

**Rechazo agudo. Estudio de un quinquenio**

Acute renal graft rejection. A five years study

Dra. Niria Herrera Cruz; Dra. María Mercedes Pérez Escobar; Dra. María Antonia Guerrero Rodríguez

Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

**RESUMEN**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal y comportamiento del rechazo agudo en 69 pacientes trasplantados con injerto renal funcional, en el servicio de Nefrología en el Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech, se practicaron 84 biopsias renales entre el 1<sup>o</sup> de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2002. Las biopsias renales se describieron histológicamente mediante la calificación de BANFF (1993-1995). La incidencia del rechazo es de 66,7 %. Los principales diagnósticos histológicos que acompañaron al rechazo agudo fueron la necrosis tubular aguda en el primer mes y la nefropatía crónica del injerto después de los seis meses del postrasplante. La variedad histológica más frecuente fue el rechazo agudo grado I (ligero) y la mayor severidad histológica se acompañó de una menor recuperación de la función renal.

**DeCS:** RECHAZO DE INJERTO; TRASPLANTE DE RIÑÓN; BIOPSIA; TESTS DE FUNCIÓN RENAL; EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA; ESTUDIOS TRANSVERSALES

## ABSTRACT

An observational, descriptive cross-sectional study of frequency of acute rejection in a 69 patients transplanted with functioning renal graft was conducted at the Nephrology Service of the "Manuel Ascunce Domenech" General Hospital, 84 renal biopsies were described histologically through the BANFF Guidelines (1993-995). The incidence of rejection was 66,7 %.The main histologic diagnosis that accompanied acute rejection were acute tubular necrosis in the first month, and chronic neuropathy of graft six month after transplantation. The most frequent variety was degree 1 acute rejection (light rejection) and the highest histologic severity was accompanied by a lesser recovery of the renal function.

**DeCS:** GRAFT REJECTION; KIDNEY TRANSPLANTATION; BIOPSY; KIDNEY FUNCTION TESTS; EPIDEMIOLOGY DESCRIPTIVE; CROSS-SECTIONAL STUDIES

## INTRODUCCIÓN

El alotrasplante renal puede originar un rechazo inmunológico no solo dependiente de los factores del huésped, sino también de otros elementos. Estos incluyen el sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) del donante y del receptor, predisposición a antígenos del donante y el estado de responder del receptor.<sup>1</sup>

A causa del gran polimorfismo del MHC, en la práctica clínica, la probabilidad de que exista una total identidad entre los antígenos del donante y el receptor es muy reducida. La disparidad antigénica conduce a la respuesta inmune del receptor frente al aloinjerto, conocido como reacción de rechazo al aloinjerto.<sup>2</sup> La reacción de rechazo es iniciada por interacción entre las moléculas de clase II MHC en las células del donante y los linfocitos TCD4 positivos del receptor.<sup>3</sup> Se sabe que esta inducción resulta estimulada por las citoquinas, tales como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral (TNF) producido localmente por activación de los linfocitos T Helper .<sup>4</sup> Los episodios tempranos de rechazo agudo (los que ocurren dentro de los 60 días posteriores al trasplante renal) tienen mayor efecto sobre la supervivencia del injerto, la cual disminuye al año en un 18 y 27 % en receptores donante vivo y cadavérico, respectivamente. Algunos de estos riñones no recuperan la función, aún con terapias

antirrechazo máxima. Los riñones que recuperan la función todavía tienen un 10 % de disminución de la supervivencia en un año cuando son comparados con riñones libres de rechazo. Los episodios de rechazo agudo también tienen un impacto negativo en la supervivencia del injerto a largo plazo, siendo el mayor predictor para la ocurrencia de un rechazo crónico, el cual es responsable de la mayor pérdida de injertos después del primer año postrasplante.<sup>5</sup>

Los signos clínicos asociados incluyen la disminución del volumen urinario y el incremento de la presión sanguínea. La fiebre, el dolor, la sensibilidad e inflamación del riñón trasplantado son infrecuentes en la era de la ciclosporina (CSA). La mayoría de los episodios de rechazo agudo ocurren dentro de los seis primeros meses que le siguen al trasplante renal y con frecuencia algunos episodios ocurren temprano después de la cirugía. Para ayudar a detectar algunos eventos se considera esencial la monitorización de la concentración sérica de creatinina de forma periódica.<sup>6</sup>

