

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Factores que afectan al rechazo agudo corticorresistente en el
trasplante hepático**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Julio Bercedo Martínez

Directores

Enrique Moreno González
C. Jiménez Moreno

Madrid, 2002

ISBN: 978-84-669-0006-5

© Julio Bercedo Martínez, 1993

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**FACTORES QUE AFECTAN AL
RECHAZO AGUDO CORTICORRESISTENTE
EN EL TRASPLANTE HEPATICO**

JULIO BERCEDO MARTINEZ

MADRID, 1993

AUTOR: Julio Bercedo Martinez

TITULO:

**FACTORES QUE AFECTAN AL
RECHAZO AGUDO CORTICORRESISTENTE
EN EL TRASPLANTE HEPATICO**

DIRECTORES:

Prof. E. Moreno Gonzalez.

Dr. C. Jimenez Romero.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

1993

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

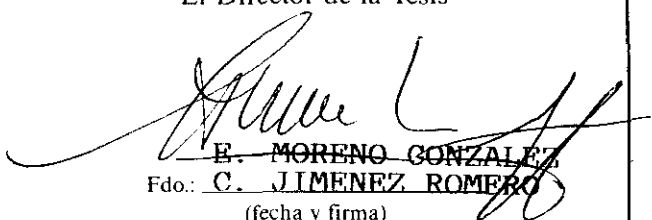
La Tesis Doctoral titulada "Factores que afectan al rechazo agudo corticorresistente en el trasplante hepático" ha sido realizada bajo nuestra dirección y consideramos que es apta para ser presentada ante el tribunal calificador.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

21 de Abril de 1993
El Director de la Tesis

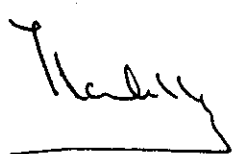

E. MORENO GONZALEZ
Fdo.: C. JIMENEZ ROMERO
(fecha y firma)
D.N.I.: 359.490-T
4.537.200-J

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "Factores que afectan al rechazo agudo corticorresistente en el trasplante hepático", realizada por D. Julio Bercedo Martínez, ha sido considerada por el Consejo del Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión
Consejo Departamento
21 de abril de 1993

El Director del Departamento


Fdo.: Prof. J. L. Balibrea
(fecha y firma)
7 de mayo de 1993

INDICE

INDICE

	<u>Pág.</u>
INDICE.....	I
AGRADECIMIENTOS.....	XI
ABREVIATURAS.....	XV
PROLOGO.....	XXIII
1.INTRODUCCION.....	1
1.1 INMUNIDAD.....	3
1.1.1. INMUNIDAD GENERAL.....	3
1.1.1.1. TIPOS DE RESPUESTA INMUNE.....	4
1.1.1.1.1. HUMORAL.....	4
1.1.1.1.2. CELULAR.....	4
1.1.1.2. FASES DE LA RESPUESTA INMUNE.....	5
1.1.1.2.1. PRIMERA FASE. RECONOCIMIENTO DEL AG.....	5
1.1.1.2.2. SEGUNDA FASE. ACTIVACION Y REGULACION.....	7
1.1.1.2.3. TERCERA FASE. EFECTORA.....	10
1.1.1.3. ORGANOS Y CELULAS DEL SISTEMA INMUNE.....	11
1.1.1.3.1. ORGANIZACION DEL SISTEMA INMUNE.....	11
1.1.1.3.2. DISTRIBUCION DE LAS POBLACIONES DE LINFOCITOS.....	13
1.1.1.3.3. CELULAS DEL SISTEMA INMUNE.....	13
1.1.1.3.3.1. LINFOCITOS T.....	14
1.1.1.3.3.2. LINFOCITOS B.....	21
1.1.1.3.3.3. LINFOCITOS NO-B NO-T.....	24
1.1.1.3.3.4. CELULAS DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO.....	26
1.1.1.4. INTERACCIONES CELULARES DE LA RESPUESTA INMUNE.....	28
1.1.1.4.1. PRESENTACION DEL ANTIGENO.....	29
1.1.1.4.2. MOLECULAS DE ADHESION.....	30
1.1.1.4.3. REGULACION POR LINFOCITOS T.....	33

