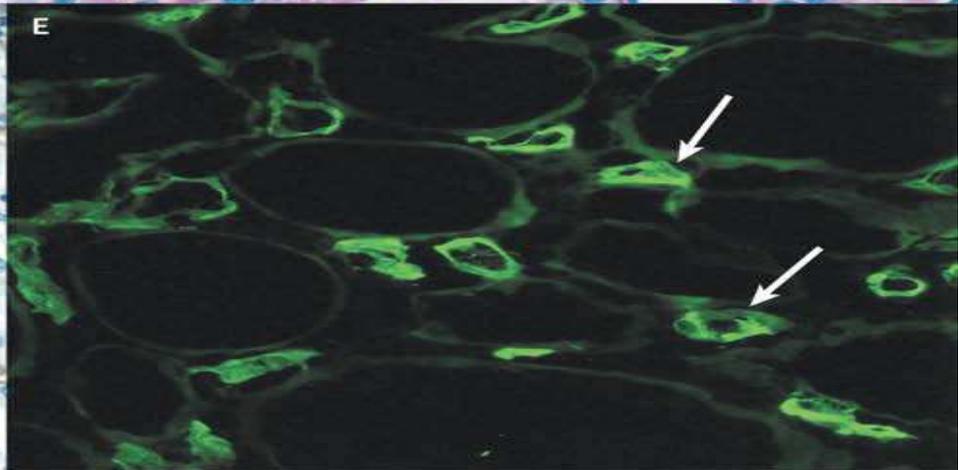
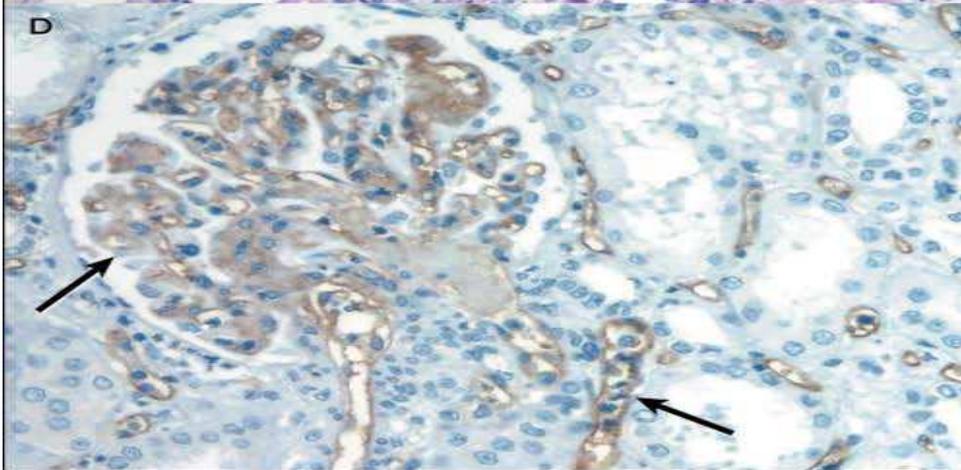
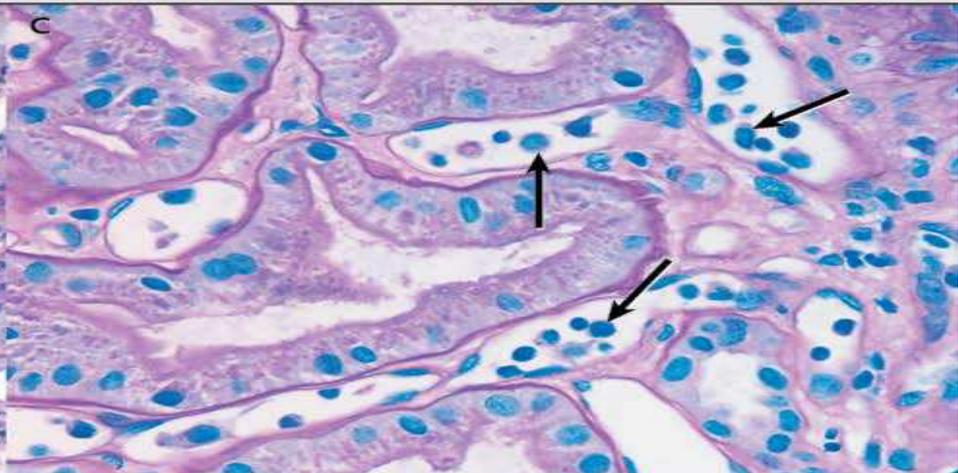
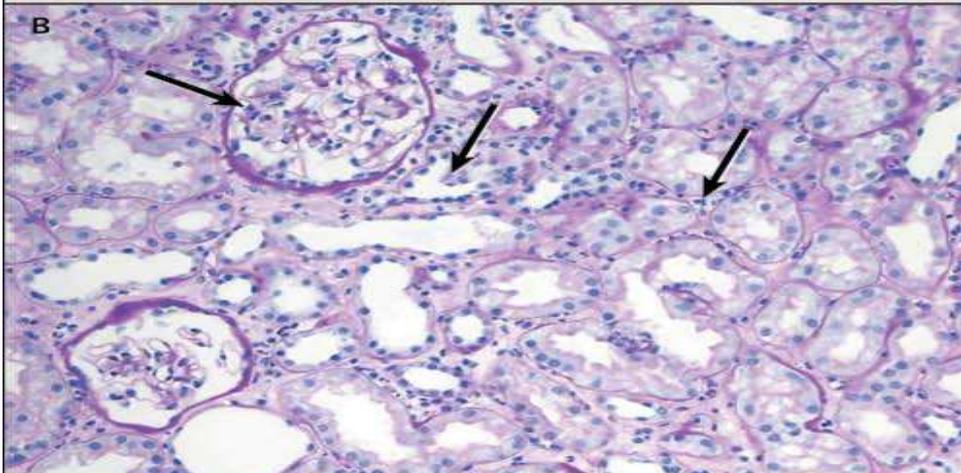
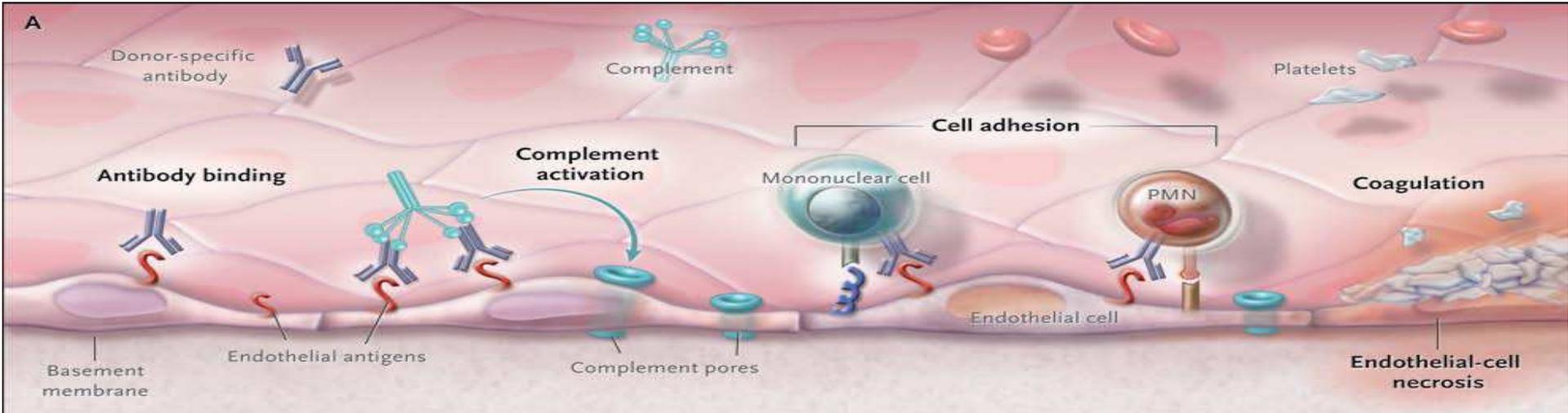


