el tejido antigénico posible y minimizar las secuelas inmunológicas que parece provocar este injerto y que podrían repercutir en el resultado de siguientes trasplantes, mientras que la embolización representa la opción menos invasiva con unos resultados inmunológicos que, como se verá, son comparables a la cirugía.

7.6.-ANÁLISIS DE LA HOMOGENEIDAD DE LOS SUBGRUPOS

La realización de un estudio retrospectivo y no randomizado obliga, en primer lugar, a ser cauto en cuanto a la composición de los integrantes de los grupos que se van a comparar para que tengan la suficiente homogeneidad y potencia para poder comparar posteriormente los resultados sin caer en sesgos de selección. En este estudio se han seleccionado, de entrada, a todos aquellos pacientes trasplantados renales que, tras el fracaso de su injerto en un periodo de tiempo variable, sufrieron complicaciones, en su mayor parte en forma de intolerancia, que obligaron o bien a embolización o bien a trasplantectomía. Dado que el número de injertos que cumplen estas condiciones no son excesivos y que aparecen pocos casos cada año, se optó por recoger datos de forma retrospectiva. La intención de establecer un periodo de seguimiento lo suficientemente prolongado (5 años) tras la ablación del injerto para poder valorar de forma fehaciente las variaciones en los valores de los anticuerpos anti-HLA obligó a rescatar pacientes desde el año 1990 y finalizar el periodo de reclutamiento en el año 2001. El cumplimiento estricto de los criterios de inclusión y exclusión ha determinado que se rechacen hasta un 25% de los pacientes inicialmente seleccionados. Del total de 74 pacientes incluidos finalmente en el estudio, se han dividido en dos grupos según se hubieran sometido a embolización percutánea del injerto o se les hubiera practicado una trasplantectomía.

De los datos demográficos que sirven para comparar la homogeneidad de los componentes de ambos subgrupos (subgrupo A: EMBOLIZACIÓN y subgrupo B: TRASPLANTECTOMÍA) destaca a primera vista una diferencia significativa en la proporción de varones, que es muy superior en el grupo de las embolizaciones y de la que no podemos dar una explicación que no sea el tamaño del grupo.

Por otro lado existen también diferencias en la edad media de ambos grupos, siendo mayor la edad media en el grupo de los embolizados: 39.8 años frente a 33.6 años; aunque aplicado a la práctica clínica no sería relevante la diferencia de edad, sí que muestra una significación estadística ($p=0.035$). La única razón que explique esta diferencia sería que, con las mencionadas reservas iniciales que se tenían a la hora de practicar una embolización de un injerto fracasado a una persona muy joven, se era más estricto a la hora de encontrar indicaciones de trasplantectomía, por la duda de las posibles consecuencias a largo plazo de la embolización. Este dato tiende a la corrección al aumentar el número de pacientes incluidos.

En el resto de variables demográficas que se comparan en ambos grupos no se aprecian diferencias significativas, tanto por la causa que originó la insuficiencia renal crónica, como la proporción de trasplantes realizados antes y después de 1990, la edad del donante, las identidades del HLA entre donante y receptor (en la tabla nº 16 sólo se muestran los resultados de las identidades HLA-DR pero hay igualmente paridad en las identidades HLA A y B, aunque es conocida su menor importancia el pronóstico del trasplante) y el número total de incompatibilidades HLA, que es prácticamente idéntico en ambos grupos. En resumen, todos estos datos muestran que ambos subgrupos tienen

unas características previas al trasplante totalmente comparables excepto en la edad, que si bien es estadísticamente menor en el grupo de la trasplantectomía, no creemos ocasionen modificaciones en el resultado final al tratarse de una diferencia clínicamente poco valorable.

Podría criticarse del estudio el hecho de no ser prospectivo y randomizado, lo que le podría restar potencia estadística, pero ya se ha comentado la dificultad de llevar a la práctica un estudio prospectivo de este tipo, entre otros motivos por el escaso número de casos. No encontramos tampoco en la literatura estudios prospectivos acerca de la sensibilización del paciente tras la pérdida del injerto o tras la trasplantectomía, tan solo el análisis retrospectivo parece viable para esta situación⁵⁰. El número de pacientes incluidos en el estudio no es excesivo, pero la intolerancia al injerto cuenta con pocos casos anualmente y muchos de los cuales pueden controlarse médicamente y no precisan de otros tratamientos. De hecho aún aparecen publicaciones con los resultados de menos de 10 embolizaciones^{118,124}, lo que puede dar una idea de lo poco habitual que es esta práctica en algunos Centros, al igual que ocurre con las nefrectomías del injerto, que cada vez se efectúan con menor frecuencia. El impulso que provocaría el querer llevar a cabo un estudio prospectivo y randomizado podría haber hecho “sobrediagnosticar” casos leves para así incluir más casos en el estudio, controlables muchos de ellos médicamente.

7.7.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE EN AMBOS SUBGRUPOS

De la misma manera que, tal y como se explica en el apartado anterior, se comparan los datos demográficos de los individuos integrantes de ambos subgrupos, debemos también comparar los resultados del trasplante renal que posteriormente desarrollará intolerancia al injerto tras el fracaso. Conocer que los individuos de ambos grupos son equiparables y que los implantes renales han seguido cursos similares nos indicará que estamos comparando dos grupos semejantes a pesar de no tratarse de un estudio prospectivo y randomizado.

En cuanto a los resultados correspondientes al seguimiento clínico y analítico tras el trasplante renal podemos señalar que, en primer lugar, existe mayor número de pacientes que presentaron episodios de necrosis tubular aguda (NTA) clínicamente relevantes tras el implante en el subgrupo de los pacientes sometidos a trasplantectomía (22 de 39, un 56,4%) en comparación del grupo de embolización (7 de 35 pacientes, un 20%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0014$). Esta diferencia repercute directamente en otros valores clínicos relacionados con la necrosis tubular aguda postrasplante, como el hecho de presentar menor diuresis media en las primeras 24 horas en el grupo de trasplantectomía (2290ml frente a 3126ml en el subgrupo embolización). De todas formas dentro del diagnóstico de necrosis tubular aguda (NTA), que es meramente clínico, se han podido incluir, en ocasiones, otras problemáticas aparecidas en el injerto o complicaciones quirúrgicas que provocan

cambios clínicos y ecográficos sugestivos de necrosis tubular aguda. La poca rigurosidad de hacer un diagnóstico de la necrosis tubular aguda hace que este resultado sea poco fiable.

También que se observan diferencias significativas en la supervivencia del injerto (37.62 meses en el subgrupo trasplantectomía frente a 51,26 meses en el subgrupo embolización con un valor de $p=0,002$), aunque no existen repercusiones en la supervivencia de los pacientes ni en los valores de la creatinina sérica determinados en los primeros meses tras el trasplante, estas dos variables son estadísticamente comparables en los dos subgrupos. Cabe mencionar que al efectuar el análisis de los valores de la creatinina sérica tras el trasplante renal, sólo se han contabilizado los valores de los injertos funcionantes y no aquellos que ya habían retornado a diálisis, puesto que en esos casos la creatinina variaba según los días que hacía de la última diálisis. El número de injertos funcionantes a los 30 días tras el implante era superior en los pacientes que luego se someterían a embolización, pero con el transcurso de los meses las cifras tienden a igualarse. En los controles de creatinina al mes tras el implante y las determinaciones posteriores a los 3, 6, 12 y 24 meses no observamos diferencias significativas de los niveles de creatinina sérica.

Uno de los puntos de vista que encontramos más relevante en la evolución de injerto y en el estado de sensibilización en que quedará receptor tras el fracaso es la presencia de episodios de rechazo agudo que se diagnostican tras el implante. Dentro del diagnóstico de rechazo agudo, a diferencia de la necrosis tubular aguda, se ha sido más riguroso y se incluyen sólo los episodios confirmados mediante biopsia renal, ya sea por sospecha

clínica como por la práctica de biopsias rutinarias de seguimiento. La presencia de uno o más rechazos agudos tras el implante refleja una elevada reactividad inmune contra el injerto, que se ha demostrado que viene reflejada como un aumento de los anticuerpos circulantes anti HLA. Desde el punto de vista inmunológico, al comparar los receptores de los subgrupos que se habían sometido a embolización y a trasplantectomía quirúrgica, no se observan diferencias significativas en cuanto al número de pacientes que presentaron rechazo agudo tras el implante, ni tampoco en el número de rechazos agudos por paciente, que es prácticamente idéntico en ambos subgrupos (algunos pacientes presentaron dos, o incluso tres, episodios de rechazo agudo en el mismo injerto).