1.1.1.4.4. COOPERACION T-B.....	35
1.1.1.4.5. MEDIADORES SOLUBLES: INTERLEUCINAS.....	36
1.1.1.5. ANTIGENOS Y ANTICUERPOS.....	38
1.1.1.5.1. ANTIGENOS.....	39
1.1.1.5.2. ANTICUERPOS.....	42
1.1.1.5.3. REACCIONES ANTIGENO-ANTICUERPO.....	46
1.1.1.6. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	55
1.1.1.6.1. ESTRUCTURA DEL MHC.....	57
1.1.1.6.1.1. GENES Y PRODUCTOS DE CLASE I.....	57
1.1.1.6.1.2. GENES Y PRODUCTOS DE CLASE II.....	60
1.1.1.6.2. PAPEL BIOLOGICO DEL MHC.....	62
1.1.1.6.2.1. DISTRIBUCION TISULAR DE LOS ANTIGENOS DEL MHC....	62
1.1.1.6.2.2. PRODUCTOS GENICOS DE CLASE I Y II.....	63
1.1.2. INMUNIDAD Y TRASPLANTE.....	65
1.1.2.1. GENETICA DEL TRASPLANTE: HLA.....	66
1.1.2.2. PAPEL DE LAS CELULAS T.....	68
1.1.2.3. RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION DEL AG.....	68
1.1.2.4. EFECTOS DE LOS ANTICUERPOS.....	69
1.1.2.5. FACTORES DEL INJERTO QUE AFECTAN AL RECHAZO.....	70
1.1.2.6. ASPECTOS CLINICOS DE LOS TRASPLANTES.....	70
1.1.2.7. PREVENCIÓN DEL RECHAZO.....	71
1.1.3 INMUNIDAD Y TRASPLANTE HEPATICO.....	74
1.2. TRASPLANTE HEPATICO.....	76
1.2.1. RESUMEN HISTORICO.....	76
1.2.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO.....	78
1.2.2.1. ENFERMEDAD CRONICA AVANZADA.....	80
1.2.2.2. NEOPLASIAS HEPATICAS NO RESECABLES.....	90
1.2.2.3. FALLO HEPATICO FULMINANTE.....	94
1.2.2.4. HEPATOPATIA METABOLICA CRONICA.....	97

1.2.2.5. OTRAS PATOLOGIAS.....	102
1.2.3. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO.....	103
1.2.4. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.....	106
1.2.4.1. CARDIOPULMONARES.....	107
1.2.4.2. NEUROLOGICAS.....	109
1.2.4.3. RENALES.....	109
1.2.4.4. INFECCIOSAS.....	110
1.2.4.5. QUIRURGICAS.....	112
1.2.4.6. FALLO PRIMARIO DEL INJERTO.....	117
1.2.4.7. RECHAZO AGUDO.....	118
1.2.4.8. MORTALIDAD A CORTO PLAZO: CAUSAS.....	118
1.3. TRASPLANTE HEPATICO Y RECHAZO.....	120
1.3.1. IMPORTANCIA DEL RECHAZO.....	120
1.3.2. FARMACOS INMUNOSUPRESORES.....	121
1.3.2.1. AZATIOPRINA.....	122
1.3.2.2. ESTEROIDES.....	124
1.3.2.3. ANTICUERPOS POLICLONALES	127
1.3.2.4. CICLOSPORINA A.....	132
1.3.2.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	136
1.3.2.6. FK-506.....	138
1.3.3. PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESION.....	140
1.3.4. ANATOMIA PATOLOGICA DEL RECHAZO.....	141
1.3.4.1. RECHAZO HIPERAGUDO.....	142
1.3.4.2. RECHAZO AGUDO.....	143
1.3.4.3. RECHAZO CRONICO.....	146
1.3.5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL RECHAZO AGUDO.....	148
1.3.6. TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO.....	151
2. OBJETIVOS.....	153
3. PACIENTES, MATERIALES Y METODO.....	161

