

ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS COMO AYUDA EN LA DETECCIÓN  
DEL RECHAZO EN EL HOMOJERTO RENAL

- **Dr. Helman Serrano.**  
Cátedra de Microbiología e Inmunología,  
Facultad de Medicina,  
Universidad del Zulia.
  
- **Dr. Bernardo Rodríguez Iturbe,**  
Servicio de Nefrología,  
Hospital Universitario,  
Maracaibo, Venezuela.

## INTRODUCCION

De una importancia decisiva es el hecho de poder detectar tempranamente el comienzo del proceso de rechazo después de un trasplante de órgano alogénico.

Todavía no se usa en una forma generalizada ningún método inmunológico que revele a tiempo o en forma anticipada el comienzo de la reacción inmunológica, antes de que los cambios funcionales del riñón se manifiesten clínicamente. Es por eso que, hasta ahora, la única guía que el clínico tiene a mano para sospechar la presencia del rechazo son las manifestaciones clínicas de un proceso inflamatorio y el deterioro de la función renal puesto de manifiesto por exámenes de laboratorio.

Algunos investigadores han recurrido a métodos serológicos selectivos donde se determina el nivel de anticuerpos citotóxicos y su evolución en el periodo posterior al trasplante<sup>1</sup>, el nivel del complemento sérico total<sup>2</sup> o el de sus componentes, C<sup>2</sup> y C<sup>3</sup>, el nivel de las tres inmunoglobulinas principales IgM, IgA e IgG<sup>3</sup>, y de dichos estudios se han obtenido resultados bastante promisorios.

Faskova et al.<sup>4</sup> siguieron los niveles de anticuerpos citotóxicos contra los linfocitos del donante y observaron que, en perros, se presentaba un aumento de nivel de anticuerpos citotóxicos antes de que los valores de creatinina y nitrógeno no proteico se elevaran y, en un grupo de ratones, observaron que la elevación del título de anticuerpos se presentaba aún antes de que aparecieran signos macroscópicos y microscópicos de rechazo. Sin embargo, el método era de mayor valor cuando habían diferencias antigénicas fuertes entre donante y receptor pero sólo se

puede realizar cuando se dispone de una suspensión fresca de linfocitos del paciente para cada prueba.

El propósito de nuestro trabajo es evaluar conjuntamente los cambios cuantitativos en los tres clases de inmunoglobulinas y del complemento sérico total, después de alo-trasplantes renales en humanos. Determinar si pueden confirmarse los hallazgos de otros investigadores<sup>1,2</sup> y ver si estos exámenes realizados en conjunto, ofrecen una indicación objetiva de la reacción de rechazo y una ayuda en la evaluación clínica de los pacientes.

## MATERIAL Y METODO

Durante este estudio se determinaron los niveles de inmunoglobulinas y complemento sérico total en el período post-trasplante de 8 pacientes.

Los pacientes habían llegado a la etapa de insuficiencia renal terminal. Siete de ellos habían sido admitidos al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Maracaibo y 1 pertenecía al Servicio de Nefrología del Sanatorio Antituberculoso de Maracaibo. Todos necesitaron de hemodiálisis, generalmente dos veces por semana antes del trasplante. Los 8 pacientes tuvieron una nefrectomía bilateral semanas antes o en el mismo acto operatorio donde se realizó el trasplante. Los donantes fueron todos cadáveres. No hubo incompatibilidades entre grupos sanguíneos mayores, de receptores y donantes. Los pacientes B.C. y G.R. fueron receptores de un mismo donante. El paciente A.B. fue receptor de dos trasplantes sucesivos debido a una complicación quirúrgica del primero. En este paciente los estudios inmunológicos se realizaron en el período post-operatorio del segundo trasplante, puesto que el primer riñón apenas duró unas seis horas implantado. De los 8 pacientes, únicamente a 6 se les siguió un control serológico con regularidad durante el período post-operatorio. A dos de ellos, B.C. y E.G. sólo se les hicieron 2 determinaciones aisladas con motivo de presentar manifestaciones que sugerían la presencia de un rechazo.

Las determinaciones serológicas se realizaron a intervalos de 3-6 días durante los primeros 21 días y posteriormente se hacían

o intervalos de 10-20 días. Durante las reacciones de rechazo se hicieron determinaciones más frecuentes.

La sangre de estos pacientes se extrajo por punción venosa a horas tempranas de la mañana, o bien, a horas tempranas de la noche; se dejó coagular a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego el suero se separó por centrifugación a 4°C y se guardó a -40°C hasta el momento del examen. Las determinaciones serológicas se hicieron en grupo de 10 a 15 muestras, montando cada suero por duplicado. En las oportunidades en que existió una necesidad perentoria de conocer el resultado, la determinación se hizo el mismo día o al día siguiente de la extracción de la muestra.

Las inmunoglobulinas séricas fueron determinadas por el método de inmunodifusión radial en placas o láminas de agar suministradas por laboratorios comerciales (Hyland Laboratories, Los Angeles, California, U.S.A.), y de acuerdo con la técnica de Mancini<sup>11</sup> a la cual nosotros hicimos una pequeña modificación, que fue la de contar en el agar hoyitos de un mismo tamaño y a los cuales se les añadió siempre la misma cantidad de suero, 10 microlitros, usando para ello pipetas capilares calibradas para esa cantidad, Kensington Scientific Corporation, Oakland, California, U.S.A.). En la Tabla I se muestran los valores normales para las inmunoglobulinas en el adulto, de acuerdo con diversos autores<sup>12-14</sup>.