En otro orden de cosas, al estudiar las causas que llevaron al deterioro definitivo de la función del injerto, destaca, por encima de todo, que la causa predominante de pérdida del injerto en ambos subgrupos fue la misma: el rechazo crónico. Al hacer un análisis más detallado, sin embargo, vemos que la distribución de las causas del fracaso es diferente, si en el subgrupo de los pacientes que se sometieron a embolización el rechazo crónico representa más del 82% de los fracasos, con escasa representación de otras causas; en el subgrupo de los que se someterían a trasplantectomía quirúrgica la distribución es más equitativa; aparecen en mayor proporción problemas vasculares, urológicos y rechazos agudos como causas definitivas del fracaso del trasplante. En este subgrupo el rechazo crónico, aunque es la causa predominante de pérdida definitiva del injerto, representa únicamente el 35.9% de los casos, en este apartado sí que encontramos diferencias con relevancia estadística. Esta diferente distribución encuentra su explicación en que los injertos fracasados por rechazo agudo, complicación

quirúrgica o urológica fueron orientados, preferentemente, hacia una exéresis quirúrgica; no se consideró, en la mayoría de estas situaciones, la posibilidad de preservar el injerto una vez apareció la intolerancia al mismo haciendo uso de la embolización.

Los rechazos agudos precoces han sido desestimados como ya se ha comentado y sólo se contabilizan los rechazos agudos tardíos, que son equiparables en los dos grupos. La razón de desestimar para el estudio los rechazos agudos precoces ha sido totalmente arbitraria, la razón esgrimida es que se consideró, en el momento de elaborar el estudio, que se trataba de una situación de gran y precoz reactividad inmunológica contra el injerto y, posiblemente, aparecerían sesgos a la hora de valorar a estos pacientes, la mayoría de los cuales acabaron en exéresis al aparecer la intolerancia, pues la entonces reciente técnica de embolización percutánea parecía poco adecuada en esos casos.

En definitiva, la no posibilidad de randomización de los dos subgrupos de estudio ha puesto de manifiesto pequeñas diferencias en la composición de los mismos, principalmente en cuanto a la presencia de necrosis tubular aguda, aunque se ha de tener en cuenta la escasa rigurosidad a la hora de establecer este diagnóstico. Por el contrario, se debe destacar que los integrantes del estudio presentan unas características demográficas semejantes y que en los dos grupos se presentaron similares episodios de rechazo agudo (recuperado en la mayoría de los casos), así como que la principal causa de fracaso del injerto fue el rechazo crónico en los grupos estudiados.

7.8. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA TRAS LA ABLACION DEL INJERTO (VALOR DEL PRA)

La pregunta a la que desde este estudio se pretende dar respuesta es qué resultado inmunológico a medio y largo plazo provoca la embolización percutánea del riñón trasplantado que presenta intolerancia al compararlo con la sensibilización inmune provocada por la nefrectomía del injerto realizada por el mismo motivo. Hasta la fecha no existe estudio alguno que haya podido determinar el alcance inmunológico que provocaría dejar en el receptor un órgano exógeno (injerto renal) embolizado, sin tratamiento inmunosupresor alguno, que ya ha cesado en su función y que ha sido intolerado (en principio asumimos que la intolerancia al injerto es una reactivación inmunológica contra el injerto). Tampoco se ha estudiado previamente el resultado inmunológico de la embolización percutánea en comparación a la exéresis de dicho órgano, que es el causante de la clínica que presenta el enfermo, en forma de intolerancia o rechazo al injerto fracasado. Los avances en el conocimiento del comportamiento inmunológico (medido como nivel sanguíneo de anticuerpos reactivos circulantes) del paciente después de la embolización en comparación con la transplantectomía del injerto renal darían mayor confianza a la generalización de la embolización percutánea como primera opción terapéutica en los casos de intolerancia al injerto renal con mala respuesta al tratamiento médico y, obviamente, sin que exista indicación absoluta de nefrectomía.

Demostrar que la embolización percutánea del injerto renal no funcionante e intolerado tiene unas consecuencias equiparables, desde el punto de vista de sensibilización inmunológica, a la trasplantectomía no es tarea sencilla. Por un lado, se ha mencionado que randomizar los dos tratamientos no es factible en la gran mayoría de los casos, puesto que numerosas variables influyen a la hora de tomar la decisión de qué terapéutica seguir, incluida la opinión del paciente. Es evidente que, a corto plazo, la embolización percutánea proporciona más ventajas que someter al paciente a una intervención quirúrgica en la que existe incluso riesgo vital. En determinadas circunstancias, sin embargo, es indiscutible la indicación de trasplantectomía por razones médicas. Por otro lado el número de pacientes que presentan intolerancia a un injerto renal no funcionante y que no se puede controlar con medicación antiinflamatoria y dosis bajas de inmunosupresora tampoco es muy elevado, depende del volumen total de pacientes trasplantados del centro, por lo que la potencia estadística se vería seriamente limitada por tal motivo. La definición de síndrome de intolerancia al injerto parece concisa, pero no puede ser cuantificada de modo analítico ni existen pruebas de imagen que la confirmen, y la visión, siempre subjetiva, del médico podría influir en diagnosticar mayor o menor número de casos. Para solventar este posible sesgo de diagnóstico, en este estudio sólo se incluyen pacientes con sintomatología altamente sugestiva de intolerancia, que han precisado tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor, que han tenido respuesta parcial o nula al mismo y que posteriormente no se han encontrado otras causas que pudieran explicar la clínica aparecida que no fuera la intolerancia al injerto. Naturalmente, los pacientes que respondieron correctamente al tratamiento médico de la intolerancia al injerto no precisaron de otras maniobras terapéuticas más agresivas y no se han incluido en el

estudio. Para realizar una crítica correcta de los resultados de los anticuerpos anti-HLA es conveniente, en primer lugar, comprobar la homogeneidad de los grupos que queremos comparar y, posteriormente, separar y analizar los datos obtenidos en varios apartados; por un lado valorar la evolución a lo largo del tiempo de estos anticuerpos, por otro lado el valor máximo del PRA, que es la cifra con la cual se clasifican a los pacientes como sensibilizados o no, y finalmente proceder al análisis multivariante teniendo en cuenta las diversas variables que pueden influir en las variaciones del valor del PRA.

7.8.1. PERIODICIDAD EN LA RECOGIDA DE DATOS

Tras comparar la homogeneidad de las características demográficas y de los resultados del trasplante renal en los integrantes de los dos subgrupos, se procede a la recogida de los resultados de las determinaciones de anticuerpos anti-HLA (valor del PRA). Los valores obtenidos de las determinaciones sanguíneas de PRA están sometidos a variaciones que pueden venir provocadas por los cambios en los estados de salud y los procesos concomitantes que puedan padecer los pacientes o por los métodos de medición usados en el laboratorio, pero en muchas ocasiones no existe una causa aparente que justifique las variaciones observadas. En los casos de disponer de varias determinaciones de anticuerpos anti-HLA en periodos de tiempo muy cortos, se optó siempre por dejar como significativa aquella del valor mayor.

A pesar de que las cifras de anticuerpos que se detectan en un paciente pueden variar ostensiblemente a lo largo del tiempo, ello no es necesariamente motivo de error. Se ha

considerado suficiente e indispensable para poder entrar en el estudio disponer de una única determinación pocos días antes de la ablación (embolización o trasplantectomía quirúrgica) y un mínimo de dos determinaciones separadas varios meses después de la ablación del injerto (aunque en la gran mayoría de los casos los pacientes tenían más de 6 determinaciones de anticuerpos anti-HLA): estas condiciones entran dentro de los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Se ha procurado, asimismo, que la recogida de sangre para determinar los valores del PRA posteriores a la ablación del injerto siguiera una cierta periodicidad; se intentó obtener valores del PRA de todos los pacientes en los meses 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48 y 60 tras la ablación. Igualmente, cualquier eventualidad como un cambio temporal de domicilio, un viaje, una salida de lista de espera o una enfermedad ha provocado, en ocasiones, pérdidas puntuales de determinaciones de PRA.