3.1. MUESTRA.....	163
3.1.1. GRUPOS DE ESTUDIO.....	164
3.2. METODOLOGIA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA.....	165
3.2.1. METODOLOGIA EN LA SELECCION DE DONANTES.....	166
3.2.2. METODOLOGIA EN LA SELECCION DE RECEPTORES.....	168
3.2.2.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO PREOPERATORIO.....	168
3.2.2.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO Y MANEJO.....	170
3.2.2.2.1. INDICACIONES DE TRASPLANTE.....	170
3.2.2.2.2. DETERMINACIONES PREOPERATORIAS DE LABORATORIO.....	171
3.2.2.2.3. CLASIFICACION DE CHILD-PUGH.....	172
3.2.2.2.4. PREPARACION PREOPERATORIA.....	172
3.2.2.2.5. ANESTESIA.....	173
3.2.2.2.6. MEDIDAS GENERALES.....	174
3.2.2.2.7. TECNICA QUIRURGICA DEL TRASPLANTE HEPATICO.....	175
3.2.2.2.7.1. EXTRACCION HEPATICA.....	175
3.2.2.2.7.2. PREPARACION DEL INJERTO EN BANCO.....	177
3.2.2.2.7.3. INTERVENCION EN EL RECEPTOR.....	178
3.2.2.2.8. TIEMPOS DE ISQUEMIA FRIA Y CALIENTE.....	179
3.2.2.2.9. MANEJO POSTOPERATORIO.....	180
3.2.2.2.9.1. POSTOPERATORIO EN U.C.I.....	180
3.2.2.2.9.2. INMUNOSUPRESION.....	182
3.2.2.2.10. RECHAZO AGUDO.....	184
3.2.2.2.10.1. DIAGNOSTICO.....	184
3.2.2.2.10.2. TRATAMIENTO.....	185
3.2.2.2.10.3. PARAMETROS ANALITICOS.....	186
3.2.2.2.10.4. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.....	187
3.2.2.2.10.5. EVOLUCION.....	194
3.2.2.2.11. HISTOCOMPATIBILIDAD.....	195
3.2.2.2.11.1. DETERMINACION DEL HLA.....	195

3.2.2.2.11.2. COMPATIBILIDAD HLA.....	198
3.2.2.2.12. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES E INJERTOS.....	198
3.3. METODO ESTADISTICO.....	199
4. RESULTADOS.....	201
4.1. CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES.....	203
4.1.1. EDAD.....	203
4.1.2. SEXO.....	203
4.1.3. CAUSAS DE MUERTE.....	204
4.1.4. ESTANCIA EN U.C.I.....	204
4.1.5. PARADA CARDIO-RESPIRATORIA.....	204
4.1.6. ADMINISTRACION DE DOPAMINA.....	204
4.1.7. DIABETES INSIPIDA.....	205
4.1.8. HIPOTENSION E HIPOXEMIA.....	206
4.1.9. DATOS DE LABORATORIO.....	206
4.2. CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES.....	207
4.2.1. INDICACIONES.....	207
4.2.2. EDAD.....	208
4.2.3. SEXO.....	209
4.2.4. CLASIFICACION DE CHILD-PUGH.....	210
4.2.5. DATOS PREOPERATORIOS DE LABORATORIO.....	210
4.3. TECNICA DE TRASPLANTE.....	212
4.3.1. BYPASS VENO-VENOSO.....	212
4.3.2. TIEMPOS DE ISQUEMIA.....	212
4.3.3. SOLUCION DE PRESERVACION.....	213
4.3.4. PERFUSION DE HEMODERIVADOS EN EL RECEPTOR.....	213
4.3.5. TROMBOSIS PORTAL.....	213
4.3.6. LESIONES DE PRESERVACION.....	214
4.3.7. ESTEATOSIS DEL HIGADO DONANTE.....	214
4.4. COMPATIBILIDAD ABO Y Rh.....	215