La distinción histológica entre el rechazo agudo vascular (o humoral) y rechazo agudo celular severo puede ser difícil en ocasiones. Si tenemos en cuenta que el rechazo humoral es mediado por anticuerpos que pueden activar la vía clásica del complemento, la presencia o ausencia de fragmentos del complemento puede ayudar a distinguir entre ambos procesos.<sup>7</sup>

Los resultados del trasplante renal han mejorado de forma continua, gracias al conocimiento de los factores involucrados con la reacción de rechazo, al uso apropiado de los diferentes inmunosupresores para su prevención y tratamiento, al diseño de estrategias para la profilaxis y tratamiento de las infecciones y a los avances experimentados en la cirugía y en las técnicas de selección, conservación y preservación de órganos. Por tanto el éxito del trasplante renal no puede ser atribuido a un solo factor, a él contribuyen la cirugía, la clínica y otros elementos, entre ellos uno de primordial importancia: la inmunología.<sup>8</sup>

Esta investigación se realizó con el objetivo de describir el comportamiento del rechazo agudo en el aloinjerto renal, en el servicio de Nefrología del Hospital Docente Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech.

## MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal para describir el comportamiento del rechazo agudo en el aloinjerto renal en pacientes trasplantados en el servicio de Nefrología del Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Asuncion Domenech de Camagüey entre el 1<sup>ro</sup> de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2002.

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes receptores de trasplante renal funcional que fueron biopsiados en el quinquenio de estudio, fueron excluidos 11 pacientes en los que la biopsia renal se consideró no útil por no cumplir con los requisitos según los criterios internacionales de estandarización para el diagnóstico histopatológico en el injerto renal establecido en la clasificación de BANFF (1993-1995).

Constituyeron la fuente de información de la investigación el expediente clínico del paciente, la pancarta de trasplante, los registros de resultados de biopsias renales del departamento de Anatomía Patológica, la base de datos de trasplante y el espécimen histopatológico de cada individuo biopsiado. A estos pacientes se les aplicó una encuesta según los objetivos propuestos.

La información y los datos se procesaron a través de encuestas codificadas manualmente y microcomputadora IBM compatible. Se aplicó paquete de programa estadístico Microstat y las técnicas de análisis estadísticos fueron distribución de frecuencias absolutas y relativas. Se consideró como respuesta al tratamiento la metilprednisolona, pues se aplicó en todos los pacientes, los cuales experimentaron la recuperación parcial o total de la función renal después de ser tratados con este fármaco. Las biopsias renales fueron descritas según clasificación de Banff (1993-1995).

## RESULTADOS

Según las características generales de la población de estudio, se observó que la media de edad predominante fue de 41,5 años, donde prevaleció el sexo masculino con 43 pacientes (62,3 %) y raza blanca en 47 pacientes (68,1 %). Las principales causas de IRC-T resultaron las glomerulopatías primarias en 31 pacientes (44,9 %), le siguieron en orden de frecuencia la nefroangioesclerosis, las de causa no precisada y la enfermedad renal poliquística con 12 (17,4 %), 12 (17,4 %) y 7 (10,1 %) enfermos, respectivamente. El tiempo promedio de trasplante fue de 3,9 meses al momento de la biopsia, el número promedio de rechazos por pacientes fue de 1,3. Se apreció que de los 46 pacientes con rechazo agudo 33 (71,7 %) presentaron un solo evento clínico patológico del mismo, mientras que 11 (24 %) y 2 (4,3 %) presentaron dos y tres episodios respectivamente, lo que hace un total de 61 episodios de rechazo agudo en los 46 pacientes afectados por el mismo. La media de creatinina sérica estuvo en el orden de los 369  $\mu\text{mol/L}$  (Tabla 1).