Resulta destacable el bajo número de determinaciones obtenidas en el primer mes y en los meses 48 y 60; en el primero de los casos el descenso ha sido muy leve y ha venido provocado porque muchos pacientes todavía estaban en periodo de convalecencia y otros no habían apenas acudido al primer control. En cuanto a las determinaciones de los meses 48 y 60 (4º y 5º años tras la ablación), como es lógico, un respetable número de pacientes han salido del estudio por diferentes motivos, ya sea por defunción, por retrasplante o porque se ha perdido su seguimiento. Por otro lado, las determinaciones de anticuerpos a partir del primer mes y hasta el tercer año han sido las que con mayor frecuencia se han cumplimentado.

Antes de pasar a comentar los resultados merece la pena destacar que los niveles de anticuerpos, que se muestran como un número entero entre cero y cien, que es la representación de un porcentaje, siguen en los dos subgrupos una distribución no paramétrica, con mayor proporción de valores en cifras cercanas a cero, por este motivo para comparar de manera correcta los resultados se deben comparar medianas mediante el test de T de Wilcoxon.

7.8.2. VALOR DEL PRA ANTES DE LA ABLACIÓN DEL INJERTO RENAL (PRA0)

En la primera determinación realizada siempre en todos los pacientes antes de la ablación, que se ha etiquetado como “PRA0” observamos que la gran mayoría de los representantes de ambos grupos tienen niveles indetectables de anticuerpos anti HLA (51.4% en el subgrupo de pacientes que se les practicaría una embolización –subgrupo A- y 56.4% en el subgrupo de los que se les explantaría el injerto –subgrupo B-) o en el rango de lo que se considera no sensibilizado (PRA menor de 20): 82.8% en el subgrupo A y 66.7% en el subgrupo B. En el subgrupo EMBOLIZACIÓN aparecen únicamente dos pacientes (5,7%) que se pueden considerar hipersensibilizados (PRA>50%), mientras que son 5 (12,8%) en el subgrupo TRASPLANTECTOMIA, tal y como se puede observar en la tabla 21. Todos estos datos son estadísticamente comparables y muestran que, inmunológicamente, la detección de anticuerpos anti-HLA es comparable en los dos subgrupos a pesar de las discretas diferencias que hemos

encontrado entre ellos, lo que nos hace pensar que dichas diferencias no repercuten en la sensibilización de los pacientes

En el análisis cuantitativo, la mediana del valor de PRA previo a la ablación es mayor en el subgrupo EMBOLIZADOS (mediana PRA de 3) que en el subgrupo TRASPLANTECTOMIA (mediana PRA de 0). Al aplicar la mencionada T de Wilcoxon no se aprecian diferencias estadísticamente significativas, para un valor de p de 0.61. Esta equidad en las cifras de anticuerpos de ambos subgrupos en la determinación “PRA0” la consideramos fundamental para poder obtener conclusiones de los resultados posteriores. Si ambos subgrupos son comparables desde el punto de vista inmune antes de proceder a cualquiera de los dos procedimientos, los resultados que se obtengan después vendrán influenciados únicamente por la maniobra que se realiza a partir de ese momento y no por eventos previos, como podrían ser la causa de la pérdida del injerto o la supervivencia del mismo, en este resultado coincidimos con las observaciones de *Matas*²⁰ en las que no observó influencia de la compatibilidad HLA, tratamiento inmunosupresor o causa del fracaso sobre valor del PRA posterior.

7.8.3. DETERMINACIONES MENSUALES DEL PRA TRAS LA ABLACIÓN DEL INJERTO

Las posteriores determinaciones en sangre del “pool” de anticuerpos circulantes anti-HLA se han mostrado en los resultados, tabla número 22. Para ninguna de las determinaciones de anticuerpos aparecen diferencias significativas al comparar las medianas de los dos subgrupos en cada mes por separado. En todos los casos las

diferencias son mínimas, como lo muestra en valor de p, que en muchos de los casos es cercano a 1.

Igualmente, al querer mostrar de una manera más gráfica cual ha sido el comportamiento a lo largo del seguimiento, se han presentado los datos en forma de curvas, donde se muestran las medianas de las determinaciones mensuales de anticuerpos reactivos en los puntos escogidos del seguimiento. Se puede apreciar como siguen en ambos casos unas curvas de las mismas características, con picos de PRA máximo dentro de los primeros 6 meses, para posteriormente descender lenta y progresivamente. Como se puede comprobar en el gráfico, las curvas de ambos grupos son equiparables, tanto en valores totales como en la morfología de las mismas hasta llegar al tercer año de seguimiento. Se observa que ya desde la determinación primera (“PRA0”), ambos subgrupos evolucionan de una manera muy similar, únicamente en dos puntos de la curva (“PRA1” y “PRA60”) las diferencias aparecen más evidentes. Pese al mínimo desequilibrio que se aprecia durante el primer mes tras el procedimiento, donde se observa un incremento más pronunciado y precoz de los niveles de anticuerpos en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica, posteriormente ambos subgrupos de pacientes presentan comportamientos simétricos hasta el tercer año de seguimiento, siempre con una tendencia mantenida de descenso en las cifras de PRA. A partir de los 36 meses asistimos a una discreta divergencia de ambas curvas, en el subgrupo A (embolizados) se mantienen estables los niveles de anticuerpos detectados en los últimos meses, mientras que en el subgrupo B se mantiene la tendencia al descenso en estos niveles de anticuerpos. Pero estos resultados, además de no ser estadísticamente significativos presentan en este momento del estudio dudoso

valor porque en los años cuarto y quinto (determinaciones mensuales “PRA48” y “PRA60”) el número de pacientes con determinaciones válidas del PRA es escaso (8 pacientes evaluables con embolización previa y 17 con trasplantectomía previa a los 60 meses) y que seguramente estos casos son los que, precisamente, no se han podido retrasplantar por pertenecer al subgrupo de pacientes en lista de alto riesgo por hipersensibilización que, como se ha comentado previamente, están durante más tiempo a la espera de un injerto.

La importancia clínica que tiene la variación temporal del valor del PRA es discutido, en la mayoría de estudios tiene más validez pronóstica el valor del PRA máximo⁴⁷, pues es factible tanto provocar un descenso de los anticuerpos circulantes como apreciar oscilaciones relevantes detectables mediante los análisis sin causa aparente. Igualmente, la utilización de diferentes métodos de medida de anticuerpos circulantes o la utilización de diferentes “paneles” de antígenos provocarían cambios sustanciales en los resultados, pero obviamente el estado del paciente sería el mismo. Tal vez sea aconsejable, dado el “brote” de anticuerpos detectado durante los primeros 6 meses tras la ablación del injerto, esperar a valorar un retrasplante hasta pasado un tiempo prudencial que nunca debería ser inferior a estos 6 meses. De hecho algunos estudios previos ya habían detectado un incremento de los títulos de anticuerpos en los primeros meses después de la trasplantectomía^{22,50} y recomendaban esperar un tiempo prudencial antes de valorar el retrasplante.

7.8.4. DETERMINACIÓN DEL PRA MÁXIMO: ANÁLISIS CUANTITATIVO

De todos los valores de anticuerpos PRA obtenidos después de la embolización o de la exéresis del injerto, se ha seleccionado para cada paciente el mayor de ellos y se ha catalogado como PRA Máximo (“PRAMAX”). Obviamente, por pocas determinaciones que se obtengan de un paciente, siempre podremos obtener un valor máximo, es por este motivo que hemos considerado disponer de un mínimo de tres, la determinación previa a la ablación (“PRA0”; imprescindible para poder incluirse en el estudio) y dos posteriores. En algún caso el valor máximo del PRA no ha coincidido con ninguna de las determinaciones mensuales establecidas como pertinentes para este estudio, sino que pertenecía a una determinación intermedia solicitada por un motivo intercurrente. En estos casos en concreto el valor no ha constado en las tablas mensuales pero si que se ha mantenido como máximo valor del PRA hallado durante el seguimiento.