4.5. INMUNOSUPRESION POSTOPERATORIA.....	216
4.6. SUPERVIVENCIA.....	216
4.6.1. PACIENTE.....	216
4.6.2. INJERTO.....	217
4.7. ANALISIS DEL EPISODIO DE RECHAZO AGUDO.....	218
4.7.1. DIAS POSTOPERATORIOS.....	218
4.7.2. CARACTERISTICAS DE LOS RECHAZOS PREVIOS.....	219
4.7.3. INMUNOSUPRESION.....	219
4.7.3.1. PREVIA AL EPISODIO DE RECHAZO AGUDO.....	219
4.7.3.2. BASAL EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE RZA.....	220
4.7.3.3. DEL EPISODIO DE RECHAZO AGUDO.....	221
4.7.4. CARACTERISTICAS CLINICAS.....	222
4.7.5. DATOS DE LABORATORIO.....	222
4.7.5.1. HEMATOLOGIA.....	222
4.7.5.1.1. LEUCOCITOS.....	222
4.7.5.1.2. NEUTROFILOS.....	226
4.7.5.1.3. LINFOCITOS.....	232
4.7.5.1.4. MONOCITOS.....	238
4.7.5.1.5. EOSINOFILOS.....	244
4.7.5.1.6. HEMOGLOBINA.....	251
4.7.5.1.7. HEMATOCRITO.....	254
4.7.5.2. BIOQUIMICA.....	257
4.7.5.2.1. CREATININA.....	257
4.7.5.2.2. PROTEINAS TOTALES.....	260
4.7.5.2.3. ALBUMINA.....	264
4.7.5.2.4. BILIRRUBINA TOTAL.....	267
4.7.5.2.5. GOT.....	270
4.7.5.2.6. GPT.....	273
4.7.5.2.7. FOSFATASA ALCALINA.....	277

4.7.5.2.8. GGT.....	280
4.7.5.2.9. LACTATODESHIDROGENASA.....	283
4.7.5.3. COAGULACION.....	286
4.7.5.3.1. PLAQUETAS.....	286
4.7.5.3.2. ACTIVIDAD DE PROTROMBINA.....	290
4.7.5.3.3. TIEMPO DE CEFALINA.....	292
4.7.5.3.4. FIBRINOGENO.....	295
4.8. ESTUDIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	297
4.8.1. HLA DONANTE.....	297
4.8.2. HLA RECEPTOR.....	299
4.8.3. ANALISIS DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	301
4.8.4. CROSSMATCH.....	303
4.9. ANALISIS ANATOMOPATOLOGICO DEL RECHAZO.....	304
4.9.1. SEVERIDAD.....	304
4.9.2. ARQUITECTURA DEL LOBULILLO.....	304
4.9.3. INFILTRADO PORTAL.....	305
4.9.4. INFILTRADO LOBULILLAR.....	305
4.9.5. ENDOTELITIS.....	306
4.9.5.1. PORTAL.....	306
4.9.5.2. CENTRAL.....	306
4.9.6. ARTERIOPATIA.....	306
4.9.7. LESION DUCTAL.....	307
4.9.8. COLESTASIS.....	307
4.9.9. ESTEATOSIS.....	308
4.9.10. CARACTERISTICAS DEL INFILTRADO PORTAL.....	308
4.9.10.1. INFILTRACION NEUTROFILA.....	308
4.9.10.2. INFILTRACION EOSINOFILICA.....	309
4.9.11. OTRAS ALTERACIONES.....	309
4.10. ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA Y DISCRIMINANTE.....	310

4.10.1 ANALISIS DISCRIMINANTE.....	311
4.10.2. ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA.....	312
5. DISCUSION.....	315
6. CONCLUSIONES.....	341
7. BIBLIOGRAFIA.....	347

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que, desinteresadamente, han hecho posible la realización de ésta tesis doctoral, especialmente:

Al Profesor Enrique Moreno González, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Doce de Octubre, como director de esta tesis, por su constante estímulo y ayuda en el ámbito de la investigación clínica, y por lo mucho que de él he aprendido en el campo de la cirugía digestiva y trasplante hepático, sin sus bases ningún trabajo hubiera podido prosperar.

Al Dr. Carlos Jimenez Romero, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo C, como codirector de la tesis y por su inmensa paciencia y continua ayuda durante todo el proceso de elaboración de este trabajo.

Al Dr. Francisco Colina Ruiz-Delgado, Jefe de Sección del Servicio de Anatomía Patológica, por su importante colaboración en la recogida de datos anatomopatológicos, así como por su interpretación.

Al Dr. Dámaso Riaño Carrera, Médico Adjunto de Anestesia del Equipo de Trasplante Hepático, quien me ha facilitado parte de los datos intraoperatorios de los pacientes estudiados.