TABLE I  
VALORES SERVICOS DE LAS TRES CLASES PRINCIPALES DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS  
VALORES AUTORES UTILIZANDO EL MODO TÉCNICO

| Autor(es) y referencia            | Número de casos | IgG           |               |                             | IgM           |               |                             | IgA           |               |                             |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|
|                                   |                 | Medio (mg. %) | Rango (mg. %) | Porcentaje de casos (total) | Medio (mg. %) | Rango (mg. %) | Porcentaje de casos (total) | Medio (mg. %) | Rango (mg. %) | Porcentaje de casos (total) |
| Stalen y Tombscherg <sup>12</sup> | 50              | 1700<br>-2700 | 500<br>-1015  | 80                          | 200<br>-2.50  | 85<br>-170    | 10                          | 10<br>-2.17   | 40<br>-200    | 5                           |
| James y Tombscherg <sup>13</sup>  | 50              | 1300<br>-2100 | -             | 70                          | 300<br>-2.50  | -             | 17                          | 110<br>-2.17  | -             | 5                           |
| Brandt y Goldring <sup>14</sup>   | 50              | 1000<br>-2100 | 200<br>-2000  | 80                          | 100<br>-2.00  | 170<br>-400   | 17                          | 70<br>-2.10   | 30<br>-200    | 5                           |

El complemento sérico fue determinado de acuerdo con el método de Kabat y Mayer<sup>15</sup>. Los resultados fueron reportados en unidades hemolíticas del 50 % por cada ml. de suero (U.C.H. 50/ml.).

El error experimental para la técnica empleada fue de  $\pm 1.08$  unidades de C ( $\pm 1$  Desviación Standard), siendo los valores normales para un adulto de  $38 \pm 4$  U/ml.

En nuestro estudio, el mayor período de control serológico fue de 227 días y el más corto de 23 días. Todos los pacientes recibieron azatioprina (Imuran) a dosis de 3-5 mg/kg por kilo por día desde el 1er. día del postoperatorio, siendo reducida luego a una dosis de mantenimiento de 1-2 mg/Kg/día. En un paciente se comenzó terapia con prednisona simultáneamente con Imuran. En los demás, la prednisona se añadió al comenzar la reacción de rechazo en dosis de 2-4 mg/Kg/día durante 7-10 días y luego era reducida a dosis de 0.5-1 mg/Kg/día en forma lenta y progresiva. Los pacientes H.J., B.C., J.G.A. y E.G. recibieron radioterapia local sobre el riñón trasplantado, con una dosis de irradiación total de 500-900 r administrados en dosis fraccionadas en días alternos comenzando en el primer día post-trasplante. Dos de los 8 pacientes tuvieron necesidad de ser dializados en el período post-trasplante. En cada caso las muestras de suero fueron tomadas pocas horas antes de la hemodiálisis.

Todos los pacientes presentaron por lo menos un episodio de rechazo, a excepción del paciente E.G. en quien el diagnóstico de rechazo fue difícil de comprobar clínicamente o por lo menos, difícil de situar cronológicamente en su etapa post-trasplante debido a una necrosis tubular aguda de la cual no se recuperó completamente.

Tres pacientes recibieron también de 1 a 2 dosis de 200 gammas de actinomicina C durante las crisis de rechazo.

## RESULTADOS

En la Tabla I se presentan los resultados de los exámenes realizados en el paciente R.C. que ha sido el de más larga evolución post-trasplante. Para obtener una mejor visión del cuadro, los mismos resultados están presentados en forma de curvas en las Figs. 1a. y 1b. Puede observarse que la IgM y el complemento presentan un descenso significativo en dos oportunidades que coinciden con dos reacciones de rechazo (1a). En la primera oportunidad, el descenso de ambos alcanza casi un 80%. La IgA

presentó un ascenso en los días que siguieron al primer rechazo, sin embargo, esto no se repitió en el segundo episodio. La IgG sufrió muy pocas variaciones, a excepción de los últimos días del período post-trasplante en el cual hubo un ascenso progresivo moderado (1<sup>b</sup>). La IgM tuvo también un ascenso marcado a partir del 140<sup>o</sup> día para luego comenzar a disminuir de nuevo, pero todavía permaneciendo dentro de niveles normales alrededor del 220<sup>o</sup> día.

En la Tabla II, se presentan los resultados obtenidos en el paciente H.J. Obsérvese también el descenso tanto de la IgM como de complemento, durante un período corto de días que coincidió con una reacción de rechazo. La IgG no presentó variaciones significativas y la IgA presentó un aumento moderado progresivo y lento al final del período presentado.