# RECHAZO HUMORAL Y TRASPLANTE. La Historia

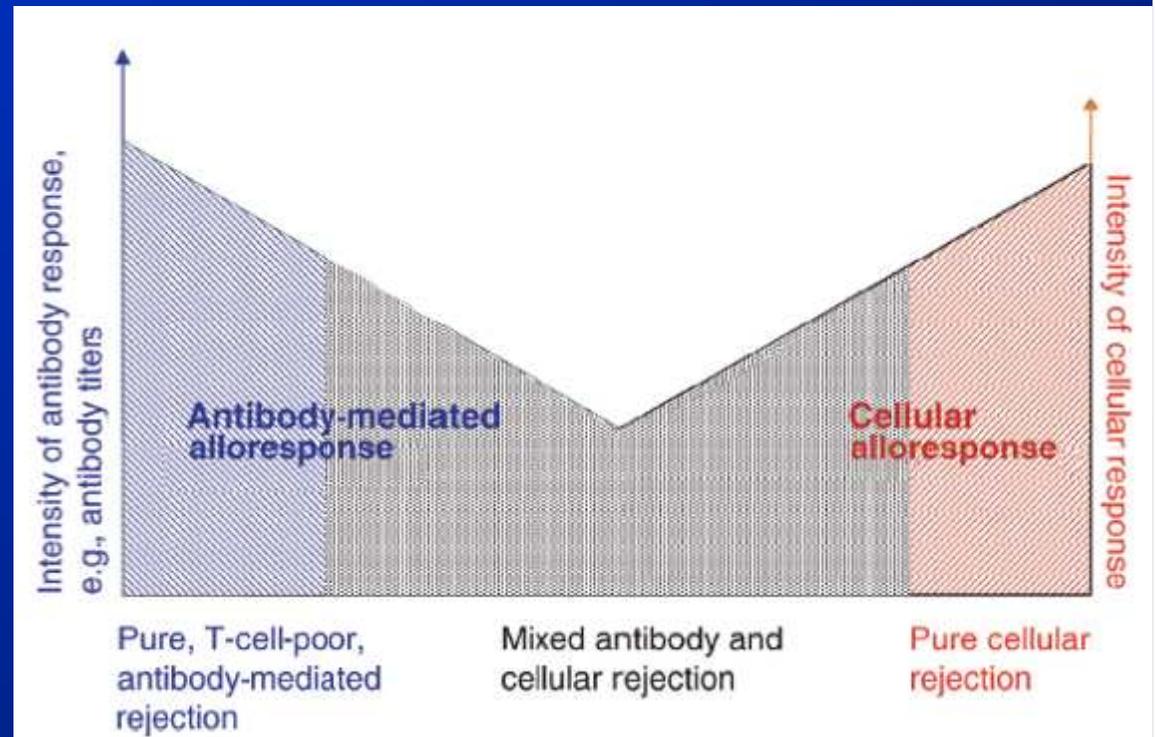
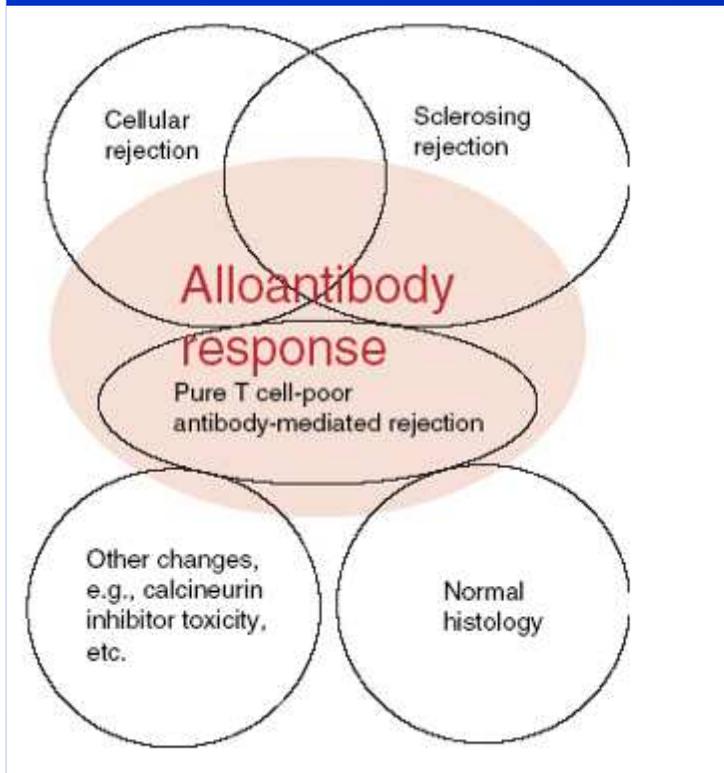
- Alo Ac  $\Rightarrow$  implicados en rechazo humoral
- Infiltración del graft por Cel B y plasmocitos  $\Rightarrow$  córtico resistencia y mala evolución.
- Activación de lif B en pac. Hipersensibilizados que presentan un RA
- Rta B  $\neq$  T, sin control farmacológico efectivo, solo profilaxis (cxmatch pre trasplante)
- $\uparrow$  de pacientes sensibilizados en la lista de espera

# RECHAZO HUMORAL Y TRASPLANTE. Avances

- Nuevas técnicas: Ag HLA purificados unidos a sustratos en fase sólida.
    - ↑ sensibilidad y especificidad
      - Detección de Ac en bajo título
  - Nuevos y específicos marcadores inmunológicos : C4d ( producto del clivaje del componente C4 del complemento)
  - Puesta en evidencia de los aloAc como mediadores de rechazo (agudo y crónico)
- ⇒ Redefinir el concepto de rechazo humoral: Criterios específicos de diagnóstico

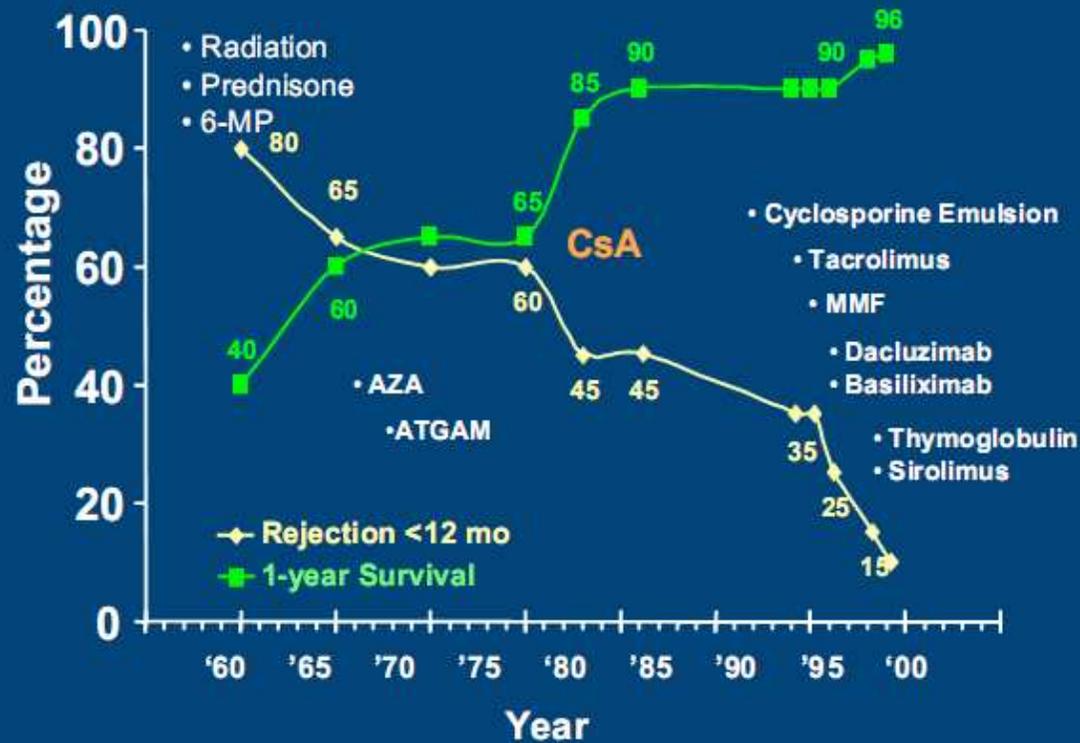


# RECHAZO HUMORAL Y TRASPLANTE



# Cuan frecuente es el rechazo agudo ?

## Outcomes of Renal Allografts



Adapted from Stewart F, *Organ Transplantation*, 1998.