Al resultado del máximo título de anticuerpos anti-HLA detectado se le debe dar un valor especial por ser referente de la evolución del injerto posterior en los casos que el paciente se somete a retrasplante, tal y como se ha confirmado en estudios preliminares^{2,47}. Observamos, al buscar el máximo PRA, que han aparecido dos picos donde se acumulan estos valores; por un lado, más del 50% de los pacientes presentan el PRA máximo dentro de los 6 primeros meses tras la ablación, mientras que, en un segundo grupo más reducido, encontramos un pico de PRA alrededor de los 3 años tras la ablación. Las causas de esta dualidad no están claras, pero podrían venir

influenciadas por el estado inmune del paciente y, por qué no, en algunos casos por el efecto de algún tratamiento que pudiera modificar la respuesta inmune del paciente.

En cuanto a los resultados, encontramos que el valor mediano del “PRAMAX” en el subgrupo A es de 40, mientras que en el subgrupo B es de 50. En la gráfica 17 de apartado de resultados se han representado en forma de “boxplots”, en ella se puede corroborar como, si bien existe una cierta paridad, los títulos de anticuerpos son algo menores en los pacientes que se les sometió a embolización percutánea del injerto. Aunque las diferencias existentes entre los dos subgrupos no son significativas (el valor de p al aplicar la correspondiente T de Wilcoxon es de 0.32), se puede inferir que el riesgo de sensibilización es discretamente menor en el grupo de la embolización del injerto.

7.8.5. DETERMINACIÓN DEL PRA MÁXIMO: ANÁLISIS CUALITATIVO

Si además de expresar los valores máximos encontrados de anticuerpos reactivos anti-HLA (“PRAMAX”) de forma cuantitativa, realizamos un análisis cualitativo, agrupando a los futuros receptores en tres grupos según hayan acabado en un estado **no sensibilizado** (PRA entre 0 y 20%), **sensibilizado** (PRA entre 21 y 50%) o **hipersensibilizado** (PRA entre 51 y 100%), dependiendo de su valor máximo del PRA. Los resultados de ambos subgrupos estratificados según el estado de sensibilización tras la ablación quedan reflejados en la tabla número 23 del apartado de resultados. Igual

que en el estudio cuantitativo, existe menos casos de hipersensibilización tras la embolización pero, a pesar de estos datos, vemos que las diferencias encontradas entre ambos subgrupos tampoco son estadísticamente relevantes. Por lo que se deduce también que la distribución de los pacientes en los tres grupos es comparable independientemente de la maniobra que se realice: embolización o exéresis del injerto.

Los porcentajes de pacientes que entran dentro de la categoría de hipersensibilizados, y que, por tanto, serán los que tendrán menos posibilidades de optar a un trasplante y permanecerán más tiempo en lista de espera, varían entre el 42,5 y el 51,3% según se trate del subgrupo A (EMBOLIZACIÓN) o del subgrupo B (TRASPLANTECTOMÍA) respectivamente. Expresado de otro modo, más de la mitad de los pacientes embolizados se mantendrán en un grado de sensibilización bajo (menor del 50% de PRA máximo), al contrario de lo que se observa en el otro grupo. Si nos centramos en el conjunto de pacientes etiquetados como **no sensibilizados**, un 28.5% de pacientes del subgrupo de embolizados quedarán en este estado, mientras que tan solo se incluyen el 17.9% de los pacientes del subgrupo trasplantectomía. De todo esto podemos ver que a pesar de la muy leve tendencia de presentar mayores medianas de PRA en el subgrupo embolizados, la proporción de pacientes hipersensibilizados así como el valor mediano del PRA máximo en este grupo es menor que en grupo trasplantectomía.

7.8.6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Al realizar el análisis multivariante hemos escogido las variables que se han creído clínicamente más relevantes y que pudieran servir de referencia para detectar influencias en los niveles de PRA máximo, puesto que éste es el valor de más influyente en el pronóstico del trasplante. De igual manera, se ha valorado la edad del receptor, la supervivencia del injerto renal, el valor del PRA previo a la ablación realizada, la causa del fracaso, el tratamiento ablativo usado (EMBOLIZACIÓN vs. TRASPLANTECTOMÍA), el número de incompatibilidades HLA DR, la presencia de necrosis tubular aguda tras el implante y el sexo. Los resultados obtenidos en el estudio multivariante están representados en la tabla número 24. De todas las variables analizadas, únicamente la supervivencia del injerto y el PRA previo al tratamiento ablativo (valor del “PRA0”) tienen influencia en el valor del PRA máximo detectado tras la ablación del injerto. El mayor PRA previo al procedimiento (o lo que es lo mismo, después de la presencia de intolerancia clínica) y la menor supervivencia del injerto renal son factores de mal pronóstico, puesto que favorecen la aparición de mayor título de anticuerpos anti-HLA representados en la forma de cifras más elevadas de PRA. Este resultado parece obvio y es fácilmente explicable, y ya se había encontrado en estudios previos, en los que se comentaba que la supervivencia menor de 1 año del primer injerto era uno de los factores de mal pronóstico para la supervivencia del trasplante⁴⁸. Por otra banda, no se ha encontrado influencia alguna de la practica de embolización o trasplantectmía en los posteriores valores que se obtendrán del PRA, por

lo que se puede afirmar que ambas practicas conllevan un riesgo similar de hipersensibilización del receptor de cara a posteriores implantes.

En definitiva, en el presente estudio se muestra como aplicando análisis uni y multivariante no se encuentran diferencias significativas en cuanto a las cifras de anticuerpos anti-HLA circulantes (tanto el PRA máximo como las diferentes determinaciones mensuales) en ambos subgrupos; lo que, en términos generales se considera un marcador general o poblacional de sensibilización del paciente, sin tener en cuenta sensibilizaciones específicas contra un tipo determinado de anticuerpo. Así pues, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la respuesta inmunológica detectada en el paciente después de haber realizado embolización del injerto renal o trasplantectomía por síndrome de intolerancia al injerto no controlable con antiinflamatorios, ni tampoco por el sexo del paciente, la edad, la causa que originó el fracaso (inmunológica o no), las incompatibilidades HLA DR o por la aparición de necrosis tubular aguda.

Nunca antes se había investigado la reacción inmunológica a medio y largo plazo del receptor tras una embolización percutánea de un injerto renal intolerado, los resultados óptimos obtenidos mantienen abierta una puerta a un tratamiento que ya se conocía más inocuo, simple y menos costoso económicamente que la cirugía, pero que se dudaba de la influencia en la sensibilización, sin dar la espalda a la opción quirúrgica ni a la repetición de la embolización si la primera no ha sido efectiva. Se conoce que la efectividad de la embolización percutánea para resolver los síntomas clínicos de la

intolerancia es de aproximadamente el 85%⁹⁴, frente al obvio 100% de la cirugía, pero ésta última debería reservarse únicamente para los fracasos de la embolización (tras comprobar por angiogramagrafía o arteriografía la correcta obliteración de la circulación al injerto) y en algunos casos de patología concomitante que obligara a intervención por infección, sospecha de proceso neofornativo o previsión de complicaciones futuras. En los casos de intolerancia al injerto renal fracasado con mala respuesta al tratamiento médico, o contraindicación del mismo, la embolización percutánea de dicho injerto es el mejor y más adecuado tratamiento que se le puede ofrecer al paciente siempre que no exista otra razón que obligue a explantar el injerto renal.

8.- CONCLUSIONES

1. El síndrome de intolerancia al injerto renal fracasado resistente al tratamiento médico precisa de medidas intervencionistas para su resolución.
2. Tanto la evolución que seguirá un injerto renal al fracasar como la etiopatogenia del síndrome de la intolerancia al injerto fracasado son desconocidas en la actualidad. Ello ha motivado que el estudio se haya tenido que realizar basándonos en fundamentos clínicos.
3. Aun tratándose de una patología poco frecuente en la práctica clínica se contabilizan más de un centenar de pacientes que hayan requerido tratamiento intervencionista en un solo Centro pionero en este procedimiento, tras más de 15 años de experiencia y con más de 1300 trasplantes renales realizados.
4. El prolongado seguimiento (5 años) al que se ha sometido a los pacientes para poder evaluar correctamente los resultados a medio y largo plazo, ha provocado que, durante este periodo, un porcentaje no despreciable se pierda ya sea por defunción, retrasplante, pérdida de seguimiento o salida de la lista de espera.
5. La técnica utilizada en el tratamiento de la intolerancia al injerto (embolización o exéresis del injerto renal) no ha mostrado diferencias en cuanto al nivel de anticuerpos anti HLA, tanto en el PRA máximo ($p = 0.32$) como en el PRA estratificado por meses. Dado que el único factor pronóstico de la supervivencia del retrasplante ha demostrado ser el valor del PRA máximo previo al retrasplante,

inferimos que la práctica de la embolización percutánea del injerto renal fracasado e intolerado no provocaría diferencias en cuanto a la supervivencia del retrasplante en comparación con la exéresis del primer injerto.