TABLA II

PACIENTE H.C. ESTUDIO INMUNOLÓGICO DESPUÉS DE UN ALOTRASPLANTE RENAL

| DÍAS POST-<br>TRASPLANTE | INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS mg % |     |     | COMPLEMENTO SERICO<br>U/ml. (C <sub>3</sub> ) |
|--------------------------|-------------------------------|-----|-----|---|
|                          | IgG                           | IgA | IgM |   |
| 1                        | 1250                          | 258 | 189 | 43  |
| 5                        | 1250                          | 259 | 48  | 43  |
| 10 (1 <sup>a</sup> )     | 1190                          | 295 | 100 | 47  |
| 15                       | 1100                          | 230 | 103 | 12  |
| 20 (1 <sup>a</sup> )     | 1080                          | 250 | 100 | 25  |
| 25                       | 1050                          | 300 | 103 | 35  |
| 30                       | 980                           | 380 | 141 | 38  |
| 35                       | 930                           | 400 | 160 | 39  |
| 40                       | 990                           | 430 | 110 | 39  |
| 47 (1 <sup>a</sup> )     | 990                           | 520 | 65  | 15  |
| 51 (1 <sup>a</sup> )     | 1010                          | 520 | 99  | 42  |
| 92                       | 1000                          | 350 | 100 | 41  |
| 106                      | 1100                          | 260 | 170 | 40  |
| 118                      | 1140                          | 270 | 100 | 38  |
| 137                      | 1265                          | 290 | 91  | 43  |
| 145                      | 1285                          | 275 | 110 |   |
| 155                      | 1245                          | 275 | 110 |   |
| 165                      | 1270                          | 275 | 210 |   |
| 175                      | 1330                          | 270 | 200 |   |
| 199                      | 1380                          | 250 | 160 |   |
| 209                      | 1400                          | 270 | 150 |   |
| 211                      | 1300                          | 245 | 110 |   |
| 221                      | 1010                          | 245 | 105 |   |

(1<sup>a</sup>) Manifestaciones clínicas de rechazo.

(1<sup>b</sup>) Mejoría clínica post-rechazo.

En la Tabla IV, se encuentran los valores obtenidos para la paciente C.R. Esta paciente presentó dos episodios de rechazo. En el primero sólo descendió el complemento. En la segunda oportunidad descendieron tanto el complemento como la IgM y

permanecieron así unos 5 días. Lo interesante de este caso es que la paciente presentó en esa oportunidad, fiebre sin un proceso infeccioso aparente. Presentó también malestar general y una pequeña molestia local, pero su función renal permaneció intacta y no apareció proteinuria ni hematuria. Aumentada la dosis de esteroides hubo mejoría clínica y también un retorno de los valores de IgM y complemento al nivel normal. En esta paciente ni la IgG ni la IgA sufrieron variaciones cuantitativas significativas.

La Tabla V muestra cómo el complemento descendió durante el primer proceso de rechazo, pero el descenso sólo se manifestó días después de que los signos clínicos del rechazo se ha-

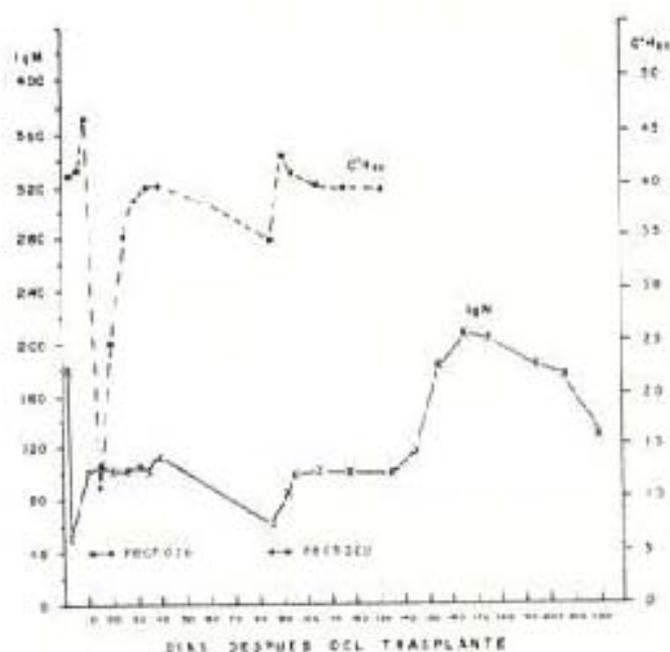


Fig. 1a. Valores séricos de IgM y CH<sub>50</sub> en el período post-trasplante del paciente R. C.

bían presentado. En esa oportunidad la IgM y el complemento descendieron a niveles por debajo de la normal. Sin embargo, en esta segunda oportunidad fue difícil establecer clínicamente si se estaba desarrollando otra reacción de rechazo porque para ese entonces la función renal no se había recuperado completamente después de su deterioro inicial (al cual se había agregado tam-

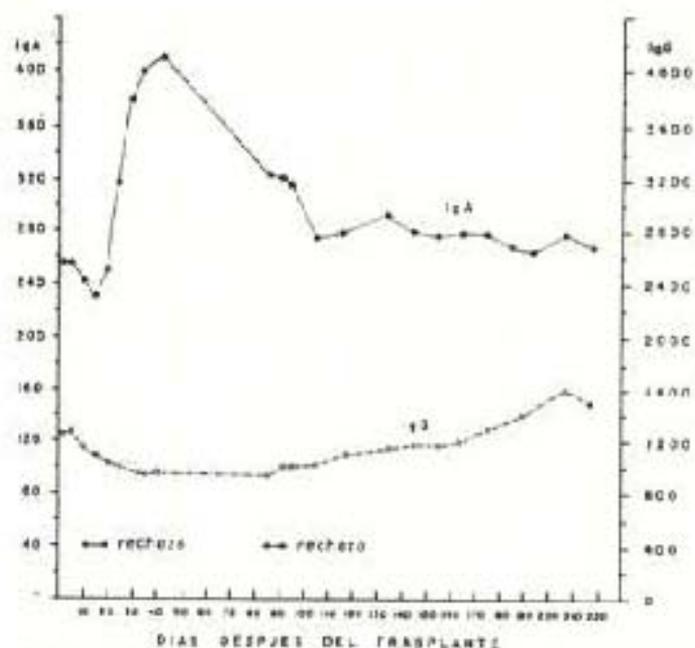


Fig. 1b. Valores séricos de IgA e IgG en el período post-trasplante del paciente R. C. La elevación observada para la IgA no fue observada en otros casos.