**Tabla 1. Comportamiento del rechazo agudo en el aloinjerto renal**

	No.	%
Edad media en años	41,5	12,5
<b>Sexo</b>		
Masculino	43	62,3
Femenino	26	37,7
<b>Color de la piel</b>		
Blancos	47	68,1
Negros	17	24,6
Mestizos	5	7,3
<b>Causas de IRC</b>		
Glomerulopatía primaria	31	44,9
Nefroangiosclerosis	12	17,4
No precisada	12	17,4
Enfermedad poliquística	7	10,1
Neuropatía diabética	2	2,9
Neuropatía familiar	2	2,9
Nefritis intersticial	2	2,9
Otras causas	1	1,5
Tiempo de trasplante (meses)	3,9	1,8
Número de rechazos n=46	1,3	1,9
1 episodio de rechazo	33	71,7
2 episodio de rechazo	11	24,0
3 episodio de rechazo	2	4,3
Creatinina inicial media mcmol/L	369	260

**Fuente: Encuestas.**

Media.

Desviación estándar.

Con respecto al comportamiento del rechazo agudo como diagnóstico único o asociado a otros diagnósticos y su relación con el tiempo de evolución del trasplante, se observó que el mayor 17 pacientes (36,9 %) presentaron el episodio de rechazo antes del mes del postrasplante y en diez de ellos el rechazo se presentó solo; mientras que en los siete restantes se acompañaron de necrosis tubular aguda en la biopsia. En el

período de uno a cinco meses de rechazo 14 pacientes (30,4 %) no se asociaron a otra patología, mientras que después de los seis meses cinco pacientes (11,0 %) se asociaron fundamentalmente a la nefropatía crónica del injerto. Se asoció al rechazo agudo también la toxicidad por ciclosporina, la cual se presentó en dos enfermos (4,3 %) en el período de seis a dos meses. En el período de más de 12 meses la nefropatía crónica del injerto se reflejó en tres pacientes (6,5 %), 46 pacientes presentaron rechazo agudo, la entidad histopatológica única se presentó en 27 enfermos, mientras que en 19 pacientes el diagnóstico histopatológico de rechazo agudo se acompañó de otro diagnóstico (Tabla 2).

**Tabla 2. Rechazo agudo según tiempo de aparición en trasplante.**

Diagnóstico histopatológico	< 1 mes		1-5 meses		6-12 meses		>12 meses		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Rechazo agudo + nefropatía crónica del injerto	-	-	1	2,2	5	11,0	3	6,5	9	19,6
Rechazo agudo + necrosis tubular aguda	7	15,2	1	2,2	-	-	-	-	8	17,4
Rechazo agudo + toxicidad por ciclosporina	-	-	-	-	2	4,3	-	-	2	4,3
Rechazo agudo.	10	21,7	14	30,4	2	4,3	1	2,2	27	58,6
Total	17	36,9	16	34,8	9	19,6	4	8,7	46	100

**Fuente: Encuestas**

Con relación a la distribución de los pacientes con rechazo agudo según la clasificación de BANFF (1993-1995) y su relación con el tiempo de aparición en el postrasplante, se observó que el mayor número de eventos de rechazo agudo se presentó en el período de uno a cinco meses con 24 episodios (39,3 %).

En el transcurso del primer mes se detectaron 17 eventos (27,9 %) mientras que 11 (18,0 %) y nueve (14,8 %) se presentaron después de los 12 y entre los 6-12 meses, respectivamente. El rechazo agudo grado I predominó en pacientes con menos de un mes de ser transplantados (nueve episodios para un 14,8 %), se presentó una distribución relativamente equitativa en el resto de los períodos de tiempo que se analizaron, 16 eventos (26,3 %) fueron clasificados como grado II A, su aparición predominó en el período de 6-12 meses con cinco pacientes para un 8,2 % del total de rechazos. El rechazo Grado IIB se detectó en los especímenes histológicos y tuvo su mayor expresión en el período de uno a cinco meses (6 para un 9,8 %). La totalidad de las biopsias clasificadas como rechazo agudo grado III se practicaron en el período de uno a cinco meses. El rechazo hiperagudo se presentó en dos pacientes (3,3 %) (Tabla 3).