# **Tratamiento del rechazo Agudo**

**1. Pulsos de esteroides**

**2. ATG, OKT3.**

**3. MMF, Tacrolimus.**

**4. IVIG.**

**5. Plasmaferesis**

**6. Rituximab**

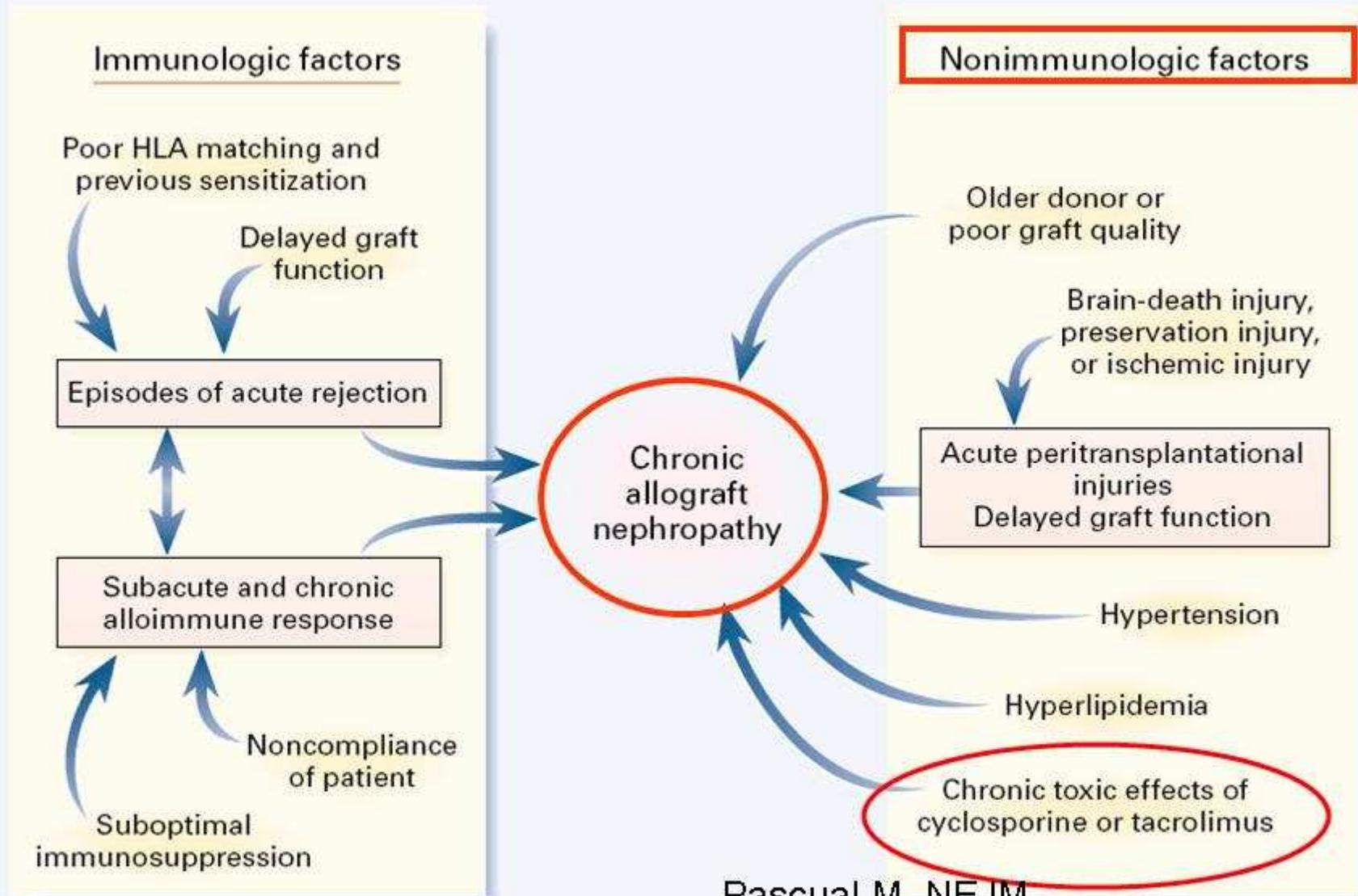
**Mas del 90% de los episodios de RA que ocurren durante los primeros 6 meses son reversibles.**

Cuales son las principales causas de pérdida de injerto a largo plazo ?

- **Disfunción Crónica del Injerto.**
- **Muerte con Injerto Funcionante.**

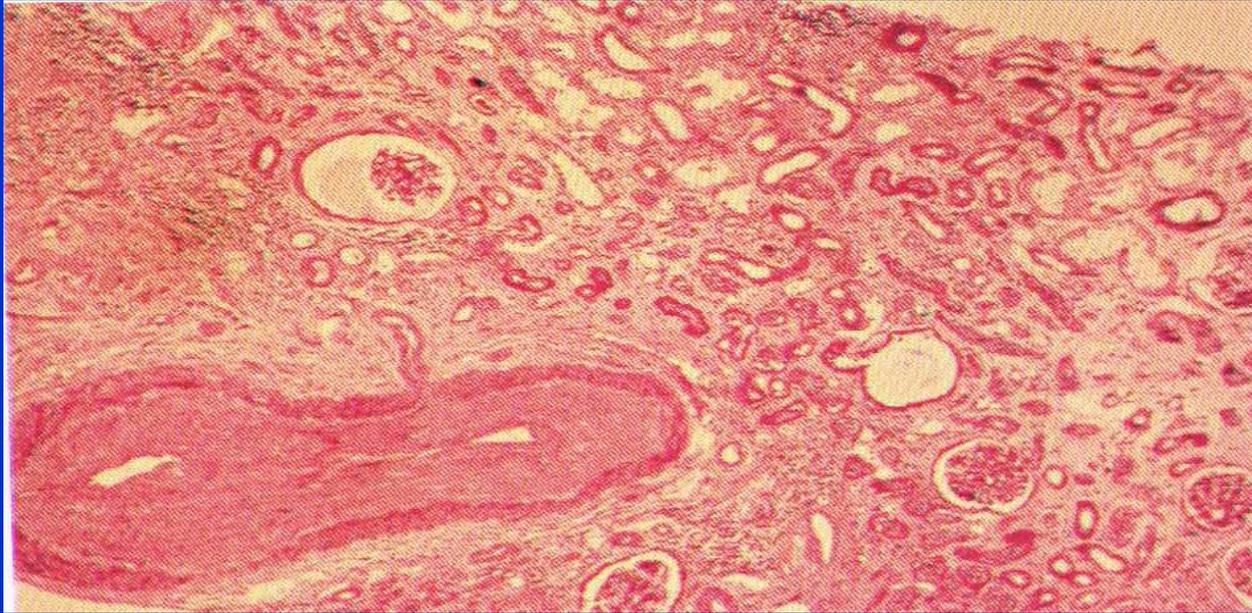
# Disfunción Crónica del Injerto

- Aumento progresivo de la creatinina y caída del FG durante semanas o meses.
- Su correlato histopatológico : Injuria crónica del Injerto
- Se caracteriza por una Fibrosis intersticial y Atrofia tubular inespecíficas
- Generalmente irreversible llevando al pérdida del injerto con necesidad de diálisis o re trasplante



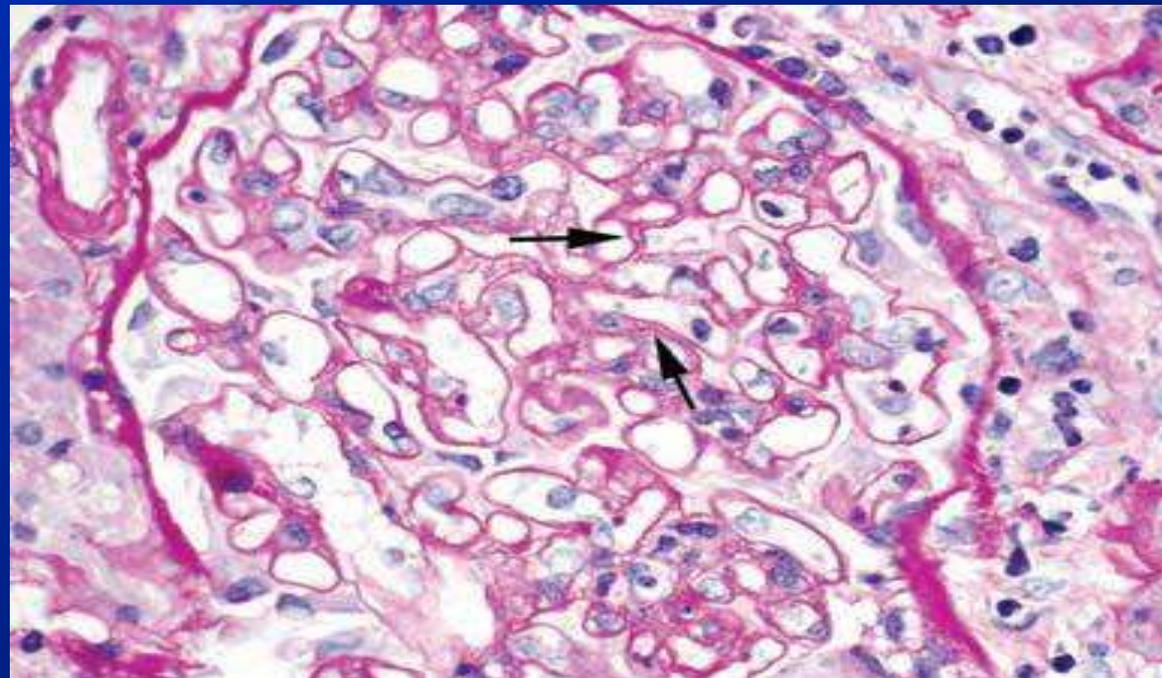
Pascual M, NEJM  
2002

# ***Rechazo Crónico***



**FI/AT**

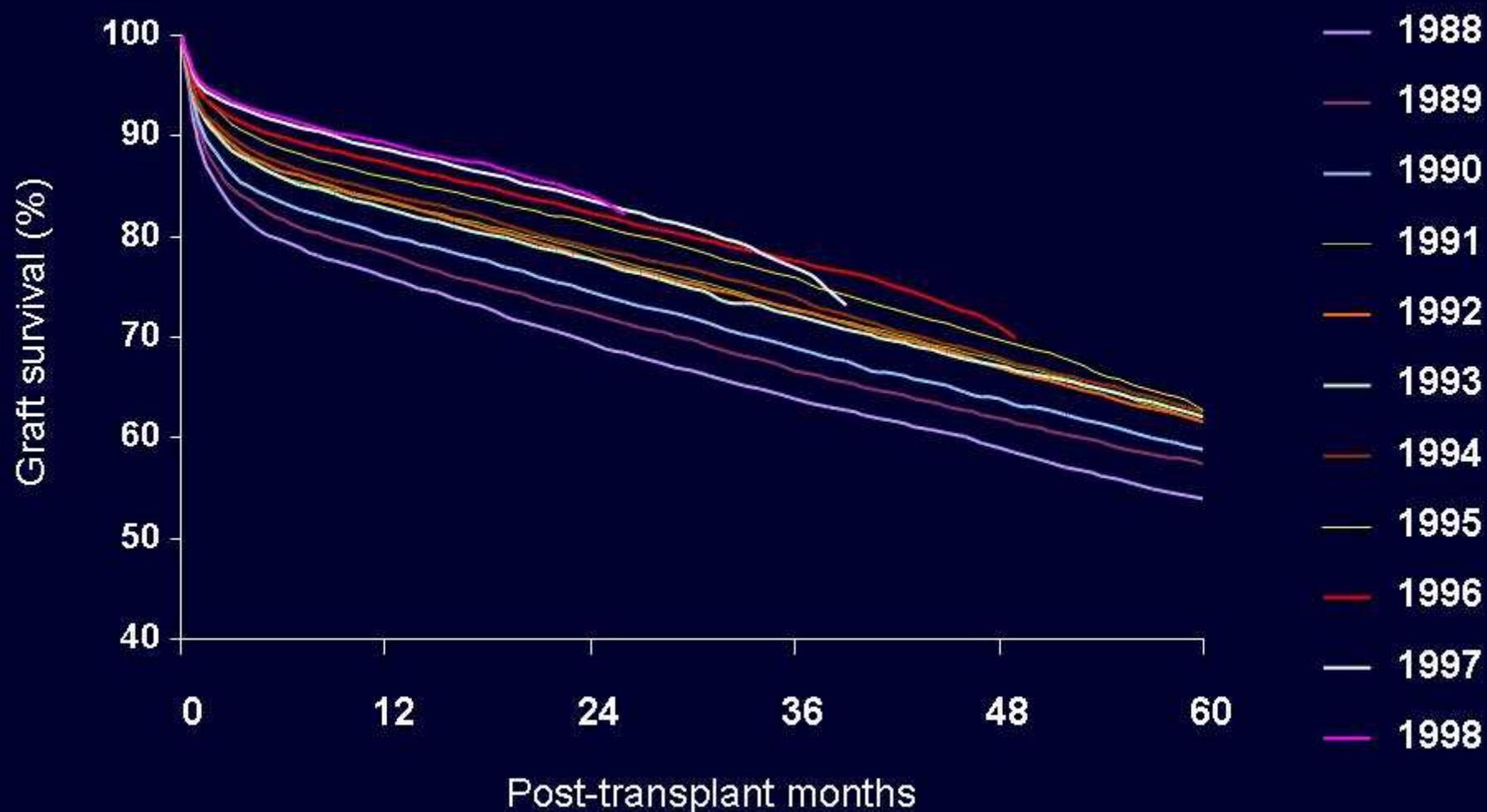
**Glomerulopatía  
Del trasplante**



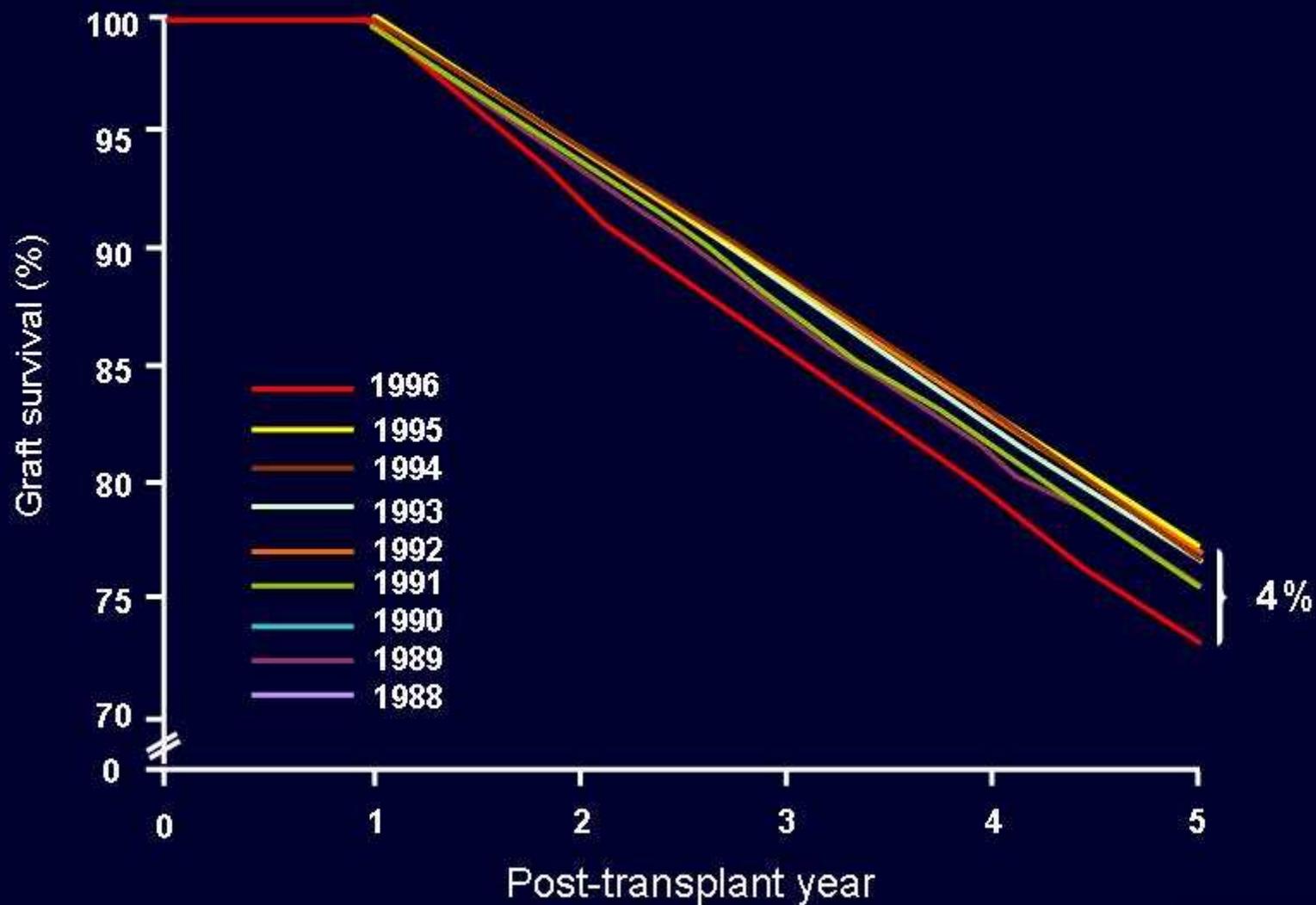
# Manejo de la Injuria crónica del Injerto

- Cambio a esquema de IS libre de CNI.
- IECA o ARA II.
- Control de HTA
- Estatinas.
- Aumentar la IS?
- Otros

## The rate of graft loss continues to limit long-term outcomes



# No significant improvement in rate of decline after 1 year



# **Cuales son las principales causas de muerte luego del trasplante?**

- **Enfermedad Cardiovascular.**
- **Infecciones.**

# DESARROLLO

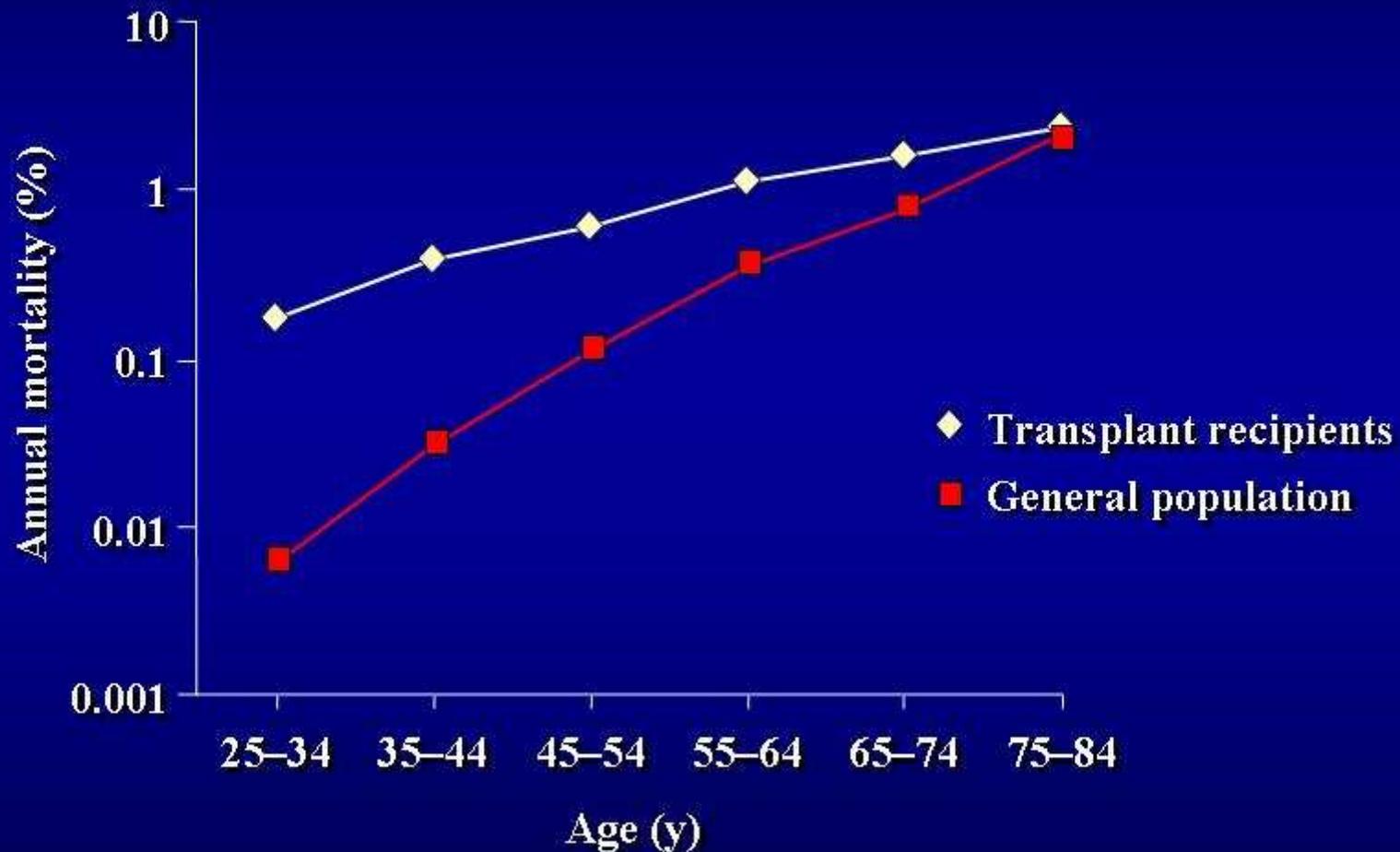
- Beneficios del trasplante
- Situación del trasplante en Argentina
- Conceptos de Inmunología
- Evaluación pre trasplante
- Inmunosupresión para el trasplante
- Complicaciones medicas del trasplante:
  - Inmunológicas : Rechazo
  - Cardiovasculares
  - Metabólicas : Diabetes post trasplante
  - Infecciosas
  - Neoplásicas