TABLE III  
PACIENTE R. J.

| DIAS POST-TRASPLANTE | INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS mg % |     |     | COMPLEMENTO SÉRICO U/ml. (C'19g) |
|----------------------|-------------------------------|-----|-----|----------------------------------|
|                      | IgG                           | IgA | IgM |                                  |
| 1                    | 3300                          | 230 | 370 | 46                               |
| 3                    | 3350                          | 250 | 320 | 47                               |
| 7                    | 3380                          | 270 | 40  | 22                               |
| 10 (*)               | 3290                          | 190 | 50  | 25                               |
| 14                   | 3550                          | 200 | 105 | 30                               |
| 21                   | 3600                          | 220 | 120 |                                  |
| 23                   | 3680                          | 210 | 155 |                                  |
| 30                   | 3690                          | 220 | 140 |                                  |
| 47                   | 3310                          | 250 | 160 |                                  |
| 77                   | 3290                          | 270 | 155 | 40                               |
| 93                   | 3390                          | 230 | 140 |                                  |
| 104                  | 3250                          | 270 | 120 |                                  |
| 120                  | 3200                          | 270 | 120 | 42                               |

(\*) El día anterior existieron manifestaciones clínicas de rechazo.

bién una necrosis tubular aguda); de todas maneras, alrededor de los días 91° y 112°, estaban de nuevo en los niveles normales. Alrededor del día 111° se presentaron manifestaciones locales y generales que parecían indicar la presencia de un absceso

TABLA IV  
PACIENTE C.R.

| DIAS POST-TRASPLANTE | INMUNOGLOBULINAS SERICAS mg % |     |     | COMPLEMENTO SERICO U/ml. (C'M <sub>50</sub> ) |
|----------------------|-------------------------------|-----|-----|---|
|                      | IgG                           | IgA | IgM |   |
| 1                    | 1300                          | 310 | 195 | 46  |
| 3                    | 1250                          | 260 | 160 | 39  |
| 7 (*)                | 1150                          | 230 | 100 | 28  |
| 17 (+)               | 1200                          | 250 | 85  | 40  |
| 22                   | 1290                          | 260 | 220 | 41  |
| 36                   | 1205                          | 280 | 200 |   |
| 51                   | 1210                          | 270 | 205 |   |
| 66                   | 1210                          | 270 | 200 |   |
| 81                   | 1150                          | 280 | 190 |   |
| 106 (**)             | 1100                          | 275 | 50  | 30  |
| 108 (**)             | 1100                          | 280 | 55  | 32  |
| 111                  | 1090                          | 270 | 55  | 31  |
| 119                  | 1000                          | 250 | 85  | 39  |

(\*) Dos días antes hubo disminución del volumen urinario y apareció proteinuria de 1.44 gm/L

(+) Proteinuria negativa.

(\*\*) Fiebre inexplicable, malestar general, molestia local, función renal intacta, proteinuria negativa, cultivos negativos.

(\*\*+) Mejoría clínica.

TABLA V  
PACIENTE J.G.A.

| DIAS POST-TRASPLANTE | INMUNOGLOBULINAS SERICAS mg % |     |     | COMPLEMENTO SERICO U/ml. (C'M <sub>50</sub> ) |
|----------------------|-------------------------------|-----|-----|---|
|                      | IgG                           | IgA | IgM |   |
| 1                    | 1000                          | 280 | 130 | 45  |
| 4                    | 1100                          | 260 | 120 | 44  |
| 6                    | 1158                          | 200 | 100 | 40  |
| 8 (*)                | 1050                          | 210 | 90  | 36  |
| 11                   | 900                           | 200 | 65  | 30  |
| 17                   | 900                           | 200 | 60  | 28  |
| 21                   | 950                           | 200 | 80  | 40  |
| 26                   | 850                           | 210 | 95  | 41  |
| 32                   | 900                           | 190 | 100 | 50  |
| 37                   | 1000                          | 210 | 110 | 51  |
| 40                   | 1100                          | 190 | 110 | 49  |
| 48                   | 900                           | 200 | 105 | 32  |
| 56                   | 980                           | 200 | 48  | 30  |
| 78                   | 985                           | 210 | 85  | 32  |
| 91                   | 900                           | 230 | 70  | 39  |
| 112 (**)             | 1070                          | 240 | 85  | 41  |

(\*) Se presentaron manifestaciones clínicas de rechazo.

(\*\*) Se realizó nefrectomía. Cuadro histológico de rechazo y pielonefritis.

perirrenal. Se decidió nefrectomizar al paciente puesto que su estado general se deterioraba. En la mesa operatoria no se halló ningún flemón ni absceso y el cuadro histológico del riñón era compatible con la combinación de rechazo y pielonefritis.

Es de hacer notar el hecho de que este paciente en varias ocasiones tuvo niveles elevados del complemento y presentó complicaciones infecciosas casi desde la primera semana hasta el día en que hubo de ser nefrectomizado.