**Tabla 3. Variedad histológica y tiempo de aparición en el trasplante**

Diagnóstico histopatológico de rechazo agudo	< 1 mes		1-5 meses		6-12 meses		>12 meses		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Rechazo hiperagudo	2	3,3	-	-	-	-	-	-	2	3,3
Rechazo agudo Grado I	9	14,8	6	9,8	4	6,6	6	9,8	25	41
Rechazo agudo Grado II A	3	4,9	4	6,6	5	8,2	4	6,6	16	26,3
Rechazo agudo Grado II B	3	4,9	6	9,8	-	-	1	1,6	10	16,3
Rechazo agudo Grado III	-	-	8	13,1	-	-	-	-	8	13,1
Total	17	27,9	24	39,3	9	14,8	11	18,0	61	100

**Fuente: Encuestas**

Con respecto a la variedad histológica de rechazo agudo y su relación con el grado de recuperación de la función renal, se apreció que 40 episodios de rechazo agudo (65,6 %) respondieron al tratamiento con metilprednisolona y evolucionaron favorablemente, lo cual produjo la recuperación total de la función renal en los



pacientes que lo presentaron. De ellos 24 (60 %) correspondieron a un rechazo agudo grado I, 11 (27,5 %) al grado II A, 3 (7,5 %) al grado II B y solo 2 (5 %) se presentaron como grado III. La recuperación parcial de la función del injerto estuvo presente en nueve eventos de rechazo agudo (14,7 % del total de ellos). En este grupo 4 eventos (44,4 %) correspondieron a un rechazo agudo grado IIB, 3 (33,4 %) al grado II A, mientras que el 11,1 % del total de eventos que se recuperaron parcialmente correspondieron a rechazos grado I y III, respectivamente. 12 eventos de rechazo agudo (20 % del total de ellos) no respondieron al tratamiento metilprednisolona, lo que condujo a la pérdida de la función., cinco de ellos (41,6 %) correspondieron a rechazo agudo grado III, tres (25 %) a un grado II B, dos (16,7%) a un grado II A, e igual cantidad se representó por el rechazo hiperagudo (Tabla 4).

**Tabla 4. Variedad histológica y recuperación de la función renal**

Diagnóstico histopatológico de Rechazo agudo	Recuperación Total		Recuperación parcial		Pérdida de la función	
	No.	%	No.	%	No.	%
	Rechazo hiperagudo	-	-	-	-	2
Rechazo agudo Grado I	24	60	1	11,1	-	-
Rechazo agudo Grado II A	11	27,5	3	33,4	2	16,7
Rechazo agudo Grado II B	3	7,5	4	44,4	3	25
Rechazo agudo Grado III	2	5,0	1	11,1	5	41,6
Total n= 61	40	65,6	9	14,7	12	20,0

**Fuente: Encuestas.**

La evolución futura de la función renal en los pacientes con rechazo agudo valorando a los tres meses después del tratamiento con metilprednisolona fue favorable, 39 pacientes con diagnóstico clínico confirmado y 24 (61,5 %) experimentaron una recuperación completa, nueve pacientes (23,1 %) perdieron función renal y 6 (15,4 %)

se recuperaron parcialmente. De los siete enfermos en los que se infradiagnosticó el rechazo 3 (42,8 %) perdieron la función del injerto, igual número experimentó una recuperación parcial a los tres meses, mientras que solo uno (14,4 %) se recuperó totalmente.

Así mismo de los 46 pacientes histológicamente confirmados 25 (54,3 %) tuvieron recuperación completa, 12 (26,1%) perdieron la función, mientras que nueve (19,6 %) experimentaron recuperación parcial de la función renal (Tabla 5).

**Tabla 5. Rechazo agudo y evolución futura de la función renal**

Diagnóstico	Recuperación de la función renal a los tres meses					
	Recuperación total		Recuperación parcial		Pérdida de la función	
	No	%	No	%	No	%
Clínico confirmado n= 39	24	61,5	6	15,4	9	23,1
Clínico infraestimado n= 7	1	14,4	3	42,8	3	42,8
Histopatológico	25	54,3	9	19,6	12	26,1