# ANNUAL MORTALITY FOR CVD

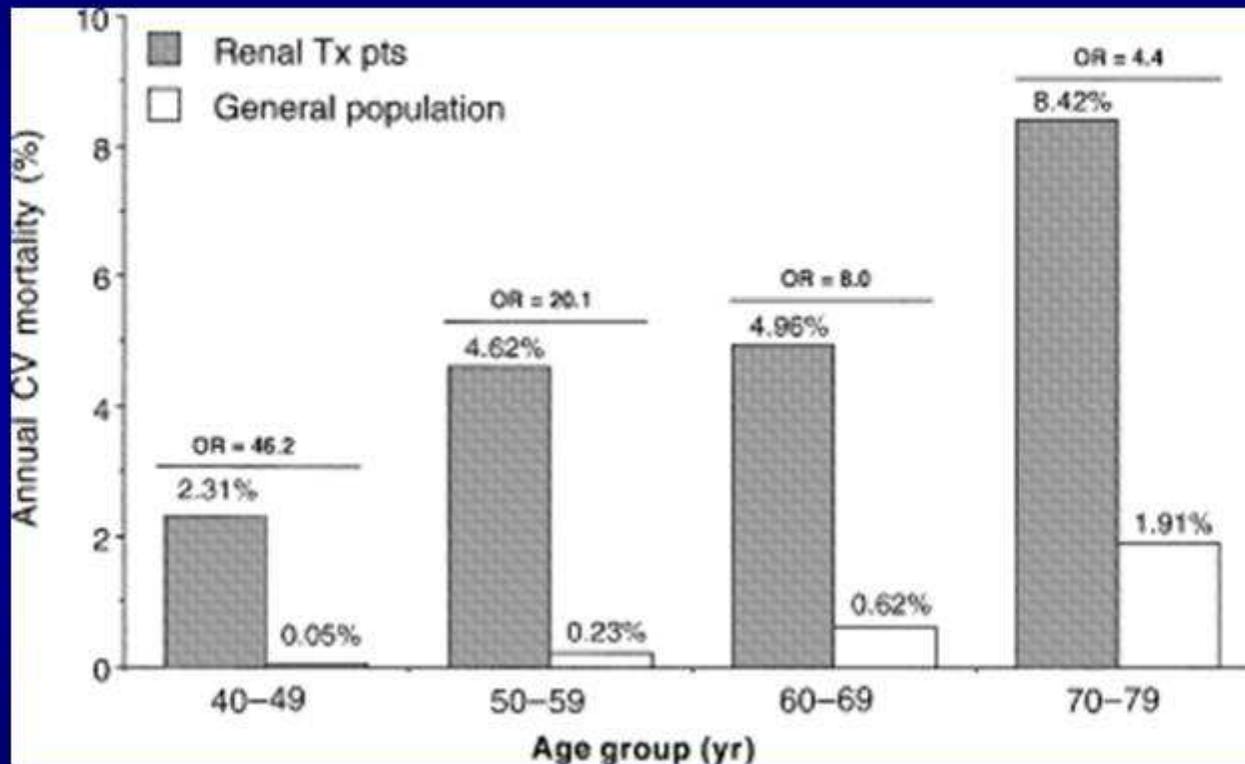
	All	Males	Females	Diab	No-dia
GP	0,28	0,28	0,27	0,80	0,26
HD	9,12	9,38	8,83	11,09	7,78
DP	9,24	10,27	8,14	13,22	7,09
TR	0,54	0,59	0,43	1,11	0,39

**Sarnak MJ, JASN 1998**

# Renal transplantation and cardiovascular mortality



Annual cardiovascular (CV) mortality in percent in renal transplant (Tx) patients (shaded columns) and in general background population (open columns). OR, odds ratio.



Aakhus S et al Clin Transplant 18:596, 2004.

# Risk Factors for Cardiovascular Disease in Chronic Kidney disease

Traditional Risk Factors	Nontraditional Factors
Older age	Albuminuria
Male sex	Homocysteine
Hypertension	Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms
Higher LDL cholesterol	Lipoprotein remnants
Lower HDL cholesterol	Anemia
Diabetes	Abnormal calcium/phosphate metabolism
Smoking	Extracellular fluid volume overload
Physical inactivity	Electrolyte imbalance
Menopause	Oxidative stress
Family history of CVD	Inflammation (C-reactive protein)
LVH	Malnutrition
	Thrombogenic factors
	Sleep disturbances
	Altered nitric oxide/endothelin balance

LDL indicates low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.  
Reproduced and modified with permission from Sarnak et al.<sup>41</sup>

# Factores de Riesgo Cardiovascular en trasplante

- Modificable

- Edad NO
- Sexo NO
- Tabaco SI
- Diabetes NO

- NODAT SI
- HTA SI
- Dis. del injerto SI
- Dislipemia SI

- Iatrogénico (2º a IS)

- NO
- NO
- NO
- NO

- SI(+++)
- SI(++)
- SI(++)
- SI(++)

# Enfermedad CV postrasplante

## Prevención

- Evaluación Cardiovascular pre trasplante
  - Control de los factores de riesgo tradicionales y en particular la Diabetes
  - Optimizar esquema IS según riesgo
  - Optimizar función del injerto
  - Estatinas
  - IECA/ARA II
- “Seguimiento cuidadoso en el consultorio postrasplante”

# DESARROLLO

- Beneficios del trasplante
- Situación del trasplante en Argentina
- Conceptos de Inmunología
- Evaluación pre trasplante
- Inmunosupresión para el trasplante
- Complicaciones medicas del trasplante:
  - Inmunológicas : Rechazo
  - Cardiovasculares
  - Metabólicas : Diabetes post trasplante
  - Infecciosas
  - Neoplásicas

# Diabetes postrasplante

- La Diabetes Mellitus pos trasplante es una complicación de alta incidencia.
- Es el principal factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular,
- Incidencia 2 al 53% hasta el año 2003
- Actualmente se aceptan los criterios de diagnóstico según la Asociación Americana de Diabetes

# Diabetes pos trasplante

## Criterios de Diagnostico

**Table 1.** American Diabetes Association Criteria for diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance.

Blood glucose concentration	Terminology
FPG (mg/dl)	
<100	Normal
100–125	IFG
>126	Diabetes mellitus
2-h glucose after 75 gm oral glucose load	
<140	Normal
140–199	IGT
>200	Diabetes mellitus

FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance.

# Diabetes postrasplante

- factores de riesgo:
  - no modificables: raza, el back-ground genético, edad avanzada, historia familiar de diabetes y antecedente de tolerancia a la glucosa alterada.
  - modificables: la obesidad y sedentarismo, HVC y CMV, otras infecciones, y drogas inmunosupresoras.
- El uso de corticoesteroides, ciclosporina y Tacrolimus se asocia a diabetes que frecuentemente ocurre en los meses siguientes a la intervención.

# Diabetes pos trasplante: Tratamiento

- ❖ Plan alimentario
- ❖ Actividad física
- ❖ Medicación
  - ❖ Insulino-sensibilizadores (Metformina, tiazolidinedionas)
  - ❖ Insulino-secretoreos (Sulfonilureas, Meglitinidas)
  - ❖ Insulina
- ❖ Monitoreo glucémico
- ❖ Educación en el paciente y su familia

# DESARROLLO

- Beneficios del trasplante
- Conceptos de Inmunología
- Inmunosupresión para el trasplante
- Complicaciones medicas del trasplante:
  - Inmunológicas : Rechazo
  - Cardiovasculares
  - Metabólicas : Diabetes post trasplante
  - Infecciosas
  - Neoplásicas

# DESARROLLO

- Beneficios del trasplante
- Situación del trasplante en Argentina
- Conceptos de Inmunología
- Evaluación pre trasplante
- Inmunosupresión para el trasplante
- Complicaciones medicas del trasplante:
  - Inmunológicas : Rechazo
  - Cardiovasculares
  - Metabólicas : Diabetes post trasplante
  - Infecciosas
  - Neoplásicas

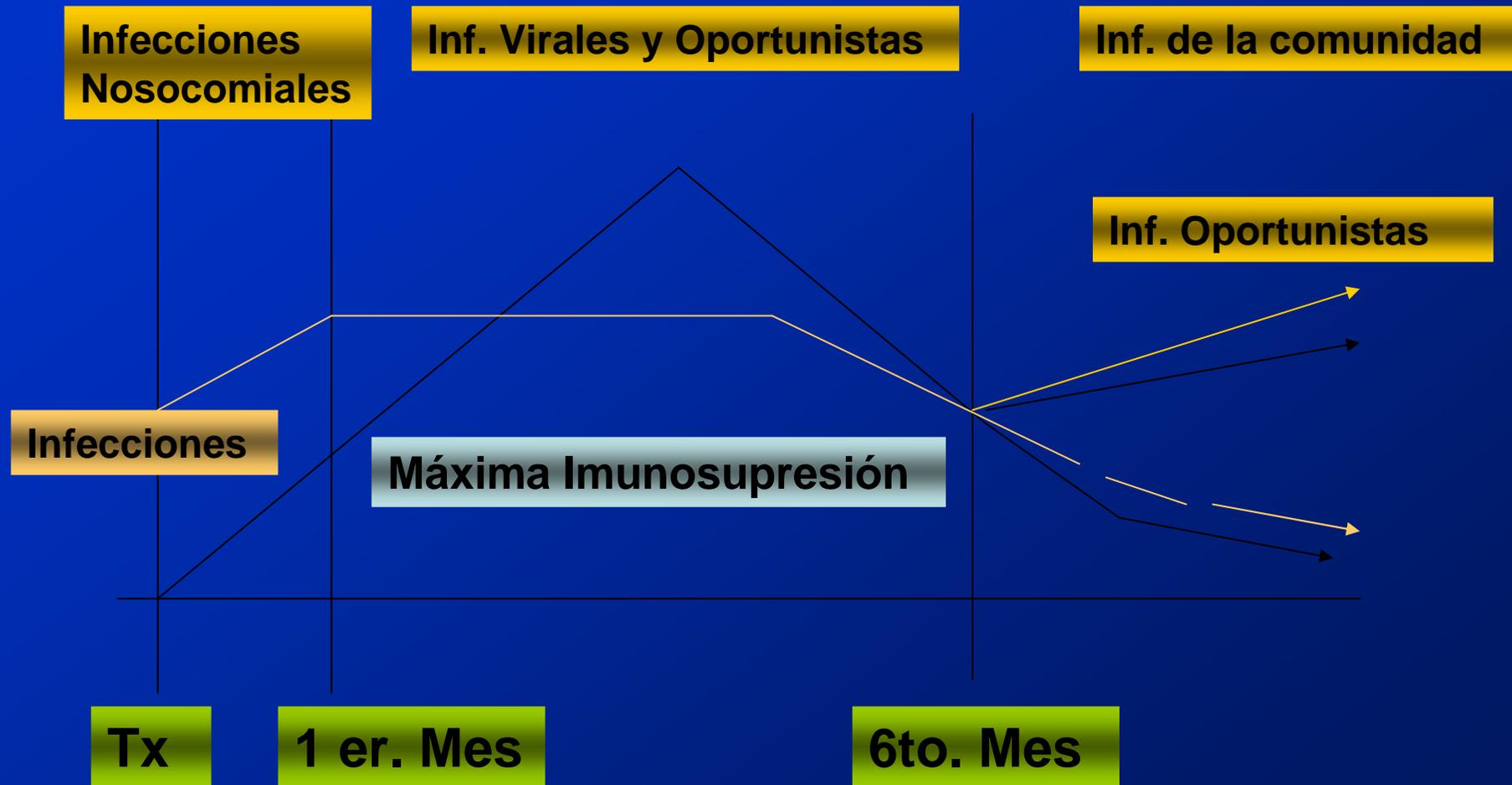
# FACTORES DE RIESGO

- **Exposición a agentes infectantes**
- **Reactivación de infecciones latentes previas**
- **Infección transmitida por el injerto**
- **Presencia de catéteres**
- **Estado nutricional y factores metabólicos**
- **Infección con virus inmunomoduladores:  
CMV, EBV, HBV, HCV y HIV**

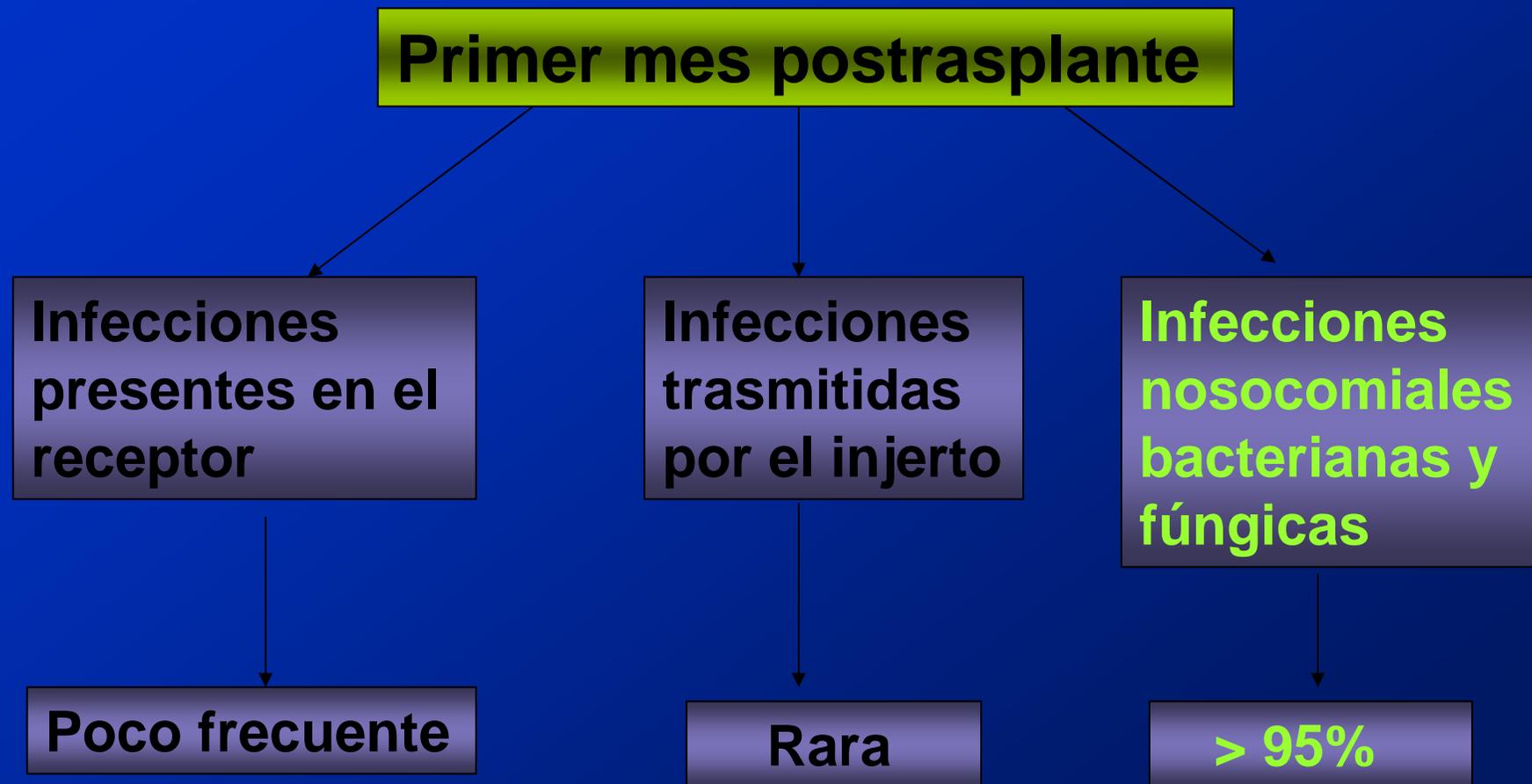
# INFECCION

- Incremento de morbimortalidad
- 80% 1 episodio 1º año
- Inmunosupresión en terapia de inducción, y tto. del rechazo: **mayor factor de riesgo**

# Tiempo de aparición de infecciones pos Tx OS



# Tiempo de aparición de las infecciones en el Tx OS



# Período intermedio

2o. a 6o. mes postrasplante

Infecciones  
virales

Infecciones  
oportunistas

Frecuentes

CMV

EBV

HSV

Menos frecuentes

HH6

Adenovirus

BK

VZV

HBV, HCV

*P. carinii*

*C. neoformans*

*H. capsulatum*

*Aspergillus* spp

*S. stercoralis*

*T. gondii*

*T. cruzi*

*Listeria*

*Nocardia* spp

Micobacterias

# Período tardío

Mas de 6 meses postrasplante

**Injerto  
funcionante**  
**Baja IS**

**Virus  
respiratorios**  
**Inf comunidad**

**80%**

**Infecciones  
virales  
crónicas**

**HBV**  
**HCV**  
**HIV**

**10 %**

**Mal  
funcionamiento  
del injerto**  
**Alta IS**

**Inf oportunistas**

**10 %**

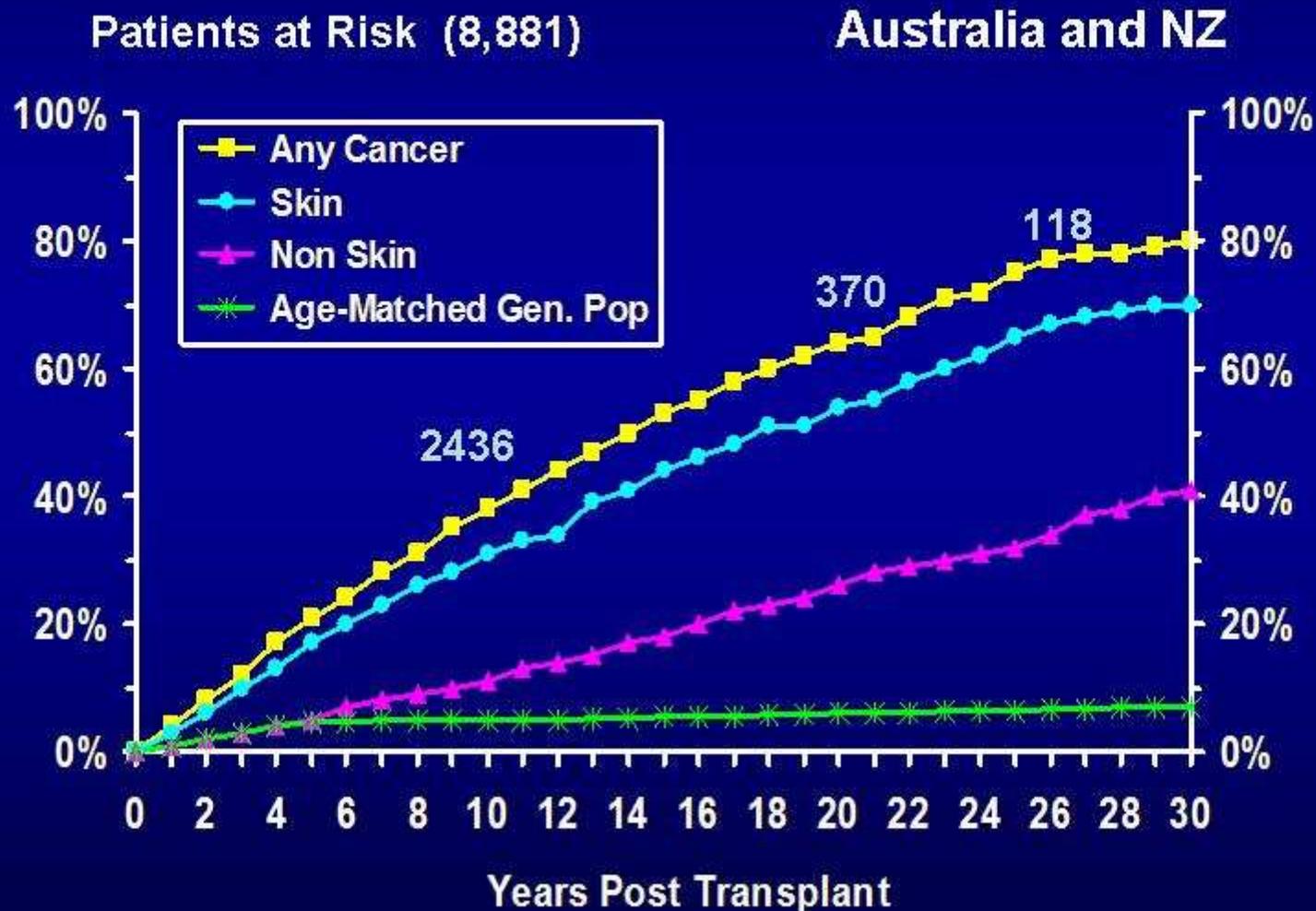
# DESARROLLO

- Beneficios del trasplante
- Situación del trasplante en Argentina
- Conceptos de Inmunología
- Evaluación pre trasplante
- Inmunosupresión para el trasplante
- Complicaciones medicas del trasplante:
  - Inmunológicas : Rechazo
  - Cardiovasculares
  - Metabólicas : Diabetes post trasplante
  - Infecciosas
  - Neoplásicas

# Factores de Riesgo de Cáncer Postrasplante

- Pérdida de inmuno vigilancia
- Otros factores oncogénicos relacionados con la IS
- Infecciones Virales crónicas (oncovirus)
- Estimulación antigénica crónica ( injerto, Infecciones)
- Factores genéticos ( HLA, polimorfismos)
- Factores ambientales ( radiación UV, tabaco)
- Edad del receptor
- Duración del trasplante
- Duración de la Uremia

# Cumulative Risk of Cancer - Post Transplantation (Deceased Donors) 1963 to Mar-2002



# TUMORES MALIGNOS DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL

## Canceres de Novo en pacientes trasplantados

<b>Tipo de Cáncer</b>	<b>Nº de Tumores</b>	<b>%</b>
<b>Piel y labios (B:11; E:18)</b>	<b>29</b>	<b>33.3</b>
<b>Linfoma/ELP</b>	<b>11</b>	<b>12.2</b>
<b>Pulmón</b>	<b>8</b>	<b>8.8</b>
<b>Sarcoma de Kaposi</b>	<b>5</b>	<b>5.5</b>
<b>Riñón</b>	<b>5</b>	<b>5.5</b>
<b>Útero</b>	<b>4</b>	<b>4.4</b>
<b>Colon y recto</b>	<b>4</b>	<b>4.4</b>
<b>Mama</b>	<b>3</b>	<b>3.3</b>
<b>Vulva, Periné Testículo</b>	<b>3</b>	<b>3.3</b>
<b>Próstata</b>	<b>3</b>	<b>3.3</b>
<b>Hepatocarcinoma</b>	<b>3</b>	<b>3.3</b>
<b>Cabeza y Cuello</b>	<b>2</b>	<b>2.2</b>
<b>Otras</b>	<b>7</b>	<b>8.3</b>

# Neoplasias postrasplante

## Prevención

- Medidas preventivas como en la población general
- Estudios pre trasplante
- Inmunosupresión cuidadosa
- Profilaxis de la infecciones virales
- Vigilar de cerca de los pacientes de riesgo
- Inhibidores mTOR para los pacientes que desarrollan Neoplasias

# CONCLUSIONES

- El trasplante renal constituye la mejor alternativa de tratamiento en la IRC avanzada
- Una correcta evaluación pre trasplante disminuye riesgos y evita complicaciones
- El tratamiento inmunosupresor utilizado actualmente combina drogas para evitar rechazo y disminuir toxicidad

# CONCLUSIONES

- La inmunosupresión actual ha mejorado esencialmente los resultados en el corto plazo
- No ha habido grandes cambios en los resultados a largo plazo
- Pérdida de injerto:
  - Disfunción Crónica del Injerto.
  - Muerte con Injerto Funcionante.
- Muerte del paciente
  - Enfermedad Cardiovascular
  - infecciones

MUCHAS GRACIAS