La Tabla VI nos muestra los resultados de otro de los pacientes en el cual el complemento y la IgM descendieron durante el proceso de rechazo, pero el complemento se mantuvo bajo durante varios días. La IgM tuvo otro descenso días antes de la nefrectomía que hubo de realizarse en este paciente. La IgA no tuvo variaciones cuantitativas significativas, y la IgG presentó una disminución ligera pero progresiva durante varios días. Esto se puede observar en las Figs. 2a. y 2b.

En la Tabla VII la paciente B.H. de C. presentó un descenso muy marcado del complemento durante un período en que sólo

TABLA VI  
PACIENTE A.B.

| DIAS POST-TRASPLANTE | INHUNOGLOBULINAS SERICAS mg % |     |     | COMPLEMENTO SERICO U/ml. (C'H <sub>50</sub> ) |
|----------------------|-------------------------------|-----|-----|---|
|                      | IgG                           | IgA | IgM |   |
| 1                    | 1500                          | 380 | 200 | 50  |
| 6                    | 1480                          | 370 | 150 | 42  |
| 10 (*)               | 1470                          | 360 | 40  | 22  |
| 15                   | 1470                          | 360 | 90  | 20  |
| 20 (**)              | 1300                          | 350 | 110 | 23  |
| 25                   | 1300                          | 330 | 100 | 22  |
| 30                   | 1200                          | 315 | 46  | 40  |
| 35 (+)               | 1180                          | 320 | 52  | 25  |
| 40 (**)              | 800                           | 330 | 105 | 44  |

(\*) Dos días antes aumentó significativamente la proteinuria.

(\*\*) Proteínuria persiste.

(+) Nefrectomía del trasplante. Diagnóstico histológico de rechazo y pielonefritis.

(\*\*) Desde el primero hasta el último día presentó cuadros infecciosos sucesivos.

presentó fiebre e hipertensión sin otras manifestaciones de rechazo. Dicho valor retornó a lo normal una vez instalada la terapia y la hipertensión mejoró con esteroides. La fiebre desapareció una vez instalada la terapia esteroidea. El paciente G.R. de

igual manera sólo presentó un descenso del complemento durante el rechazo pero días después la IgM descendió también mientras que el complemento permanecía bajo, a pesar de que el volumen urinario y creatinina sérica estaban normales; sin embargo, la proteinuria había persistido. La paciente E.G. presentó durante una oportunidad aislada un descenso simultáneo de la IgM y complemento, pero el diagnóstico de rechazo fue difícil de comprobar clínicamente debido a una necrosis tubular aguda de la cual no se recuperó completamente.

En la Tabla VIII demostramos cómo en 9 de los 10 episodios de rechazo (el de la paciente E.G. no lo podemos definir como rechazo sin una biopsia), hubo un descenso moderado del complemento por debajo de los niveles normales. En una ocasión el descenso fue muy marcado, ocurriendo esto durante el proceso

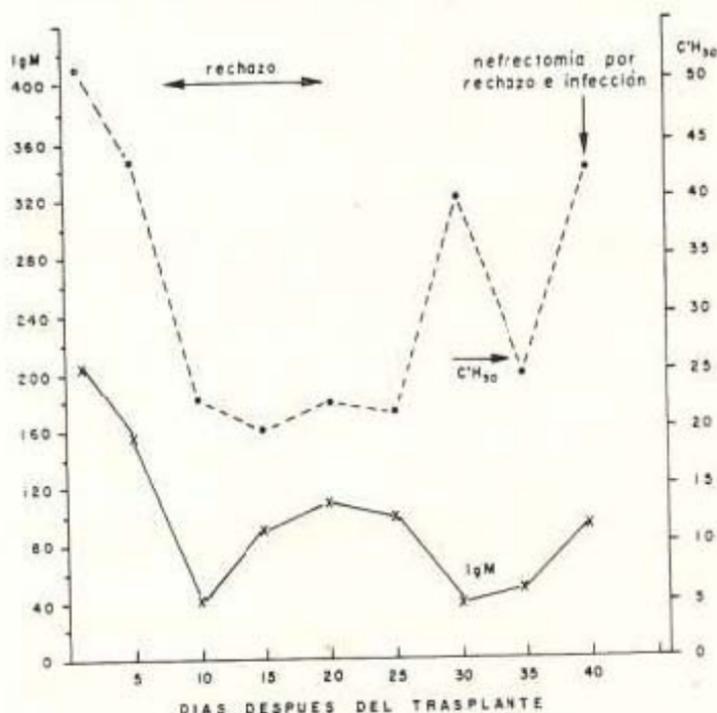


Fig. 2a. Niveles séricos de IgM y C'H<sub>50</sub> en el periodo post-trasplante de A. B. Tanto IgM como C'H<sub>50</sub> presentaron descensos significativos durante el proceso de rechazo, pero C'H<sub>50</sub> permaneció bajo durante varios días.

del rechazo; en 7 oportunidades los niveles retornaron a la normal cuando el cuadro era tratado debidamente con inmunosupresores y el cuadro clínico mejoraba. De los 10 episodios de rechazo, la IgM descendió moderadamente a valores por debajo de la normal en 8 oportunidades y en una oportunidad el descenso apareció antes de las manifestaciones clínicas.

Estudiando todos los resultados en conjunto podemos observar también que, en todos los pacientes, los valores de la IgM y del complemento en los primeros cuatro días post-trasplante se encontraban por encima de los valores normales.