**Fuente: Encuestas**

## DISCUSIÓN

La mayoría de los autores plantean que existe una mayor incidencia de IRC en pacientes del sexo masculino y raza blanca,<sup>9</sup> resultados similares a los nuestros. La principal causa de IRC fueron las glomerulopatías primarias, lo que no coincide con los reportes actuales, estos describen a la nefropatía diabética como primera causa de IRC.<sup>10</sup> En nuestra investigación la nefropatía diabética ocupó el quinto lugar, esto se debe a que mucho de los pacientes diabéticos no son trasplantados por diferentes causas. La elevada incidencia de rechazo en nuestro trabajo puede explicarse por los

siguientes factores: La totalidad de pacientes recibió triple terapia inmunosupresora (azatioprina, prednisona, ciclosporina) y no se usó ningún otro esquema inmunosupresor. Reportes actuales refieren que la incidencia de rechazo agudo y el tiempo en que este ocurre varían con el esquema inmunosupresor empleado y que el uso de inmunosupresores más potentes disminuye la incidencia de rechazo agudo.<sup>11</sup>

La NTA posisquémica es la causa más frecuente de fracaso renal agudo del injerto en el postrasplante inmediato y la incidencia de esta complicación se incrementa con el tiempo de isquemia fría mayor de 24 horas, ciertos tipos de soluciones de preservación, la terapia con ciclosporina (especialmente cuando la dosis está por encima de 10 mg/kg/día), el tiempo de diálisis y la ultrafiltración realizada previamente al trasplante renal entre otros factores.<sup>12</sup> Esto explica el por qué la NTA acompañó a la biopsia en un número considerable de rechazo en el primer mes del postrasplante. La NTA representa la causa más frecuente de insuficiencia renal en el período del postrasplante inmediato y la mayor frecuencia de rechazo agudo también ocurre en el primer mes del postrasplante. El rechazo agudo en pacientes con NTA es difícil de diagnosticar clínicamente.<sup>13</sup>

La nefropatía crónica del trasplante es la causa principal de la mayor pérdida de la función renal del injerto después del primer año del trasplante<sup>5</sup> y está perfectamente descrita la presentación simultánea de rechazo agudo y crónico en un mismo paciente.<sup>14</sup>

La presencia de rechazo agudo en el injerto renal debe ser sospechado en cada paciente trasplantado con un incremento de la cifra de creatinina sérica,<sup>15</sup> lo que obliga a realizar diagnóstico diferencial con la NTA isquémica, nefrotoxicidad por ciclosporina, obstrucción del tracto urinario, trombosis arterial y venosa, nefritis intersticial por drogas o por infección entre otras.<sup>16</sup> La literatura de estudio plantea que la toxicidad por ciclosporina puede aparecer en cualquier momento del postrasplante,<sup>17</sup> lo que coincide con nuestro estudio pues esta se presentó en los pacientes después de los seis meses.

Esta enfermedad pudo tener limitaciones diagnósticas en el postrasplante inmediato por la no disponibilidad de reactivo para determinar ciclosporinemia. En nuestra casuística un número considerable de biopsias renales se realizaron en el postrasplante inmediato, el tiempo que predominó fue de 3,9 meses, lo que explica que 19 pacientes presentaron otro diagnóstico acompañando al rechazo agudo en la biopsia. La

literatura internacional reporta entre un 10-25 % de incidencia de rechazo agudo en la mayoría de las series,<sup>18</sup> lo que coincide con nuestro trabajo.

Predominó la forma de rechazo agudo ligera grado I en el primer mes postrasplante, lo que difiere de otros autores al encontrar un predominio de las formas moderadas y severas de rechazo agudo en el primero y segundo mes del postrasplante.<sup>19</sup> También en este grado se apreció una mejor respuesta al tratamiento con metilprednisolona, evolucionando favorablemente con recuperación total de la función renal en los pacientes que lo presentaron.

Estos hallazgos se expusieron por otros investigadores que describen que el incremento de la severidad histológica se asocia a una mayor probabilidad de no respuesta al tratamiento y a una disminución en la supervivencia del injerto.<sup>20</sup> La mayoría de los pacientes que tuvieron pérdida total de la función renal correspondían a las categorías diagnósticas compatibles con los grados más severos de rechazo agudo según la clasificación de BANFF. El 54,3 % de los enfermos experimentaron recuperación total, y el 21,6 % pérdida total de la función renal, cifras que se aproximan a los reportes internacionales, los cuales plantean la existencia de una tasa de reversión de un 60-70 % para primeros episodios de rechazo agudo tratados con metilprednisolona.<sup>21</sup> Nuestros pacientes pudieron estar influenciados por el diagnóstico y tratamiento tardío de los pacientes en que clínicamente no se sospechó el rechazo agudo y la presencia de pacientes con más de un episodio de rechazo agudo. El mayor número de pacientes con sospecha clínica confirmada y tratados oportunamente con metilprednisolona presentaron recuperación total de la función renal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cecka J M. The UNOS scientific Renal Transplant Registry. In: Cecka JM, Teraski PI, eds. Clinical transplant 1999. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 2002.
2. Carpenter CB. Improving the success of organ transplantation. N Engl J Med. 2000; 342: 647.
3. Salmela K, Wramner L, Ekberg HA. A randomized multicenter trial of anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomad) for the prevention of acute rejection and delayed onset of the graft function in cadaveric renal transplantation. Transplantation. 1999; 67:729.