6. Tras efectuar el análisis multivariable, las únicas variables que influyen en el valor del PRA máximo tras la ablación han resultado ser la supervivencia del injerto ($p = 0.0181$) y el valor del PRA previo a la ablación de injerto ($p < 0.001$).
7. Indicamos practicar la exéresis del injerto renal o trasplantectomía quirúrgica por clínica de intolerancia únicamente en los casos en que coexista otra razón que obligue a explantar el riñón o circunstancias que puedan perpetuar la clínica una vez embolizado (litiasis renal, ectasia de vía urinaria, absceso, etc.).

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison, JH.; Murray, JE.; Merrill, JP. Renal homotransplantations in identical twins. *Surg Forum* 1955; 6: 432-436.
2. Montserrat Clèries. Registre de malalts renals de Catalunya. Informe anual 2002. Organització Catalana de Transplantament.
3. Kiberd B.A., Belitsky P. The fate of the failed renal transplant. *Transplantation* 1995; 59; 645-647.
4. Langone AJ, Chuang P. The management of the failed renal allograft: an enigma with potential consequences. *Semin Dial.* 2005;18(3):185-187.
5. Humar A. Hassoun A. Kandaswamy R. Payne WD. Sutherland DE. Matas AJ. Immunologic factors: the major risk for decreased long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999; 68(12): 1842-1846.
6. McLaren AJ. Fuggle SV. Welsh KI. Gray DW. Morris PJ. Chronic allograft failure in human renal transplantation: a multivariate risk factor analysis. *Annals of Surgery* 2000; 232(1): 98-103.
7. Strober, S.; Dhillon, M.; Schubert, M.; Holm, B.; Engleman, E.; Benike, C. et al. Acquired immune tolerance to cadaveric renal allografts. *N Eng J Med* 1989; 6: 28-33.
8. Dausset, J. [Iso-leuko-antibodies.] *Acta Haematol* 1958; 20(1-4):156-166.
9. Shiina, T.; Tamiya, G.; Oka, A.; Takishima, N., Inoko, H. Genome sequencing analysis of the 1.8Mb entire human MHC class I region. *Immunol Rev* 1999; 167: 193-199.
10. Goulmy, E. Human minor histocompatibility antigens: new concepts for marrow transplantation and adoptive immunotherapy. *Immunol Rev* 1997; 157: 125-140.
11. Opelz, G. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; 265: 1570-1576.

-
12. Aikawa A., Yamashita M., Hadano T., Ohara T., Arai K., Kawamura T., Hasegawa A. ABO Incompatible Kidney Transplantation Immunological Aspect. *Exp Clin Transplant.* 2003;1(2): 112-118.
 13. Shimmura H, Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, Ishikawa N, Miyamoto N, et al. Impact of positive PRA on the results of ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(7): 2169-2171.
 14. Kayler LK, Colombe B, Farber JL, Lacava D, Dafoe DC, Burke JF, et al. Successful living donor renal transplantation despite ABO incompatibility and a positive crossmatch. *Clin Transplant.* 2004;18(6): 737-742.
 15. Takemoto, S.; Zeevi, A.; Feng, S.; Colvin, R.; Jordan, S.; Kobashigawa, J.; et al. National Conference to Assess Antibody-Mediated Rejection in solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2004; 7 (4): 1033-1038.
 16. Ascher, N.; Hoffman, R.; Hanto, DW., Simmons, R. Cellular events within the rejected allograft. *Transplantation* 1983; 35 (3): 193-196.
 17. Inman B, Halloran B, Melk A, Ramassar V, Halloran PF. Microchimerism in sensitized renal patients. *Transplantation* 1999; 67(10): 1381-1383.
 18. SivaSai KS, Jendrisak M, Duffy BF, Phelan D, Ravenscraft M, Howard T, Mohanakumar T. Chimerism in peripheral blood of sensitized patients waiting for renal transplantation: clinical implications. *Transplantation* 2000; 69(4): 538-544.
 19. Yanagiya A, Cecka JM. Second transplants. *Clin Transpl* 1989; 397-405.
 20. Matas AJ, Frey DJ, Gillingham KJ, Noreen HJ, Reinsmoen NL, Payne WD, et al. The impact of HLA matching on graft survival and on sensitization after a failed transplant evidence that failure of poorly matched renal transplants does not result in increased sensitization. *Transplantation* 1990; 50: 599-607.

-
21. Lair, D.; Coupel, S.; Giral, M.; Hourmant, M.; Karam, G.; Usal, C.; et al. The effect of a first kidney transplant on a subsequent transplant outcome: an experimental and clinical study. *Kidney Int* 2005; 67: 2368-2375.
 22. Khakhar, AK.; Shahinian, VB.; House, AA.; Muirhead, N.; Hollomby, DJ.; Leckie, SH. et al. The Impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. *Transp Proc* 2003; 35: 862-863.
 23. Opelz, G.; Sengar, DPS.; Mickey, DR.; Terasaki, PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplant. *Transp Proc* 1973; 5: 253.
 24. Pfaff WW, Howard RJ, Scornik JC, Day C, Renderer J, Scott J, et al. Incidental and purposeful random donor blood transfusion. Sensitization and transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 130-133
 25. Burlingham WJ, Stratta RJ, Mason B, Ambrust MJ, Kalayoglu M, Belzer FO, et al. Multivariate analysis of risk factors for sensitization and early rejection episodes in a donor-specific transfusion plus azathioprin protocol. *Transplantation* 1988; 45: 342-345.
 26. Niaudet P, Dudley J, Charbit M, Gagnadoux MF, Macleay K, Broyer M Pretransplant transfusions with cyclosporine in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(6): 451-456
 27. Katznelson S, Bhaduri S, Cecka JM Clinical aspects of sensitization. *Clin Transpl* 1997; 285-296.
 28. Christiaans MH, van Hooff JP, Nieman F, van den Berg-Loonen EM. HLA-DR matched transfusions: development of donor-specific T- and B-cell antibodies and renal allograft outcome. *Transplantation* 1999; 67(7): 1029-1035.
 29. Baudouin, V.; de Vitry, N.; Hiesse, C.; Lang, P.; Bloch, J.; Legouvello, S. and Sterkers, G. Cytotoxic T lymphocyte changes after HLA-DR match and HLA-DR mismatch blood transfusions. *Transplantation* 1997; 63: 1155-1160.

-
30. Keown, PA. The highly sensitized patient: Etiology, impact and management. *Transp Proc* 1987; 19(1): 74-78.
 31. Rankin GW, Wang XM, Terasaki PI. Sensitization to kidney transplants. *Clin Transpl* 1990; 417-424.
 32. Indudhara R, Khauli RB. Kidney transplantation in highly sensitized patients: reappraisal of etiology, evaluation, and management protocols. *World J Urol* 1996; 14: 206-217.
 33. Ogura, K. Sensitization. *Clin Transpl* 1992; 357-369.
 34. Pollack MS. Trimarchi HM. Riley DJ. Casperson PR. Manyari LE. Suki WN. Shared cadaver donor-husband HLA class I mismatches as a risk factor for renal graft rejection in previously pregnant women. *Human Immunology* 1999; 60(11): 1150-1155.
 35. Deacock, S. and Lechler, R. Positive correlation of T cell sensitization with frequencies of alloreactive T helper cell in chronic renal failure patients. *Transplantation* 1992; 54: 338-343.
 36. Charpentier, BM.; Hiesse, C.; Kriaa, F.; Rousseau, P.; Farahmand, H.; Bismuth, A. et al. How to deal with the hyperimmunized potencial recipients. *Kidney Int* 1992; 42 (Suppl 38): 176-181.
 37. Tajik N, Singal D, Pourmand G, Ebrahimi M, Radjabzadeh M, Tavasoli P, et al. Prospective study of microchimerism in renal allograft recipients: association between HLA-DR matching, microchimerism and acute rejection. *Clin Transplant* 2001; 15: 192-198.
 38. Creemers P, Du Toit E, Cassidy MJ, Kahn D. Sequential mixed lymphocyte culture after kidney transplantation: induction of tolerance or sensitization. *Nephron* 1997; 75(2): 166-170.

-
39. Miklaszewicz A. Giedrys-Kalemba S. Teodorczyk U. Halasa J. Goertz K. Zielinski S., et al. Influence of protective genes in the HLA system on renal graft survival. *Transplantation Proc* 2000; 32(6): 1337-1338.
 40. Sumitran-Karuppan S. The clinical importance of choosing the right assay for detection of HLA-specific donor-reactive antibodies. *Transplantation* 1999; 68(4): 502-509.
 41. Kotb M, Russell WC, Hathaway DK, Gaber LW, Gaber AO. The use of positive B cell flow cytometry crossmatch in predicting rejection among renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1999; 13: 83-89.
 42. Piazza A, Poggi E, Borrelli L, Servetti S, Monaco PI, Buonomo O, et al. Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: posttransplant analysis using flow cytometric techniques. *Transplantation* 2001; 71: 1106-1112.
 43. Gebel HM, Bray RA. Sensitization and sensitivity: defining the unsensitized patient. *Transplantation* 2000; 69(7): 1370-1374.
 44. O'Rourke RW. Osorio RW. Freise CE. Lou CD. Garovoy MR. Bacchetti P., et al. Flow cytometry crossmatching as a predictor of acute rejection in sensitized recipients of cadaveric renal transplants. *Clinical Transp* 2000; 14(2): 167-173.
 45. El Fettouh HA. Cook DJ. Bishay E. Flechner S. Goldfarb D. Modlin C., et al. Association between a positive flow cytometry crossmatch and the development of chronic rejection in primary renal transplantation. *Urology* 2000; 56(3): 369-372.
 46. Mahoney, R.; Ault, K.; Given, S.; Adams, R.; Breggia, A.; Paris, P.; et al. The flow cytometry crossmatch and early renal transplant loss. *Transplantation* 1990; 49: 527-535.
 47. Barama A, Oza U, Panek R, Belitsky P, MacDonald AS, Lawen J, et al. Effect of recipient sensitization (peak PRA) on graft outcome in haploidentical living related kidney transplants. *Clin Transplant* 2000;14(3): 212-217.

-
48. Hirata, M.; Terasaki, PI. Renal retransplantation. *Clin Transplant* 1994; 419-433.
 49. Mongkolsuk T, Sumethkul V, Sujirachato K, Domrongkitchaiporn S, Junpong S, Chiewsilp P J. Panel reactive antibodies in post-kidney transplantation. *Med Assoc Thai* 1997; 80 (Suppl 1): 52-54.
 50. Suberbielle C, Legendre C, Chkoff N, Meunier D, Kreis H, Charron D, Raffoux C. Anti-HLA sensitization after renal transplant excision: a retrospective study in 84 patients. *Transplant Proc* 1996; 28(5): 2814.
 51. Worthington JE, Langton A, Liggett H, Robson AJ, Martin, S. A novel strategy for the detection and definition of HLA-specific antibodies in patients awaiting renal transplantation. *Transpl Int* 1998; 11 (Suppl 1): 372 –376.
 52. Suberbielle-Boissel, C.; Legendre, C.; Meunier, D.; Kreis, H.; Charron, D. and Raffoux, C. Anti-HLA sensitization against graft specificities after kidney transplantation: use of PRA-stat ELISA. *Transplant Proc* 2000; 32: 418.
 53. Worthington JE, Thomas AA, Dyer PA, Martin S. Detection of HLA-specific antibodies by PRA-STAT and their association with transplant outcome. *Transplantation* 1998; 65: 121-125.
 54. Cicciarelli J, Helstab K, Mendez R. Flow cytometry PRA, a new test that is highly correlated with graft survival. *Clin Transplant* 1992; 6: 159-164.
 55. Martin L, Guignier F, Bocrie O, D'Athis P, Rageot D, Rifle G, et al. Detection of anti-HLA antibodies with flow cytometry in needle core biopsies of renal transplants recipients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2005; 79(10): 1459-1461.
 56. Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP, Diab N, Laurent B, Berthoux F. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(3): 711-715.

-
57. Tahir MT., Mehra NK., Taneja V., Singal DP., Dash SC., Singh R., Mehta SN. Effect of panel reactive antibody on live related donor kidney transplantation: Indian experience. *Transpl Immunol* 1994; 2: 238-242.
 58. Geddes CC, Cole E, Wade J, Cattran D, Fenton S, Robinette M, et al. Factors influencing long-term primary cadaveric kidney transplantation--importance of functional renal mass versus avoidance of acute rejections--the Toronto Hospital experience 1985-1997. *Clin Transpl* 1998; 195-203.
 59. Palmer, A.; Welsh, K.; Gjorstrup, P.; Taube, D.; Bewick, M.; and Thick, M. Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. *The Lancet*, 1989; 1: 10-12.
 60. Bryan CF, Shield CF, Pierce GE, Warady BA, Aeder MI, Martinez J, et al. Successful cadaveric renal transplantation of patients highly sensitized to HLA Class I antigens. *Clin Transplant* 2000; 14: 79-84.
 61. Kyllonen LE. Salmela KT. Koskimies SA. The clinical significance of conversion of complement-dependent cytotoxic T cell crossmatch test after renal transplantation. *Transp Int* 1999; 12(6): 423-428.
 62. Abouljoud M., Deierhoi M., Hudson S., Diethelm A. Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation* 1995; 60: 138-144.
 63. Freier D.T., Haines R.F., Rosenzweig J., Niederhuber J., Konnak J., Turcotte G. Sequential renal transplants: Some surgical and immunological implications on management of the first homograft. *Surg* 1976; 79: 262-267.
 64. McCarty GA, King LB, Sanfilippo F. Autoantibodies to nuclear, cytoplasmic, and cytoskeletal antigens in renal allograft rejection. *Transplantation* 1984; 37: 446-451.

-
65. C.; Meshaka, G.; Legendre, C.; Kreis, H.; Charron, D. and Raffoux, C. Antimonocyte sensitization after kidney transplantation. *Suberbielle-Boissel, Transplant Proc* 2000; 32: 360.
 66. Kupiec-Weglinski JW. Graft rejection in sensitized recipients. *Ann Transplant* 1996; 1(1): 34-40.
 67. M.; Raffoux, C.; Bouteillier, AM.; Betuel, H.; Cambom-Thomsen, A.; Fizet, D.; Fauchet, R.; et al. Influence of HLA-A, B, DR matching on the outcome of kidney transplant survival in preimmunized patients. *Busson, Transplantation* 1984; 38(3): 227-229.
 68. Busson, M.; Bignon, JD.; Cambom-Thomsen, A.; Ohayon, E.; Geburher, L.; Mercier, et al. Multifactorial analysis of the outcome of 6430 cadaveric kidney grafts. *Transpl Int* 1992; 5: 162-164.
 69. Braun, W.E. The alloimmunized patient: monitoring and therapeutics. *Am J Med Sci* 1997; 313: 279-282.
 70. Johnson CP, Kuhn EM, Hariharan S, Hartz AJ, Roza AM, Adams MB. Pre-transplant identification of risk factors that adversely affect length of stay and charges for renal transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 168-175.
 71. Leivestad T, Reisaeter AV, Brekke IB, Vartdal F, Thorsby E. The role of HLA matching in renal transplantation: experience from one center. *Rev Immunogenet* 1999; 1(3): 343-350.
 72. Cicciarelli J, Iwaki Y, Mendez R. The influence of donor age on kidney graft survival in the 1990s. *Clin Transpl* 1999; 7: 335-340.
 73. Nicol, D.; McDonald, A.S.; Lawen, J. and Belitsky, P. Early prediction of renal allograft loss beyond one year. *Transpl Int* 1993; 6: 153-157.

-
74. Meier-Kriesche HU. Ojo AO. Cibrik DM. Hanson JA. Leichtman AB. Magee JC. et al. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000; 70(2): 306-310.
 75. Safi, K.; Mohan, P.; Lee, M.; Little, D.; Donovan, M.; Creagh, T.; et al. Successful use of 6 antigen HLA mismatched kidneys for cadaveric renal transplantation. *Urol* 2003; 169(5): 1676-1678.
 76. Süsal, C.; Pelzl, S.; Doler, B., and Opelz, G. Identification of highly responsive Kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD30. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1650-1656.
 77. Rajakariar, R.; Jivanji, N.; Varagunam, M.; Rafiq, M.; Gupta, A.; Sheaff, M.; et al. High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection. *Am J Transplant* 2005; 5: 1922-1925.
 78. Pelzl, S.; Opelz, G.; Wiesel, M.; Schnülle, P.; Schönemann, C.; Döhler, B., et al. Soluble CD30 as a predictor of kidney graft outcome. *Transplantation* 2002; 73: 3-6.
 79. Regele, N.; Exner, M.; Watschinger, B.; Wenter, C.; Wahrman, M.; Österreicher, C.; et al. Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2058-2066.
 80. Voesten H., Slooff M.J.H., Hooykaas J.A.P., Tegzess A.M., Kootstra G. Safe removal of failed transplanted kidneys. *Br.J.Surg* 1982; 69: 480-481.
 81. Chiverton S.G., Murie J.A., Allen R.D., Morris P.J. Renal transplant nephrectomy. *Surg, Gyn and Obst* 1987; 164: 324-328.
 82. Riera L., Franco E., López M.A., et al. La trasplantectomía hoy: indicaciones y complicaciones. *Actas Urol Esp* 1993; 17: 492-496.
 83. David E. Sutherland R., Richard L. Simmons A. Intracapsular technique of trasplant nephrectomy. *Surg Gyn Obst* 1978; 146: 950-951.

-
84. Thomas P., Jacob C.K., Kirubakaran M., Pandey A.P., Gopalakrishnan G., Shastry J. Indication for routine allograft nephrectomy in cases of irreversible rejection. *Transplantation* 1989; 7: 155.
 85. Noel C., Hazzan M., Boukelmoune M., et al. Indication for Allograft Nephrectomy After Irreversible Rejection: Is there an Ideal Delay? *Transplant proc* 1997; 29: 145-146.
 86. Talbot-Wright R, Alcaraz A., Carretero P. Alvarez, R. Vilardell, J, Ictech, S, et al. Trasplantectomía renal *Act Urol Esp* 1990; 14: 178-181.
 87. Rodríguez García J., García Buitrón J., Chantada V., et al. Trasplantectomía renal. *Act Urol Esp* 1992; 16: 25-28.
 88. Mora M., Carcamo P., Navarro J., Garcia-Matres J., Martínez-Piñeiro L., Martínez-Piñeiro J.A. Injerto renal afuncionante: Indicaciones de trasplantectomía. *Arch Esp Urol* 1989; 42: 873-878.
 89. Chincharro J.A., Gutierrez Calzada J.L., Pinzón J., Quiñonero A., Padilla M., Allona A. Nefrectomía del aloinjerto heterotópico. *Act Urol Esp* 1988; 12: 158-162.
 90. Hansen B., Rohr N., Starklint H., Svendsen V., Birkeland S.A. Indications for and timing of removal of non-functioning kidney transplant. *Scan. J. Urol Nephrol* 1986; 20: 217-220.
 91. O'Sullivan D., Murphy D., Mclean P., Donovan M. Transplant nephrectomy over 20 years: factors involved in associated morbidity and mortality. *J Urol* 1994; 151: 855-858.
 92. Gustafsson, A.; Groth, C.G.; Halgrimson, C. G. The fate of failed renal homografts retained after retransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 137: 40-42.
 93. Gonzalez-Satue, C.; Riera, L.; Franco, E.; Martínez Castela, C.; Sancho, C.; Ponce, A., Serrallach, N. Embolización percutánea del injerto renal afuncionante como alternativa terapéutica a la trasplantectomía quirúrgica. *Act Urol Esp* 2000; 24: 319-324.

-
94. Gonzalez-Satue, C.; Riera, L.; Franco, E.; Escalante, E.; Dominguez, J. and Serrallach, N. Percutaneous embolization of the failed renal allograft in patients with graft intolerance syndrome. *BJU Int* 2000; 86: 610-612.
 95. Lorenzo V., Díaz F., Pérez L., Dominguez, ML., Machado, M., Rodriguez, A., et al. Ablation of irreversibly rejected renal allograft by embolization with absolute ethanol: a new clinical application. *Am. J Kidney Dis* 1993; 22: 592-595.
 96. Ellman, BA.; Parkhill, BJ.; Curry, TS.; Marcus, PB. and Peters, PC. Ablation of renal tumors with absolute ethanol: a new technique. *Radiology* 1981; 141: 619-626.
 97. Riera L., Vigués F., Franco E., Montanya, J., Blancafort, JM. Griñó, JM., et al. Embolization of non-tolerated non-functioning kidney graft: alternative to surgical removal. *Transpl Int* 1994; 7: 301-302.
 98. Marco, L.; Riera, Ll.; Romera, A.; Iborra, E.; González-Satué, C.; Trilla, E.; et al. Pseudoaneurisma iliaco en injerto renal no funcionante tras 10 años de su embolización. *Act Urol Esp* 2001; 25(9): 683-685.
 99. Cofán, F.; Vilardell, J.; Gutierrez, M.; Real, M.; Montanya, X.; Oppenheimer, F.; et al. Efficacy of renal vascular embolization versus nephrectomy in the treatment of nonfunctioning renal allografts. *Transpl proc* 1999; 31: 2244-2245.
 100. Cofán, F.; Real, MI.; Vilardell, J.; Montanya, X.; Blasco, J.; Martin, P.; et al. Percutaneous renal artery embolisation of non-functioning renal allografts with clinical intolerance. *Transpl Int* 2002; 15: 149-155.
 101. Silberman H., Fitzgibbons T., Butler J., Berne T. Renal allograft retained in situ after failure. *Arch. Surg* 1980; 115: 42-43.
 102. Atar, E.; Belenky, A.; Neuman-Levin, M.; Yussim, A.; Bar-Nathan, N. and Bachar, GN. Nonfunctioning renal allograft embolization as an alternative to graft nephrectomy: report on seven years' experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26(1): 37-39.

-
103. Delgado, P.; Díaz, F.; González, A.; Hernández, E.; Hidalgo, R.; Hernández, D.; et al. Transvascular Ethanol embolization: first option for the management of symptomatic non-functioning renal allografts left in situ. *Transplant Proc* 2003; 35(5): 1684-1685.
 104. Elias TJ, Bannister KM, Clarkson AR, Russ GR, Mathew TH, Barratt LJ, Faull RJ Excellent long-term graft survival in low risk, primary renal allografts treated with prednisolone-avoidance immunosuppression. *Clin Transplant* 2000; 14: 157-161.
 105. Sumrani N., Delaney V., Hong J., Daskalakis P., Sommer B. The influence of nephrectomy of the primary allograft on retransplant graft outcome in the cyclosporine era. *Trasplantation* 1992; 53: 52-5.
 106. Douzdzian V, Rice JC, Carson RW, Gugliuzza KK, Fish JC. Renal retransplants: effect of primary allograft nephrectomy on early function, acute rejection and outcome. *Clin Transplant* 1996; 10: 203-208.
 107. Arruza A., Zabala J.A. Pertusa C. Trasplante renal. *Revista: Actualidad en Urología*. 1997.
 108. Talbot-Wright R., Carretero P. Manual de cirugía del Trasplante renal. Editorial Médica Panamericana.
 109. Sharma D.K., Pandey A.P., Gopalakrishnan G. Allograft nephrectomy -a 16-year experience-. *Brit. J. Urol.* 1989; 64 (2): 122-124.
 110. Torres Ramírez C., Zuluaga Gómez A., Ramos Bruno J., De la Fuente A., Puebla M. Complicaciones arteriales de las trasplantectomías. *Arch Esp Urol* 1984; 37: 101-111.
 111. Sumrani N., Daskalakis P., Hong J.H., Markell M., Sommer B. Predictors for late allograft nephrectomy in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 1992; 24: 1747-1749.
 112. Toledo-Pereyra L.H., Mittal V., Baskin S., McNichol L., Whitten J. Nonsteroid treatment of rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1982; 33: 325-327.

-
113. Fernández Aparicio, T.; Miñana, B.; Polo, G.; Díaz González, R.; Fraile, B.; Aguirre, F. Leiva, O. Transplantectomía del primer injerto no funcionante y supervivencia del retrasplante. Comunicación en la XIX Reunión Nacional del grupo de Trasplante Renal, Córdoba, 2000.
 114. Ayus JC, Achinger SG. At the peril of dialysis patients: ignoring the failed transplant. *Semin Dial.* 2005; 18(3): 180-184.
 115. Secin, F.P; Rovegno, A.R.; Brunet, M.R.; Marrugat, R.E.; Michel, M.D.; Fernández, H. Cumulative Incidence, Indications, Morbidity And Mortality of Transplant Nephrectomy And The Most Appropriate Time For Graft Removal: Only Nonfunctioning Transplants That Cause Intractable Complications Should Be Excised . *J Urol* 2003; 169(4): 1242-1246.
 116. Lee, K.W.; Kim, S.J.; Lee, H.H.; Joh, J.W.; Oh, H.J.; Kim, D.J.; et al. Effect of Panel-Reactive Antibodies on graft rejecton before or after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 2009-2010.
 117. Bennett WM. The failed renal transplant: in or out? *Semin Dial* 2005; 18(3):188-189.
 118. Pérez Martínez, J.; Gallego, E.; Juliá, E.; Llamas, F.; López A.; Palao, F.; et al. Embolización del injerto renal no funcionante: eficacia y control del estado inflamatorio crónico. *Nefrología* 2005; 25(4): 422-427.
 119. Khakhar AK, Shahinian VB, House AA, Muirhead N, Hollomby DJ, Leckie SH, et al. The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. *Transplant Proc* 2003; 35: 862–863.
 120. Terasaki, P., Ozawa, M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Trasplantation* 2004; 4: 438-443.
 121. Goldstein, H.; Medellin, H.; Beydoun, T.; Wallace, S.; Ben-Menachem, Y.; Bracken, R; et al. Transcatheter embolization of renal cell carcinoma. *AJR* 1975; 123(3): 557-562.

-
122. Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P, Anglade MC, et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 95-99.
 123. de Souza, N.M.; Reidy, J.F., and Koffman, C.G. Arteriovenous fistulas complicating biopsy of renal allografts: treatment of bleeding by superselective embolization. *AJR* 1991; 156: 507-510.
 124. Embolización del injerto renal no funcionante con alcohol polivinílico: análisis de 6 casos. Comunicación en la XXII Reunión Nacional del grupo de urotrasplante (Murcia 2006).
 125. Alfani D, Pretagostini R, Bruzzone P, Smits J, Persijn G, Cortesini R. Kidney transplantation from living unrelated donors. *Clin Transpl* 1998; 205-212.
 126. Rosenthal J., Peaster M., Laub D. The challenge of kidney transplant nephrectomy. *J Urol* 1993; 149: 1395-1397.
 127. Ballesteros J., Guzmán A., Puig J., Cortadellas R., Munné A. Actitud ante el injerto renal no funcionante. *Act Urol Esp* 1995; 19: 446-454.
 128. Sinha S.N., Castro J.E. Allograft nephrectomy. *Brit J Urol* 1976; 48: 413-417.
 129. Gosling D., Digard N., Costigan T., Slapak M. Post graft nephrectomy sepsis: results of a trial study. *Scand J Urol Nephrol* 1985; 92: 53-55.
 130. Scott Samara E., Whitesell C., Hutton L.A. Simultaneous transplant nephrectomy and ipsilateral second graft retransplantation. *Urol* 1987; 29: 134-136.
 131. Goicoechea M.A., Gómez Campderá F.J. Nefrectomía médica. *Jano* 1997; 53.
 132. Kato T. Berho M. Wepler D. Ruiz P. Pinna AD. Khan FA. Nery JR. Tzakis AG. Is severe rejection an indication for retransplantation? *Transplant Proc* 2000; 32(6): 1201.

-
133. Scornik J., Salomon D., Howard R., Pfaff W. Prevention of transfusion-induced broad sensitization in renal transplant candidates. *Transplantation* 1989; 47: 617-620.
 134. Howard RJ, Pfaff WW, Salomon D, Peterson J, Scornik C, Frederickson E, Fennell RS. Kidney transplantation in older patients. *Transplant Proc* 1989; 21: 2020-2021.
 135. Scornik JC, Elfenbein G, Graham_Pole J, Goedert T, Gross S, Weiner RS. Role of anti-donor antibodies in bone marrow transplant rejection: evaluation by flow cytometry and effect of plasma exchanges. *Transplant Proc* 1989; 21: 2974-2975.
 136. Scornik JC, Salomon DR, Lim PB, Howard RJ, Pfaff W. Posttransplant antidonor antibodies and graft rejection. Evaluation by two-color flow cytometry. *Transplantation* 1989; 47: 287-290.
 137. Sanfilippo F, Goeken N, Niblack G, Scornik J, Vaughn WK. The impact of HLA-A,B match of primary renal allografts subsequent to transplant failure. *Transplant Proc* 1987; 19: 669-671.
 138. Pfaff WW, Vaughn WK, Sanfilippo F. Effect of class I HLA matching on graft survival in sensitized patients. *Transplant Proc* 1987; 19: 716-719.
 139. Lucas BA, Vaughn WK, Spees EK, Sanfilippo F. Identification of donor factors predisposing to high discard rates of cadaver kidneys and increased graft loss within one year posttransplantation--SEOPF 1977-1982. South-Eastern Organ Procurement Foundation. *Transplantation* 1987; 43: 253-258.
 140. Duquesnoy RJ, White LT, Fierst JW, Vanek M, Banner BF, Iwaki Y, Starzl TE. Multiscreen serum analysis of highly sensitized renal dialysis patients for antibodies toward public and private c class I HLA determinants. Implications for computer-predicted acceptable and unacceptable donor mismatches in kidney transplantation. *Transplantation* 1990; 50: 427-437.

-
141. Van Kampen, C.; Versteeg-Van der Voort Maarschalk, M.; Roelen, d.; Ten Berge, I. and Calas, F. Rejection of a kidney transplant does not always lead to priming of cytotoxic T cells against mismatched donor HLA class I antigens. *Transplantation* 2001; 71 (7): 869-874.
 142. Howard RJ, Reed AI, Van Der Werf WJ, Hemming AW, Patton PR, Scornik JC. What happens to renal transplant recipients who lose their grafts? *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1): 31-35.
 143. Gallicchio MH, Hudson S, Young CJ, Diethelm AG, Deierhoi MH. Renal retransplantation at the University of Alabama at Birmingham: incidence and outcome. *Clin Transpl* 1998; 169-175.
 144. Mouquet C, Benalia H, Chartier-Kastler E, Sylla C, Coriat P, Bitker MO, Richard F. Renal retransplantation in adults. Comparative prognostic study. *Prog Urol* 1999; 9(2): 239-243.
 145. Pfaff WW, Howard RJ, Scornik JC, Day C, Renderer J, Scott J, et al. Incidental and purposeful random donor blood transfusion. Sensitization and transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 130-133.
 146. Vella JP, O'Neill D, Atkins N, Donohoe JF, Walshe JJ. Sensitization to human leukocyte antigen before and after the introduction of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2027-2032.
 147. Deacock SJ, Lechler RI. Positive correlation of T cell sensitization with frequencies of alloreactive T helper cells in chronic renal failure patients. *Transplantation* 1992; 54: 338-343.
 148. Ettenger RB, Marik J, Grimm P. The impact of recombinant human erythropoietin therapy on renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 57-61.
 149. Chapman JR. A different view of sensitization after renal transplant rejection? *Transplantation* 2001; 71: 825-826.

150. Dean, P.; Gloor, J. and Stegall, M. Conquering absolute contraindications to transplantation: Positive-crossmatch and ABO incompatible Kidney transplantation. *Surgery* 2005; 137: 269-273.
151. Tanabe, K.; Takahashi, K.; Sonda, K.; Tokumoto, T.; Ishikawa, N.; Kawai, T.; et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single center experience. *Trasnplantation* 1998; 65(2): 224-228.
152. Cecka, JM. The OPT/UNOS renal transplant Registry 2003. *Clin Tranpl* 2003; 1-12.
153. Gjertson, DW. A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes. *Clin Transpl* 2002; 335-349.