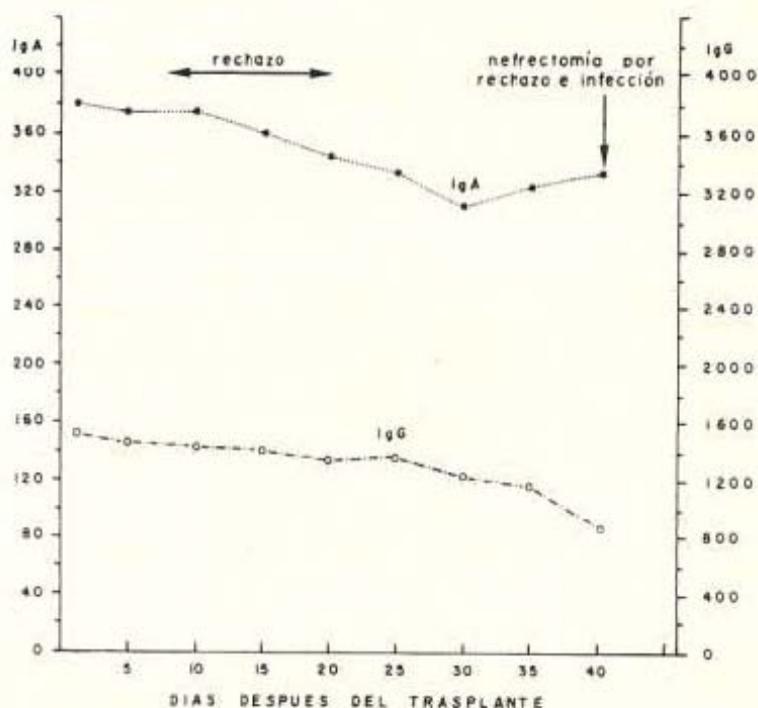


Fig. 3b. Paciente A.B. Se puede observar que no hubieron modificaciones significativas de la IgG e IgA, excepto la ligera disminución de la primera al final del período post-trasplante.

En todos los pacientes las modificaciones cuantitativas de la IgM y complemento ocurrieron en un período de días relativamente corto (2-4 días). Solamente se observaron modificaciones cuan-

tativas significativas de la IgA en dos oportunidades; en ambos casos hubo aumentos de la inmunoglobulina, pero sin una relación cronológica con el rechazo. Sólo se observaron modificaciones significativas de la IgG en otros dos casos; en uno de ellos hubo un descenso moderado de la inmunoglobulina alrededor del 40º día post-operatorio y en otro se observó lo contrario, es decir, una elevación alrededor del 200º día post-operatorio.

## DISCUSION

Los valores normales para las tres principales clases de inmunoglobulinas en los adultos varía de acuerdo con las poblaciones estudiadas. De acuerdo con Stiehm<sup>14</sup> los valores normales para la IgG son de  $1158 \pm 305$  mg%; para la IgA,  $200 \pm 61$  mg% y para la IgM,  $90 \pm 27$  mg%. En nuestra población estos valores son muy similares a excepción de la IgG que se presenta con valores un poco más altos ( $1647 \pm 240$

TABLA VII  
ESTUDIO INMUNOLÓGICO EN TRES PACIENTES CON AUTOPLANTE RENAL

| PACIENTE    | DÍAS POST-TRASPLANTE | INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS mg % |     |     | COMPLEMENTO SÉRICO U/ml. (C'190) |
|-------------|----------------------|-------------------------------|-----|-----|----------------------------------|
|             |                      | IgG                           | IgA | IgM |                                  |
| S. H. 24 D. | 6 (*)                | 1085                          | 250 | 95  | 6                                |
|             | 13 (a)               | 1080                          | 240 | 83  | 30                               |
| T. R.       | 2                    | 2180                          | 290 | 140 | 40                               |
|             | 4                    | 2160                          | 285 | 110 | 30                               |
|             | 8 (**)               | 2125                          | 280 | 105 | 25                               |
|             | 9                    | 1900                          | 280 | 80  | 30                               |
|             | 22 (***)             | 1820                          | 280 | 105 | 25                               |
| E. G.       | 31                   | 1550                          | 300 | 60  | 10                               |
|             | 24                   | 1780                          | 313 | 65  | 10                               |

(\*) Rigores y fiebre, sin otras manifestaciones clínicas ni de laboratorio que indicaran rechazo o infección.

(a) Fiebre clínica.

(\*\*) Aparecen manifestaciones clínicas y funcionales de rechazo.

(\*\*\*) Escala protéinúrica de crecimiento máximo y no reñones aislados en múltiples seriaciones. Infección urinaria persistente.

mg%) que representan probablemente el resultado de una incidencia mayor de parasitemias crónicas en la población general. Sin embargo, en nuestro estudio nos interesaba mucho más que

los valores anormales que se pudieran presentar, las variaciones cuantitativas de esos valores en el período post-trasplante y su relación con el fenómeno del rechazo. De acuerdo con AllanSmith et al.<sup>1</sup> quienes realizaron determinaciones repetidas de inmuno-

TABLA VIII

ANÁLISIS SÉRICOS DE IgG Y COMPLEMENTO APROXIMADO DURANTE Y DESPUÉS DE LA REACCIÓN DE RECHAZO EN PACIENTES CON ALLOGRAFÍAS DE RIÑÓN DE CADÁVER (\*)

| PACIENTE            | IgG (mg/l) |         |         | C <sup>3</sup> (U/ml.) |         |         |
|---------------------|------------|---------|---------|------------------------|---------|---------|
|                     | ANTES      | DURANTE | DESPUÉS | ANTES                  | DURANTE | DESPUÉS |
| R.C. (Ia. crisis)   | 140        | 45, 130 | 130     | 41                     | 17      | 39      |
| R.C. (Ia. crisis)   | 113        | 55      | 30      | 39                     | 31      | 42      |
| R.F.                | 172        | 48      | 124     | 47                     | 32, 25  | 39      |
| Z.N. (Ia. crisis)   | 165        | 100     | 81      | 38                     | 29      | 40      |
| Z.N. (Ia. crisis)   | 189        | 59      | 81      | 40                     | 32      | 38      |
| P.O.M. (Ia. crisis) | 100        | 65      | 65      | 46                     | 45      | 46      |
| P.O.M. (Ia. crisis) | 113        | 45      | 75      | 48                     | 32      | 38(4*)  |
| A.S.                | 159        | 43      | 57      | 47                     | 27      | 25(4)   |
| B.C.                | -          | 91      | 30      | -                      | 5       | 38(4*)  |
| Z.N.                | 110        | 63      | 120     | 38                     | 33      | 28(4)   |
| Z.N.                | -          | 55      | 81      | -                      | 33      | 38(4*)  |

(\*) El intervalo en los tres grupos de determinaciones para cada caso fue de 10 a 20 días aproximadamente.

(4\*) Tres días después de realizarse nefrectomía, a pesar de que el IgG y el complemento eran normales, el cuadro histológico era de rechazo y pielonefritis.

(\*) Se realizó nefrectomía. Cuadro histológico de rechazo y pielonefritis.

(4\*) Cada paciente solo presentó hipertensión y fiebre sin deterioro de la función renal.

(\*) Proteína hasta el último examen realizado. Valores urinario y creatinina sérica normales.

(4\*) El diagnóstico de rechazo fue difícil de comprobar histológicamente debido a una infección tubular aguda de la cual no se recuperó completamente.

globulinas en 15 individuos en un período de 6 meses, los valores individuales promedio no varaban más de un  $\pm 15\%$  para la IgG, y la variación para la IgA e IgM era de  $\pm 12\%$ .

Sabemos que el complemento sérico es necesario para ciertos fenómenos citotóxicos tales como la hemólisis inmune<sup>10</sup>, la reacción bacteriética del suero<sup>11</sup>, o la lisis de ciertas células tumorales<sup>12</sup>. También juega papel importante en las reacciones de tipo Arthus las cuales dependen de la presencia de agregados de antígenos-anticuerpos que fijan complemento y producen un acúmulo de leucocitos polinucleares, plaquetas y fibrina dentro de la luz de los vasos capilares<sup>3</sup>.

Todavía no está muy claro si el complemento entra a jugar un papel fundamental en el rechazo del injerto, pero podría actuar como un coadyuvante de los anticuerpos humorales o en asociación con algún mecanismo celular específico o ambos<sup>3</sup>.

Los cambios que nosotros observamos en nuestro estudio, en relación con el complemento, pueden representar una participación directa del complemento en el rechazo sufrido en estos pacientes.

En el estudio realizado por Austen et al.<sup>7</sup> se pone de manifiesto que la determinación de segundo componente del complemento es un método mucho más sensible y Guinay et al. mencionan el hecho de que, en su parecer, el descenso del complemento total durante la fase de rechazo es moderado (sólo de un 30%).<sup>8</sup>

En nuestro estudio el descenso del complemento fue de un 20-25%, en 7 de los 9 valores bajos obtenidos durante el rechazo y en dos oportunidades el descenso fue de 75-80%.

La técnica de Kabat y Mayer<sup>10</sup> para determinar el complemento sérico total es laboriosa y consume tiempo, pero en manos de personal bien entrenado y cuidadoso el hallazgo de dichos descensos, aun cuando ellos sean moderados, puede ser de gran valor diagnóstico. Quizás el problema podría obviarse mediante la determinación del tercer componente del complemento, utilizando el método de inmunodifusión radial, para el cual se pueden obtener reactivos suministrados comercialmente. (Hyland Laboratories, Los Angeles, California, U.S.A.). La técnica en sí es sencilla y fácil de realizar, pero económicamente muy costosa.

En cuanto a las modificaciones observadas en la fracción M de las inmunoglobulinas, no podemos en este momento darle una interpretación adecuada y es evidente que este fenómeno necesita ser investigado en un número mayor de casos. Por otra parte, creemos que confirmamos los hallazgos obtenidos por Zuhke et al.<sup>11</sup> en estudio similar, donde observaron un descenso de la IgM durante el rechazo, en trece pacientes. Por el contrario no pudimos confirmar el hecho reportado por ellos de que las dos terceras partes de sus pacientes presentaron un aumento progresivo de la IgM (a excepción hecha durante los períodos de rechazo), durante el período post-trasplante.

Sería muy prematuro y aventurado sugerir que los anticuerpos IgM fueran los causantes de la reacción de rechazo cuando sabemos muy bien que la invasión del injerto por células linfó-

deas es un factor importante en la mayoría de los rechazos de injerto. Por otra parte, sería interesante poder averiguar si simultáneamente con el descenso de la IgM en el suero se puede detectar IgM localizada o depositada en los vasos del injerto renal aunque todavía quedaría por determinar si el hallazgo es un hecho causal o secundario al fenómeno de rechazo.

Apartándonos de las consideraciones patogénicas sobre los hallazgos mencionados, creemos que la determinación del nivel de la IgM puede ser de gran ayuda en la detección del rechazo del trasplante renal. Sin embargo, al igual que la determinación del complemento, el método cuantitativo tiene sus desventajas desde el punto de vista de la técnica misma; aunque es algo más fácil de realizar que la del complemento, consume mucho tiempo al hacer varias determinaciones simultáneas y requiere un cuidado extremo por parte de la persona que lo realiza. Por otra parte, si se hace la determinación de una muestra de suero en una sola placa de agar (lo cual sería necesario si se desean obtener los resultados al día siguiente) el método resulta a la larga sumamente costoso.

## RESUMEN

Se realizaron determinaciones de los valores séricos de las tres clases de inmunoglobulinas, G, M y A y del complemento sérico total, en 8 casos de trasplantes renales durante el período post-trasplante. Se observaron descensos significativos en la fracción M de las inmunoglobulinas y el complemento sérico durante la fase de rechazo, retornando los mismos a valores normales cuando había mejoría clínica del cuadro. Se hacen consideraciones sobre la patogenia de los hallazgos así como también se discuten las ventajas y desventajas de los métodos utilizados.

## SUMMARY

Determinations of the serum values for the three classes of immunoglobulins and serum complement were done in 8 cases of renal homografts during the post-transplantation period.

Significant falls were observed to occur in the IgM fraction and serum complement during the rejection period; these serum fractions returned to normal when clinically there was an improvement of the picture. Pathogenic considerations of the findings were made and the advantages and disadvantages of the methods used were discussed.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 — ALLANSMITH, M.; WYMER, B.; PRIETO, G. "Repeated immunoglobulin determinations in 15 individuals over a 3-month period". The American Academy of Allergy, 22nd Annual Meeting, New York, Feb. 1956.
- 2 — ARENAS, T.; GALLANGO, M. L. "Niveles normales de inmunoglobulinas en el suero". Acta Científica Venezolana, Supl. 2: 3-7, 1957.
- 3 — AUSTEN, F. K.; RUSSELL, P. S. "Detection of renal allograft rejection in man by demonstration of a reduction in the serum concentrations of the second component of complement". Ann. N. Y. Acad. Sci. 129: 357, 1966.
- 4 — CARPENTER, C. B.; GILL, T. J. III; MERRIL, J.P.; DAMMEN, G. J. "Alteration in human beta-1C-globulin (C3) in renal transplantation". Amer. J. Med. 165: 786, 1967.
- 5 — DIXON, F. J. "Tissue injury produced by antigen-antibody complexes". Mechanism of cell and tissue damage produced by immune reactions. IInd International Symposium on Immunopathology, Grabar, P.; Miescher, P. (eds). Grune & Stratton, Inc. New York, 1962.
- 6 — FAERY, J. L.; MACKELVEY, E. H. "Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates". J. Immunol. 94: 84, 1965.
- 7 — GEWURTZ, H.; CLARK, D. S.; FINSTAD, J. "Role of the complement system in graft rejections in experimental animals and man". Ann. N. Y. Acad. Sci. 129: 673, 1966.
- 8 — GUINEY, E. J.; AUSTEN, F. K.; RUSSELL, P. S. "Measurement of serum complement during homograft rejection in man and rat". Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115: 1115, 1964.
- 9 — HASKOVA, V.; MALEK, P.; KRAKORA, P.; KORCAVOKA, L.; PAVLIK, P.; HINZOVA, E. "Problems of immunological detection of the onset of allograft rejection". Advances in transplantation, pag. 733. The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1968.
- 10 — KABAT, E.; MAYER, M. "Experimental Immunochemistry". Second edition, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1967.

- 11 — LEPOW, I. H. "Serum complement and properdin". Immunological Diseases. Samter, M.; Alexander, H. L. Little, Brown and Company, Boston, 1962.
  - 12 — MANCINI, G.; CARONARA, A. G.; JEREMANS, J. F. "Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion". Immunochimistry, 2: 235, 1965.
  - 13 — MULLER-EBERHAR, H. J. "The role of antibody, complement and other humoral factors in host resistance to infections". Bacterial and mycotic infections of man. Dubos, R. J.; Hirsch, J. G. Fourth Edition, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1965.
  - 14 — STIEHM, E. R.; FUNDEMBERG, H. "Serum levels of immunoglobulins in health and disease: a survey". Pediatrics, 37: 715, 1966.
  - 15 — ZUHLKE, V.; DEODHAR, S. D.; NAKAMOTO, S.; KOLFF, W. "Serum immunoglobulin levels following human renal allotransplantation; a preliminary report". Transplantation, 8: 125, 1967.
- 

"La filosofía de la ciencia que no es enseñada por científicos a estudiantes que poseen una formación científica discreta, tiene mucho de farsa".

Maria Burgo

"La Ciencia, Su método y su Filosofía".

"Lo que se acepta sólo por gusto, o por autoridad, o por parecer evidente (habitual), o por conveniencia, no es sino creencia u opinión, pero no es conocimiento científico... En cambio, aquella que caracteriza al conocimiento científico es su verificabilidad: siempre es susceptible de ser verificado (confirmado o disconfirmado)".

Maria Eugenia

*"La Ciencia: Su método y su Filosofía"*.