4. Burlinghan WI, Donel PT, Jacobson LM. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and Tumor Growth Factor  $\beta$  genotype. Partial association with intragraft gene expression en two cases of lonterm peripheral tolerance to a kidney transplant. *Transplantation*. 2000; 69: 1527.
5. Humor A, Payne WD, Sutherland DE, Matos AI. Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in Kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2000; 69:2357.
6. Kasiste BL, Vazquez MA, Harmon WE. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(Suppl. 15): S1.
7. Maviyyedi S, Crespo M, Collins AB. Acute humoral rejection in Kidney transplantation II. Morphology, inmunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc. Nephrol*. 2002; 13:779.
8. Rodríguez Ocampo D, Mora Palma F, Mata Jiménez L. Manejo médico del trasplante renal en el hospital, *Rev. Med. Costa Rica Centroam*. 2002; 69(561): 143-152.
9. Hariharan S Jonson CP, Brusnahan BA. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, *N Engl Med*. 2000; 342: 605.
10. Pereira BI. Optization of pre-ESRD care: the Key to improved dialysis outcomes *Kidney Int*. 2000; 57: 351.
11. Hansberg M, Barenbrock M, Kosch M, Kisters K, Salvelad B, Rahn K. Hypertension after kidney transplantation. *Rev. Bras. Hypertens*. 2002; 9(2): 123-25.
12. Sayegh MH, Brennan DC. Diferencial diagnosis of renal allograft dysfunction. *Nephro Dial Transplant*. 2002;45:756-9.
13. Ramirez JA, Ettenger RB, Fine RN. Trasplante Renal Pediátrico. En: Llash F, Valderrábano F. *Insuficiencia renal crónica. Diálisis y trasplante renal*. Madrid: Editorial Normam; 1990. p. 1003.
14. Clérico M, Vela E, Bosch A. Evolución del trasplante renal en Cataluña. Período 1984-1997. *Nefrología*. 2000; 20 (5): 55-6.
15. Nishikido M Kiyohara T, Koya S. OK 432-inducid killer cell activity: potential method for monitoring immunological complication after renal transplantation. *Nephro Dial Transplant*. 2001; 16: 2067-71.
16. Donovitch GM, Wast CC. Diagnosis and therapy of graft dysfunction. In: Owen WF, Pereira BJ, Sayegh MH, eds. *Dialysis and transplantation*. Philadelphia WB. Saunders 2000; 31: 568.
17. Shah MB, Martin JE, Schroeder TJ. The evaluation of the safety and tolerability of two formulation of cyclosporine: Neoral and Sandimune. *Transplantation*. 1999;67: 1411.

18. Sayegh MH, Vella IP. Acute renal allograft rejection. Diagnosis Up to Date, Vers 11.1. 2002.
19. AI-Awwa IA, Harriharans S. First RM. Importance of allograft biopsy in renal transplant recipients: Correlation between clinical and histological diagnosis. Am I Kidney. 1998; 31:51.
20. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR. Correlation between Banff classification, acute renal rejection scores and reversal of rejection. Kidney Int. 1996; 49: 481.
21. Shinn C, Malhotra D, Chan L. Time course of response to pulse methylprednisolone therapy in renal transplants recipients with acute allograft rejection. Am I Kidney. 1999; 34: 304.

Recibido: 16 de septiembre de 2005.

Aprobado: 9 de mayo de 2005.

*Dr. Leonel García Galma.* Especialista de I Grado en Nefrología. Hospital Provincial  
Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech.