

EDITORIALES

Citología aspirativa en el trasplante renal

J. M. González-Posada, C. García Castro * y E. Salido *

Servicio de Nefrología y Departamento de Anatomía Patológica *.
Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

La citología aspirativa, introducida hace dos décadas para el diagnóstico de tumores, fue aplicada para la valoración del rechazo de un injerto renal por el grupo de Helsinki en el año 1981¹⁻⁴, siendo utilizada en la actualidad en gran número de centros para la valoración de los trastornos en la función del injerto tras el trasplante renal⁵⁻¹¹.

La técnica, conocida como citología aspirativa del trasplante (CAT) o biopsia aspirativa con aguja o biopsia aspiración con aguja fina (BAAF), consiste en la punción aspirativa del injerto y la obtención de material del mismo, que permite el análisis morfológico de las células inflamatorias que infiltra el trasplante, así como los cambios producidos en las células parenquimatosas renales²⁻⁵. Puede obtenerse información adicional mediante el análisis inmunocitoquímico con anticuerpos monoclonales de las subpoblaciones linfocitarias, de depósitos de ciclosporina, así como técnicas de hibridación del DNA de virus¹²⁻¹⁵. La automatización del método inmunocitoquímico conseguida con la citometría de flujo ha permitido un análisis cuantitativo más rápido y eficaz de las distintas subpoblaciones celulares que infiltran el injerto renal¹⁶.

Dicha técnica ofrece como ventajas sobre la biopsia convencional: 1) estar prácticamente exenta de riesgos —en más de 500 TACs realizadas en nuestro centro no ha existido ninguna complicación—; 2) poderse repetir con la periodicidad deseada, y 3) no precisar el ingreso del paciente. Por el contrario, la información que ofrece es más limitada al obtenerse células y no tejido completo del injerto.

Interpretación morfológica de los aspirados

Dos tipos de células han de considerarse principalmente al analizar las muestras obtenidas por CAT. Por un lado, las células parenquimatosas (células tubulares, células endoteliales y ocasionalmente glomérulos) y las células inflamatorias (linfocitos pequeños, linfocitos activados, linfocitos grandes granulares, monocitos, blastos,

macrófagos, células plasmáticas y polimorfonucleares)⁴. Las diferencias entre los diferentes tipos de células no plantea generalmente dudas a un citólogo con experiencia en la técnica.

Las alteraciones en las células tubulares se gradúan mediante el índice tubular (IT) de 0 a IV, usando una escala arbitraria semicuantitativa, donde el grado 0 corresponde a células totalmente normales, el I indica tumefacción, el II tumefacción y vacuolización, el III tumefacción, vacuolización e inclusiones citoplasmáticas y el IV necrosis total de la célula tubular¹⁷. Igualmente se valora si las vacuolas son grandes o pequeñas e isométricas (figs. 1 y 2).

Los aspirados de un injerto renal conllevan siempre un cierto grado de contaminación hemática, lo cual puede producir problemas de interpretación al analizar las células inflamatorias. Para valorar la inflamación evitando este problema ha de tenerse en cuenta el «incremento» de cada tipo celular con respecto a su presencia en sangre. Al conteo de 100 células inflamatorias de las CATs se les resta el conteo de una muestra de sangre periférica tomada simultáneamente. El exceso de células inflamatorias una vez descontadas las de sangre periférica son aquellas que realmente infiltran el injerto^{1,2}. Pero, además, no todas las células inflamatorias que infiltran el injerto tienen el mismo valor diagnóstico. Por ello se introdujo el término mismo valor diagnóstico. Por ello se introdujo el «incremento corregido» (IC), en el que cada



Fig. 1.—Células tubulares con grandes vacuolas en un paciente con necrosis tubular aguda (May-Grumwald-Giemsa).

Correspondencia:
Dr. José Manuel González-Posada.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
Tenerife.

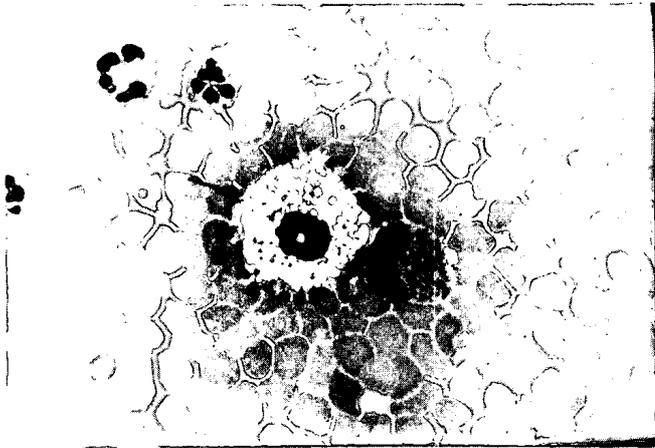


Fig. 2.—Célula tubular con microvacuolización isométrica característica de nefrotoxicidad por ciclosporina (May-Grunwald-Giemsa).

«incremento» de un tipo de células es multiplicado por un factor de corrección⁴. Dado que los blastos juegan el papel esencial en la génesis del rechazo, han recibido un factor de corrección de 1, al igual que los macrófagos que se encuentran frecuentemente en los rechazos irreversibles^{18, 19}. El resto de las células tienen factores de corrección menores, 0,5 para los linfocitos activados, 0,2 para los linfocitos grandes granulares y monocitos y 0,1 para el resto de las células inflamatorias^{17, 20}.

Además, se debe contar de forma independiente el número de células parenquimatosas, requiriéndose un mínimo de siete células tubulares por cada 100 células inflamatorias para considerar representativas las muestras. La validez de esta condición está apoyada por numerosos estudios. En los trabajos de Hayry y cols. se encontró una correlación de 0,90 entre el grado de inflamación del injerto en la CAT y el de una muestra de biopsia percutánea². Otros autores han encontrado una alta sensibilidad y especificidad de la técnica para el diagnóstico de rechazo y nefrotoxicidad si se cumple dicho criterio de representatividad^{5, 10}.

Diagnóstico morfológico de las alteraciones funcionales postrasplante

En la NTA postrasplante, las células tubulares aparecen hinchadas, con grandes vacuolas, o incluso necróticas, dependiendo de la severidad de la misma^{2, 4, 15, 19}. No existe infiltrado inflamatorio o éste es mínimo, no observándose blastos en los aspirados^{2, 4}. A medida que la NTA mejora, los cambios en las células tubulares regresan.

En la toxicidad por ciclosporina, los cambios en las células tubulares son más severos, siendo frecuente la observación de microvacuolas, a diferencia de la NTA, que suele presentar grandes vacuolas²¹ (figs. 1 y 2). El infiltrado inflamatorio es discreto, siendo rara la presencia de blastos o macrófagos en los aspirados²².

COMPOSICION: UROBACTAM 500. Cada vial contiene: Aztreonam (D.C.I.), 500 mg. Excipiente, c.s. Cada ampolla contiene: Agua p.l., 4 ml. UROBACTAM 1000. Cada vial contiene: Aztreonam (D.C.I.), 1.000 mg. Excipiente, c.s. Cada ampolla contiene: Agua p.l., 4 ml. **PROPIEDADES:** Aztreonam constituye un medicamento adecuado para el tratamiento de las infecciones sistémicas ocasionadas por las cepas susceptibles de bacterias aeróbicas gramnegativas (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*). **Microbiología:** En los ensayos «in vitro» han mostrado sensibilidad al Aztreonam los siguientes microorganismos gramnegativos: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus indol-positivo* (*P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morganii*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Serratia marcescens*, *Providencia* spp., *Salmonella* y *Shigella* spp., *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de penicilinas). *Citrobacter*. Aztreonam es activo, también frente a algunas cepas de *Acinetobacter*. **INDICACIONES:** Las indicaciones terapéuticas de Aztreonam, si bien vienen determinadas por la actividad antibacteriana y las características farmacocinéticas del nuevo medicamento antibiótico, se fijan teniendo en cuenta la posición del Aztreonam dentro del arsenal de medicamentos antibacterianos disponibles en función de las evidencias demostradas en los ensayos clínicos realizados. En el adulto las indicaciones terapéuticas son: • Infecciones de las vías urinarias altas y bajas complicadas o no. • Prostatitis agudas. • Uretritis gonocócicas. Aunque la sensibilidad al Aztreonam del microorganismo causante de la infección debe ser determinada mediante antibiograma, la severidad de la infección en muchos casos determina que no se requieran los resultados del mismo para iniciar la terapia. **POSIOLOGIA Y MODO DE EMPLEO:** Aztreonam inyectable puede ser administrado por vía intramuscular. **Adultos:** Infecciones urinarias altas y/o complicadas: 1 gramo cada 12 horas. Prostatitis agudas: 1 gramo cada 12 horas. Infecciones urinarias bajas no complicadas y gonorrea aguda no complicada: dosis única de 1 gramo. **Ajuste de la dosificación en ancianos:** El estado renal es el factor de mayor importancia en la determinación de la dosis. Deberá usarse el aclaramiento de creatinina para fijar la dosificación apropiada, ya que la creatinina sérica no mide adecuadamente la función renal en estos pacientes. Los ancianos con un aclaramiento de la creatinina superior a 20 ml/minuto pueden recibir la dosis normal recomendada; si la cifra de aclaramiento de la creatinina es inferior, la dosis debe ajustarse siguiendo las indicaciones que se describen en este prospecto en el párrafo que sigue. **Ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal:** Puesto que Aztreonam se elimina principalmente por el riñón, se recomienda la reducción de dosis en caso de insuficiencia renal. En los pacientes que tienen un aclaramiento de creatinina entre 10 ml y 30 ml por minuto, puede administrarse una dosis inicial de 1 g a 2 g seguida de dosis de mantenimiento mitad de la recomendada en pacientes con función renal normal. Cuando sólo se dispone del dato del nivel de creatinina en el suero, puede usarse la siguiente fórmula (basada en el sexo, el peso y la edad de los pacientes) para calcular el aclaramiento aproximado de creatinina. La creatinina en suero debe reflejar una situación estable de la función renal. **EN HOMBRE:** $\text{Peso (en kg)} \times (140 - \text{edad}) / 72 \times \text{creatinina en el suero (mg/dl)}$. **EN MUJERES:** $0,85 \times \text{el valor calculado para hombres}$. En pacientes con insuficiencia renal grave, con valores de aclaramiento de creatinina menor que 10 ml/minuto (por ejemplo sometidos a hemodiálisis), deberán darse inicialmente las dosis usuales de 0,5 g, 1 g ó 2 g. Las dosis de mantenimiento deberán ser de una cuarta parte de la dosis usual, administrándose a intervalos fijos de 6, 8 ó 12 horas. En infecciones severas, además de las dosis de mantenimiento señaladas deberá darse un octavo de la dosis inicial después de cada hemodiálisis. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION:** La solución inyectable se obtiene inyectando asepticamente en el vial el volumen adecuado de agua para inyección, agitando hasta obtener una solución completamente transparente. Dependiendo de la concentración de Aztreonam y del solvente usado, el producto preparado para ser inyectado, es una solución incolora o de color amarillo pajizo pálido, que con el reposo puede desarrollar un tinte ligeramente rosáceo. El pH de las soluciones varía entre 4,5 y 7,5 dependiendo del tipo y de la cantidad de solvente utilizado. En el caso de que el contenido total del frasco no se utilice en una dosis única, la porción de la solución sobrante deberá ser desechada. La solución inyectable de Aztreonam no deberá mezclarse con ningún otro medicamento, incluyendo antibióticos, salvo instrucción específica. **Solución para administración intramuscular:** Se recomiendan los siguientes volúmenes de diluyente para preparar la solución: Volumen del diluyente: UROBACTAM 500, 4,5 ml. UROBACTAM 1000, 3 ml. Las soluciones preparadas para ser administradas por vía intramuscular, deberán inyectarse antes de transcurridos 48 horas desde su preparación, cuando se hayan mantenido a temperatura ambiente (15° a 30° C); este plazo de uso se prolonga hasta 7 días cuando se hayan mantenido en nevera (entre 2° y 6° C). Se administra en inyección intramuscular profunda en una de las masas musculares grandes (tal como cuadrante superior externo de la región glútea o en la parte lateral del muslo). La tolerancia es buena haciendo innecesario el uso de anestésicos locales (la compatibilidad no ha

infecciones urinarias



UROBACTAM[®]
(Aztreonam)

directo al centro de los
gérmenes GRAM negativos

sido estudiada). **CONTRAINDICACIONES:** Aztreonam está contraindicado en pacientes con alergia conocida a este medicamento. Los estudios actuales señalan que no se produce reacción de hipersensibilidad cruzada con antibióticos betalactámicos; sin embargo como medida de precaución en pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafiláctica o urticaria) a penicilinas o cefalosporinas, sólo se administrará cuando el beneficio que se espera obtener justifique el riesgo de una hipotética reacción alérgica grave. **PRECAUCIONES:** Los pacientes con disfunción renal conocida o sospechada deben someterse a una cuidadosa observación clínica y a los estudios de laboratorio adecuados, debido a que Aztreonam puede acumularse en suero y en los tejidos. En estos casos las dosis deben reducirse en la forma descrita en el apartado «Ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal». La experiencia del empleo de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática es limitada. Se recomienda vigilar de manera adecuada la función hepática en tales pacientes, durante todo el tratamiento. El tratamiento con Aztreonam puede dar oportunidad a que se desarrollen microorganismos no susceptibles a este antibiótico y que sea necesario instaurar un tratamiento adecuado para su control. *Uso durante el embarazo, lactancia y niños:* No se han hecho estudios con este medicamento en muje-

res embarazadas. El Aztreonam no debe usarse durante el embarazo, salvo que el beneficio potencial del tratamiento justifique los posibles riesgos. En la leche de las madres sometidas a tratamiento con Aztreonam pueden encontrarse concentraciones del medicamento inferiores al 1% del nivel del medicamento en el suero materno. La seguridad y eficacia del uso del medicamento en niños no ha sido establecido. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Generalmente es bien tolerado. En los estudios clínicos, los efectos adversos fueron poco frecuentes. Sólo fue necesario suspender por ese motivo el tratamiento en menos de un 2% de los pacientes. Los efectos indeseables que se consideraron relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento fueron los siguientes: **Dermatológicos:** Rara vez erupciones cutáneas, prurito, urticaria, púrpura, eritema, pelequias y dermatitis exfoliativas. **Hematológicos:** Eosinofilia transitoria, aumentos transitorios en el tiempo de protrombina y en el tiempo de tromboplastina parcial (sin anomalías de sangrado); rara vez alteraciones en el número de plaquetas y anemia. **Hepatobiliares:** Elevaciones transitorias en las transaminasas hepáticas y en la fosfatasa alcalina, sin manifestaciones de signos o síntomas de distorción hepatobiliar. Rara vez ictericia y hepatitis. **Gastrointestinales:** Diarrea, náusea y/o vómito, cólicos abdominales, úlcera en la boca y alteraciones en el gusto. **Reacciones locales:** Malestar en el sitio de la

inyección endovenosa y flebitis; ligero malestar en el sitio de la inyección intramuscular. *Otros efectos indeseables:* Vaginitis, candidiasis, hipotensión arterial, debilidad, confusión, embolamiento, vértigo, diaforesis, cefalea, sensibilidad en los senos, halitosis, dolor musculares, fiebre, malestar, estornudos y congestión nasal. En raras ocasiones aumento transitorio en la creatinina en suero. **INCOMPATIBILIDADES:** La solución de Aztreonam es incompatible con nafcillina sódica, cefadina y con metronidazol. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Debido a su escasa toxicidad, es muy improbable la posibilidad de intoxicación por Aztreonam, principalmente si la dosificación se realiza de acuerdo con las normas señaladas. No obstante, en caso de producirse se suspenderá su administración y se instituirá tratamiento sintomático. **PRESENTACION:** UROBACTAM 500 Caja con un vial de 500 mg y ampolla disolvente. P.V.P. 1.640,— ptas. (IVA incl.) UROBACTAM 1000 Caja con un vial de 1.000 mg y ampolla disolvente. P.V.P. 3.069,— ptas. (IVA incl.).



**Laboratorios
Dr. ESTEVE, S.A.**

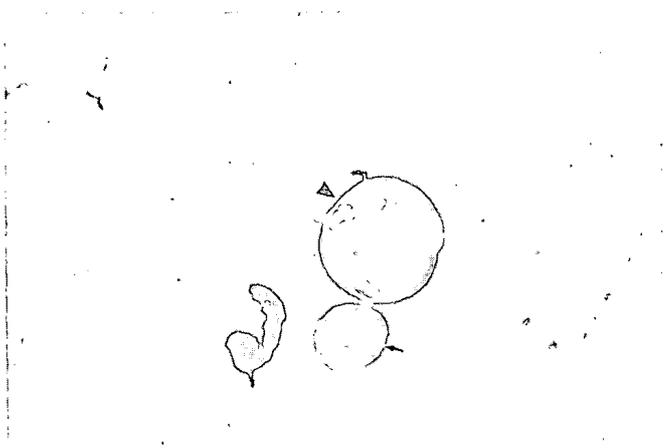


Fig. 3.—Blasto (▴) y linfocito (→) en un aspirado de un paciente con rechazo agudo celular (May-Grunwald-Giemsa).

El rechazo agudo celular se caracteriza en sus fases tempranas por un infiltrado inflamatorio notable, caracterizado por la presencia de linfocitos y monocitos¹⁴. Las células tubulares en esta fase conservan su morfología normal si no existía una NTA previa. En fases más avanzadas se produce una respuesta blástica^{1,2} (fig. 3), que suele remitir ante el aumento de la inmunosupresión. La presencia de abundantes células blásticas y macrófagos es sugestiva de rechazos severos e irreversibles, que se acompañan, además, de alteraciones en las células tubulares¹³.

El rechazo crónico y el rechazo agudo vascular son de difícil diagnóstico mediante CAT^{5,20}. No obstante, nosotros hemos encontrado un mayor grado de infiltración inflamatoria en los rechazos crónicos que en los pacientes con deterioro de la función del injerto de causa no inmunológica¹¹. Ocasionalmente, en los rechazos vasculares pueden observarse agregados de plaquetas junto a las células endoteliales, además de existir un patrón citológico con predominio de fagocitos mononucleares y linfocitos^{23,24}.

La presencia de gran número de polimorfonucleares en los aspirados puede observarse en la pielonefritis del injerto, aunque también se aprecia en los injertos con rechazos agudos muy evolucionados, junto con cambios necróticos en las células parenquimatosas^{17,20}. Se pueden apreciar cambios similares en las trombosis vasculares^{17,20}.

Análisis inmunocitoquímico con anticuerpos monoclonales de los aspirados

El estudio con anticuerpos monoclonales frente a las poblaciones linfocitarias que expresan el fenotipo CD8 o CD4 ha ofrecido resultados dispares. Así, unos autores han encontrado un incremento de los linfocitos CD8 (+) sobre los CD4 (+) en las situaciones de rechazo, que ade-

EPOPEN®

ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE (r-HuEPO)

Composición: EPOPEN 2.000

Concentración por ampolla	2.000 U/ml
Eritropoyetina Humana Recombinante	16,8 µg/ml
Seroalbúmina Humana	2,5 mg/ml
Sodio, cloruro, citrato, agua para inyección	c.s.

EPOPEN 4.000

Concentración por ampolla	4.000 U/ml
Eritropoyetina Humana Recombinante	33,6 µg/ml
Seroalbúmina Humana	2,5 mg/ml
Sodio, cloruro, citrato, agua para inyección	c.s.

Descripción: EPOPEN, solución proteica tamponada para uso por vía intravenosa, es una glucoproteína purificada que induce la eritropoyesis. En cuanto a su actividad biológica y reactividad inmunológica, no se puede distinguir de la Eritropoyetina Humana urinaria, y su peso molecular (30.000 daltons) es igual al de la Eritropoyetina Humana urinaria. Ha sido sintetizada por células de mamíferos en las que se ha insertado el código genético de la Eritropoyetina Humana. La parte proteica consta de una cadena simple de polipeptidos de 165 aminoácidos y tiene un peso molecular de 18.244 daltons. La parte de carbohidratos consta de 3 grupos ligados a Asparagina y 1 grupo ligado a oxígeno, y se corresponde con una porción de peso de aproximadamente el 40%. La Eritropoyetina es una hormona glucoproteica endógena que regula la producción de eritrocitos. Su producción se realiza y es regulada por el riñón en respuesta a los cambios de oxigenación tisular. La determinación de Eritropoyetina Humana Recombinante después de su administración intravenosa, indica una vida media de 4 a 7 horas. En más de 150 pacientes tratados, no se han detectado anticuerpos anti-Eritropoyetina Humana Recombinante. **Indicaciones:** EPOPEN, está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a hemodiálisis. **Posología:** La dosis inicial recomendada de EPOPEN es de 50 U/kg de peso por vía intravenosa durante 1 o 2 minutos tres veces por semana. La dosis puede ser incrementada dependiendo de la respuesta inicial y la urgencia en la corrección de la anemia. Se ajustará en aumentos de 25 a 50 U/kg en un intervalo de 4 semanas. La dosis máxima no debe exceder de 200 U/kg tres veces por semana. Cuando el nivel de Hemoglobina llega a 10-12 g/dl (Hto. 30-35), la dosis semanal de mantenimiento (alrededor de 100 a 300 U/kg) puede ser administrada en 2 ó 3 inyecciones. El nivel óptimo de Hemoglobina se deja a discreción del especialista; un valor bien aceptado es el de 10-12 g/dl. Los estudios clínicos muestran que pacientes que empiezan el tratamiento con un nivel bajo de Hemoglobina (menor de 6 g/dl), pueden requerir mayores dosis de mantenimiento que otros con hemoglobina de alrededor de 8 g/dl, y que pueden necesitar dosis solamente de alrededor de 100 U/kg. Las necesidades de hierro sérico pueden ser evaluadas en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, y si es necesario, se administra un aporte suplementario de hierro. En pacientes con intoxicación de aluminio o con infección, puede observarse una respuesta reducida. **Administración:** • Los productos administrados por vía parenteral, deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración, con objeto de detectar la posible aparición de partículas o cambios de coloración. • La preparación de EPOPEN para su administración intravenosa, debe hacerse mediante aspiración por jeringa de la solución de la ampolla, y posteriormente se insertará la aguja para inyección intravenosa. • EPOPEN debe administrarse en forma de bolo intravenoso o en 1 ó 2 minutos. En pacientes en diálisis, la inyección debe seguir al procedimiento de diálisis. • En pacientes con antecedentes de aparición de síntomas gripales, y para minimizarlos, puede ser beneficiosa la inyección lenta en unos 5 minutos. • NO ADMINISTRAR POR INFUSION INTRAVENOSA O EN SOLUCION CON OTROS MEDICAMENTOS. **Contraindicaciones:** No son conocidas. **Efectos secundarios:** Se han observado los siguientes efectos adversos: trombosis en el lugar de acceso al sistema vascular; hipertensión; reacciones cutáneas; edemas palpebrales de posible etiología alérgica. Tras la administración se han descrito determinadas encefalopatías o trastornos neurológicos, tales como ocasionales crisis convulsivas. **Instrucciones especiales de uso:** • EPOPEN debe ser usado con precaución en pacientes con hipertensión no controlada, isquemia vascular, antecedentes convulsivos o sospecha de alergia al medicamento. • Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles cambios en la tensión arterial o en los electrolitos séricos, dado que los datos preliminares indican que los cuadros hipertensivos aparecen con más frecuencia en pacientes que experimentan una respuesta rápida. • En todos los pacientes tratados con EPOPEN deben determinarse los valores de Hemoglobina frecuentemente, hasta llegar a un nivel estable de 10 a 12 g/dl, y posteriormente deben ser periódicamente controlados. • La corrección de anemia puede llevar a un incremento del apetito y consecuente aumento en la ingesta de potasio. Si aparece hipercalemia en pacientes dializados, la dieta debe ajustarse adecuadamente. • En diálisis, puede necesitarse aumento de la dosis de heparina. • En pacientes predializados, pueden aparecer incrementos en urea y creatinina como resultado de la reducción del plasma circulante en diálisis, o por el aumento de ingesta de proteínas. **Gestación:** Su uso durante los periodos de gestación y lactancia debe ser reservado a aquellos casos en los que sea estrictamente necesario. No se ha determinado si EPOPEN puede producir daños al feto, o afectar la capacidad genética del mismo. **Uso pediátrico:** No se ha establecido la eficacia y seguridad del uso de EPOPEN en niños, ni se han realizado estudios clínicos adecuadamente controlados. **Interacciones:** No se conocen interacciones significativas con medicamentos, pero el efecto de EPOPEN puede ser potenciado por la administración simultánea de agentes hematínicos cuando existen estados carenciales. **Intoxicación y su tratamiento:** • La respuesta a EPOPEN es dosis-dependiente e individual para cada paciente. • La respuesta terapéutica a dosis excesivas puede conducir a cuadros de hipertensión. En estos casos, la sobrecarga de líquidos debe ser excluida y se debe aplicar un tratamiento con medicamentos antihipertensivos, preferentemente, vasodilatadores periféricos antes de la reducción a «peso seco», el cual puede conducir a un incremento de la viscosidad y el Hematocrito. La necesidad de realizar una flebotomía puede ser considerada. • Cuando el tratamiento con EPOPEN se interrumpe, la concentración de Hemoglobina decrece en aproximadamente 0,5 g/dl semanalmente. **Incompatibilidades:** No administrar en infusión intravenosa o en solución con otros fármacos. **Presentación:** EPOPEN 2.000: Caja de 6 ampollas de 2.000 U/ml, para inyección intravenosa. P.V.P. IVA = 30,574.— Ptas. EPOPEN 4.000: Caja de 6 ampollas de 4.000 U/ml, para inyección intravenosa. P.V.P. IVA = 61.126.— Ptas. **Condiciones de conservación:** Almacenar a temperaturas comprendidas entre 2 y 8 °C. No congelar ni agitar. Proteger de la luz.



PENSA - Hospital

GRUPO ESTEVE



más tenía valor pronóstico^{12, 13, 25}, mientras otros no han hallado diferencias significativas^{26, 27}. Estas controversias pueden achacarse a varios factores. En primer lugar, los tratamientos inmunosupresores utilizados en los pacientes varían de unos trabajos a otros, y ello es importante dadas las modificaciones en las poblaciones linfocitarias, dependiendo de que se utilice terapia estándar, ciclosporina o globulina antilinfocítica¹². Por otro lado, se podría argumentar que al no haberse realizado en la mayoría de los estudios la sustracción de linfocitos CD8 (+) o CD4 (+) de sangre periférica del de los aspirados, la contaminación hemática podría alterar los resultados. Sin embargo, curiosamente Waugh y cols., al analizar el porcentaje de CD8 (+) y CD4 (+) en los aspirados del injerto, encuentran diferencias significativas entre rechazo y no rechazo cuando se valoran cifras absolutas, desapareciendo éstas tras sustraer el porcentaje de sangre periférica²⁸. Dichos autores aducen que las variaciones en los linfocitos CD8 (+) y CD4 (+) en sangre periférica en las situaciones de rechazo son tan dispares que aumentan la variabilidad de los resultados tras la corrección. Por último, los estudios con anticuerpos monoclonales en biopsias convencionales de pacientes trasplantados han dado igualmente resultados contradictorios al analizar la relación CD8 (+) / CD4 (+). Raftery y cols. deducen que existen diferentes tipos de rechazo desde el punto de vista inmunocitoquímico, dependiendo de la relación CD8 (+) / CD4 (+) de la abundancia relativa de las poblaciones linfocitaria y monocitaria en el injerto²⁹.

Ante estos hechos es difícil sentar unos criterios de la relación CD8 (+) / CD4 (+) en las TACs de injertos en las situaciones de activación de los linfocitos (CD25, HLA-DR, transferrina, etc.), que han ofrecido resultados más claros en biopsias de pacientes trasplantados^{16, 30}, permita un mejor diagnóstico de las situaciones de rechazo.

Otro hallazgo inmunocitoquímico de interés es la expresión de los antígenos HLA de clase II en las células tu-

bulares del injerto en las situaciones de rechazo, que ya describieron en biopsias Hall y cols.³¹. En nuestra propia experiencia ello no sólo ha tenido valor diagnóstico, sino pronóstico, ya que aquellos pacientes con rechazo agudo o crónico que lo expresaron evolucionaron peor que los que no lo hicieron^{25, 32}.

El estudio con anticuerpos contra ciclosporina ha mostrado igualmente ser de ayuda en las situaciones de nefrotoxicidad. Von Willebrand y cols. encuentran una buena correlación entre el grado de nefrotoxicidad clínica y los depósitos de ciclosporina o sus metabolitos en las células parenquimatosas del injerto¹⁴. En estudios preliminares realizados en nuestro centro mediante la utilización de un anticuerpo monoclonal contra ciclosporina hemos encontrado mayor porcentaje de células tubulares inmunoteñidas y unos mayores depósitos de dicha droga en casos de nefrotoxicidad por ciclosporina, disminuyendo ambos parámetros tras reducir la dosis (datos no publicados) (fig. 4).

Consideraciones finales

El estudio morfológico e inmunocitoquímico de las muestras obtenidas mediante CAT es un método innovador y que ayuda al diagnóstico diferencial de las alteraciones funcionales postrasplante. Ambos estudios deben realizarse de forma conjunta, valorándose todos los resultados. Además, al poderse repetir la CAT diariamente, los cambios cronológicos aportan una información considerable.

En ningún caso creemos que esta técnica pueda reemplazar a la biopsia convencional, debiendo servir de complemento, aunque la ausencia de complicaciones puede convertirla de primera utilidad en situaciones especiales (riñones pediátricos, complicaciones previas con biopsia convencional, pacientes en tratamiento con anticoagulantes, etc.).

El desarrollo de anticuerpos monoclonales contra los antígenos de superficie de gran número de células o antígenos virales puede incrementar la capacidad diagnóstica ante aquellas situaciones que plantean problemas en el postrasplante. Es, asimismo, de esperar una pronta aplicación de técnicas de hibridación de ácidos nucleicos y amplificación de DNA mediante PCR al estudio de los mecanismos moleculares involucrados en el fenómeno de rechazo del injerto. Todo ello, sin duda, implicará un mejor manejo del paciente con un aloinjerto renal.



Fig. 4.—Acúmulo de células tubulares en las que pueden apreciarse las microvacuolas, con inmunotinción positiva para ciclosporina (color marrón) (ác. monoclonal contra ciclosporina, técnica indirecta de inmunoperoxidasa).

Bibliografía

1. Hayry P y Von Willebrand E: Monitoring of human renal allograft rejection with Fine-needle Aspiration Cytology. *Scand J Immunol*, 13:87-97, 1981.
2. Hayry P, Von Willebrand E, Ahonen J, Ehlund B y Lautenschlager I: Monitoring of organ allograft rejection by transplant aspiration cytology. *Ann Clin Res*, 13:264-287, 1981.

3. Hayry P: Monitoring of renal allografts by Transplant Aspiration Cytology. *Triangle*, 21:111-120, 1982.
4. Hayry P y Von Willebrand E: Practical guidelines for Fine-needle Aspiration Biopsy of human renal allograft. *Ann Clin Res*, 13:288-306, 1981.
5. Sobh MA, Moustafa FE y Ghoneim MA: Fine-needle Aspirations Biopsy: A reproducibility Study and correlation with the Trut-cut biopsy in the evaluation of renal allotransplant. *Nephrol Dial Transplants*, 2:562-567, 1987.
6. Ruiz LM, Toledo AM, González Gutiérrez M, Sanz S, Martín de Francisco AL, Morales P, Val F y Arias M: Estudio de citología aspirativa en el trasplante renal. *Nefrología*, 7:77-83, 1987.
7. López Blanco OA, Cavalli NH, Verruno L, Iotti R, Bouillon F, Nadal MA, Favalaro R y Gottlieb D: Correlación between histopathology and aspiration cytology of kidney grafts in 43 cases. *Transplant Proc*, 19:1655-1656, 1987.
8. Egidi F, Banfi G, Bogetic J, Passerini P y Ponticelli C: Correlation between Fine-needle Aspiration Biopsy and Renal Biopsy in Renal Transplantation. *Transplant Proc*, 20:589-591, 1988.
9. Boshkos C, Steinmuller DR, Novick AC, Streem S, Cunningham RJ, Fishleder A y Dlugosz B: Correlation of Fine-needle Aspiration Biopsies with Core Biopsies after Renal Transplantation. *Transplant Proc*, 20:592-594, 1988.
10. Helderman JH, Hernández J, Sagalowsky A, Dawidson I, Glennie J, Womble D, Toto RD, Brinker K y Hul AR: Confirmation of the utility of fine-needle aspiration biopsy of the renal allograft. *Kidney Int*, 34:376-381, 1988.
11. González-Posada JM, García MC, Losada M, Torres A, Ravina M, Lorenzo V, Hernández D, Getino MA, Salido E y Maceira B: Utility of fine-needle aspiration biopsy in renal allograft rejection. *Kidney Int* (abstract), 36:143, 1989.
12. Hammer C, Land W, Stadler J, Koller C y Brendel W: Lymphocyte subclasses in rejecting kidney grafts detected by monoclonal antibodies. *Transplant Proc*, 15:356-360, 1983.
13. Taube D, Welsh K, Hobby P y Williams DG: Human renal allograft and peripheral blood T Lymphocyte subpopulations during the onset and treatment of rejection. *Clin Nephrol*, 22:127-132, 1984.
14. Von Willebrand E y Hayry P: Cyclosporin-A deposits in renal allografts. *Lancet*, ii:189-192, 1983.
15. Arndt R, Heinzer H, Hammener P, Huland H, Lohning T y Kramer-Hansen H: Identification of virus DNA in kidney transplants by fine-needle aspiration biopsy. *Transplant Proc*, 20(4):581-583, 1988.
16. Totterman TH, Hanas E, Larsson E, Lindgren PJ, Sjoberg O, Wahlberg J y Tufveson G: Rapid immunodiagnosis of kidney rejection by using activation markers on kidney tubular cells and infiltrating T subset cells. *Transplant Proc*, 19:3570-3571, 1987.
17. Von Willebrand E y Hayry P: Fine-Needle Aspiration Cytology of the Transplanted kidney. En Morris PJ (ed.). *Kidney Transplantation Principles and Practice*, 3.ª ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 491-510, 1988.
18. Von Willebrand E, Soots A y Hayry P: In situ effector mechanisms in rat kidney allograft rejection. I. Characterization of host cellular infiltrate in rejecting allograft parenchyma. *Cell Immunol*, 46:309-326, 1979.
19. Hayry P, Von Willebrand E y Soots A: In situ effector mechanism in rat kidney allograft rejection. III. Kinetics of the inflammatory response and generation of donor-directed killer cells. *Scand J Immunol*, 10:95-108, 1979.
20. Hayry P: Fine-needle aspiration biopsy in renal transplantation. *Kidney Int*, 36:130-141, 1989.
21. Egidi F, De Vecchi A, Pagliari B, Moriggi M y Ponticelli C: Lack of relationship between blood ciclosporine levels and nephrotoxicity as assessed by fine needle aspiration biopsy of renal allografts. *Transplant Proc*, 17:2096-2097, 1985.
22. González-Posada JM, García MC, Losada M, Salido E, Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Suriá S, Martín Herrera A y Maceira B: Análisis morfológico e inmunocitoquímico en la toxicidad por ciclosporina mediante citología aspirativa del injerto en el trasplante renal. *Nefrología*, (abstrac.) 9:99, 1989.
23. Reeve RS, Cooksey G, Wenham PW, Bourne LD, Paterson AD, Blamey RW, Burden RP y Cotton RE: A comparison of fine needle aspiration cytology and tru-cut tissue biopsy in the diagnosis of acute renal allograft rejection. *Nephron*, 42:68-71, 1986.
24. Von Willebrand E, Zola H y Hayry P: Thrombocyte aggregates in renal allografts. Analysis with fine needle aspiration biopsy and monoclonal antithrombocyte antibodies. *Transplantation*, 39:258-262, 1985.
25. González-Posada JM, García Castro C, Losada M, Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Maceira B y Salido E: Monoclonal analysis of fine needle aspiration biopsy in kidney allografts. *Nephrol Dial Transplant*, 5:226-231, 1990.
26. Waugh J, Bishop GA, Hall BM, Phillips J, Fraser C, Brown SC, Duggin GG, Horvath JS, Sheil AGR y Tiller DJ: T cell subsets in Fine Needle Aspiration Biopsies From Renal Transplants Recipients. *Transplant Proc*, 17:1701-1703, 1985.
27. Van Oers MHJ, Surachino S y Wilmink JM: Infiltrate analysis by monoclonal antibodies does not contribute to the usefulness of Fine Needle Aspiration Biopsy. *Transplant Proc*, 19:1647-1649, 1987.
28. Waugh J, Bishop A, Hall BM, Phillips J, Duggin GG, Tiller D, Sheil A y Horvath J: Assessment of Fine Needle Aspiration Biopsies from Renal Transplant using Monoclonal Antibodies as Lymphocyte Markers. *Transplant Proc*, 18:267-269, 1986.
29. Raftery MJ, Seron D, Koffman G, Hartley B, Janossy G y Cameron JS: The relevance of induced class II HLA antigens and macrophage infiltration in early renal allograft biopsies. *Transplantation*, 48:238-243, 1989.
30. Seron D, Alexopoulos E, Raftery MJ, Hartley RB y Cameron JS: Diagnosis of rejection in renal allograft biopsies using presence of activated and proliferating cells. *Transplantation*, 47:811-816, 1989.
31. Hall BM, Bishop GA, Duggin GG, Horvath JS, Phillips J y Tiller DJ: Increased expression of HLA-DR antigens on renal tubular cells in renal transplant: relevance to the rejection response. *Lancet*, ii:247-251, 1984.
32. González-Posada JM, García MC, Losada M, Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Getino MA, Ravina M, Maceira B y Salido E: Expresión de los antígenos HLA de clase II (HLA-DR) en las células tubulares del injerto tras el trasplante renal. *Nefrología* (abstrac), 9:100, 1989.