Al Dr. José Seoane González, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo C, por su inestimable aportación en el ámbito de la estadística y el manejo práctico dentro del mundo informático; sin él el análisis estadístico no hubiera sido posible.

A los Dres. J. Ibañez Aguirre y J.C. Palomo Sanchez, Médicos Adjuntos de Cirugía General, por su constante ayuda y ánimo a lo largo de todo el proceso ahora finalizado y al Dr. Palomo, además, por su colaboración incondicional en todos los trámites.

Al Servicio de Inmunología del Hospital Doce de Octubre, en especial a los doctores Morales, Martinez y Regueiro, por su aportación al estudio de histocompatibilidad.

Al Dr. Norberto Gándara Adán, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General del H. San Pedro de Alcántara (Cáceres), por su aportación a este trabajo.

A Serafín García Sánchez, de los laboratorios Glaxo y a Carmina Prieto, de los laboratorios Serono, por su amable ayuda en la búsqueda bibliográfica.

Por último y posiblemente la más importante por su apoyo, siempre animoso, consejo, dedicación, tolerancia y ayuda a la redacción de este trabajo, a Sirenia Reyes Alvarado, Psicoterapeuta del Equipo de Trasplante Hepático del Hospital Doce de Octubre. Sin su constante ánimo no hubiera sido posible iniciar y menos aún concluir este estudio.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo

ADCC: citotoxicidad natural dependiente de anticuerpo

ADN: ácido desoxirribonucleico

Ag: antígeno

ALG: globulina antilinfocítica

AP: actividad de protrombina

ARN: ácido ribonucleico

ATG: globulina antitimocítica

AZT: azatioprina

CBP: cirrosis biliar primaria

cc: centímetros cúbicos

CD: grupo de diferenciación

CEA: antígeno carcino-embrionario

CEP: colangitis esclerosante primaria

CFU/GM: unidad formadora de colonias granulocito-monocito

CH: región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina

CID: coagulación intravascular diseminada

CL: región constante de la cadena ligera de inmunoglobulina

CINa: cloruro sódico

cm: centímetro

CMV: citomegalovirus

CPRE: colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica

CR: receptor para el complemento

CS: componente secretor de Ig

CTL: linfocitos T citotóxicos

CTPH: colangiografía transparieto-hepática

CyA: ciclosporina A

DE: desviación estándar

ECG: electrocardiograma

ELAM: *endothelial leukocyte adhesion molecule*

EST: esteroides

FA: fosfatasa alcalina

Fab: región variable de la inmunoglobulina

Fc: región constante de la inmunoglobulina

g: gramo

GGT: gamma-glutaril-transpeptidasa

GOT: glutamicooxalacetato transaminasa

GPT: glutamicopirúvico transaminasa

h: hora

Hb: hemoglobina

HE: hematoxilina-eosina

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana

HLA: *human leucocyte antigen*

HTA: hipertensión arterial

ICAM: molécula de adhesión intercelular

IFN: interferón

Ig: inmunoglobulina

i.v.: intravenoso/a

Ii: cadena invariable

IL: interleucina, interleuquina o interleukina

kD: kiloDalton

Kg: kilogramo

l: litro

L: linfocito

LDH: lactatodeshidrogenasa

LFA: *lymphocyte function associated antigen*

LGL: linfocitos grandes granulares

mEq: miliequivalentes

μgr: microgramo

mg: miligramo

MHC: complejo principal de histocompatibilidad

min: minuto

ml: mililitro

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercurio

mmol: milimoles

μmol: micromoles

mU: miliunidades

ng: nanogramo

NK: citotoxicidad natural

NS: no significativo

PCP: presión capilar pulmonar

Pm: peso molecular

PREV: última analítica anterior a la sospecha de RzA

PVC: presión venosa central

RIA: radioinmunoensayo

Rx: radiografía

Rz: rechazo

RzA: rechazo agudo

RzC: rechazo crónico

s: segundo

SDRA: síndrome de distress respiratorio del adulto

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TAC: tomografía axial computarizada

TCE: traumatismo craneo-encefálico

TNF: factor de necrosis tumoral

TCR: receptor de células T

TH: trasplante hepático

TTO: tratamiento

Tx: trasplante

UCI: unidad de cuidados intensivos

UW: solución de Wisconsin (Belzer)

VH: región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina

VL: región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina

VN: valor normal

PROLOGO

PROLOGO

Como preámbulo del estudio haremos una revisión de la inmunología general y de la inmunología relacionada directamente con el trasplante; se pretende hacer una puesta al día sobre dicha rama de la medicina, en continua evolución y cuyos avances son cada vez más notorios y frecuentes. Comentaremos, brevemente, la historia del trasplante de hígado, incluyendo todo el proceso, desde la etiología de la hepatopatía, hasta las posibles complicaciones, resaltando el rechazo agudo y su implicación en la buena o mala evolución (morbi-mortalidad) del trasplante hepático. Por otra parte, haremos referencia a la terapéutica actual contra el rechazo agudo y su respuesta, entrando así en el campo del rechazo agudo corticorresistente.

La descripción anterior pretende, al menos en parte, servir de introducción al mundo del trasplante y de la inmunología, y poder así comprender la complejidad del rechazo y los múltiples factores que pueden afectar su respuesta al tratamiento. Por último, abordaremos el objetivo central, motivo de esta Tesis Doctoral: el estudio de los factores que afectan al rechazo agudo corticorresistente en el trasplante hepático, con un detallado desarrollo de los objetivos específicos, la muestra seleccionada, el método utilizado, los resultados obtenidos, las conclusiones y la bibliografía consultada.

I. INTRODUCCION

1.1. INMUNIDAD

1.1.1. INMUNIDAD GENERAL

La inmunología trata de aquellos mecanismos por los cuales los seres vivos se defienden frente a todo lo que les sea extraño. Se considera ¹⁰⁵ que la inmunología moderna nace con el descubrimiento por Jenner (finales del siglo XVIII) de la posibilidad de "vacunar" contra la viruela mediante la inoculación del virus de la vacuna. El término "inmune" deriva del latín *immunis* (exento de ciertos gravámenes o cargas).

Existen dos tipos de inmunidad:

- * "no específica" o "natural", presente en todos los individuos e integrada por: barreras epiteliales, pH ácido del estómago, flora intestinal normal, agentes antibacterianos, complemento, células fagocíticas, etc.

- * "específica" o "adquirida" que aparece tras la interacción entre un producto antigénico reconocido como extraño y el propio sistema inmune. Esta interacción genera una memoria inmunológica que es específica para el antígeno que la ha puesto en marcha.

La inmunidad específica consecuencia de esta interacción se denomina "activa"; si, por el contrario, se adquiere por la transmisión artificial de las células o los anticuerpos que confieren esta protección se denomina inmunidad "pasiva".

La existencia de la memoria inmunológica hace que existan dos tipos de respuestas específicas, la respuesta primaria, que aparece cuando el sistema inmune entra en contacto por primera vez con un antígeno, y la secundaria, que se produce cuando el organismo vuelve a ser estimulado por el antígeno en sucesivas ocasiones. Esta última respuesta es mucho más

rápida, intensa, prolongada y de mayor eficacia que la respuesta primaria y constituye la base de la vacunación o inmunización profiláctica frente a las infecciones.

1.1.1.1. TIPOS DE RESPUESTA INMUNE

1.1.1.1.1. HUMORAL

Depende de la interacción entre antígeno y anticuerpos y es suficiente para protegernos en la mayoría de los casos. Los anticuerpos son capaces de reconocer al antígeno, siempre que tengan acceso a él, en cualquier forma (tanto soluble, como sobre una superficie sólida, como puede ser la pared de una célula o microorganismo) pudiendo activar mecanismos muy eficaces de defensa.

El apelativo de "humoral" no significa que no intervengan células, puesto que para que se inicie este tipo de respuesta es necesaria la activación de los linfocitos B (que tras su transformación en células plasmáticas serán los encargados de producir los anticuerpos) y de los linfocitos T (que han de producir factores solubles que contribuyan a la activación de los linfocitos B). Además, para que logre su objetivo (eliminar el antígeno extraño), necesita atraer y dirigir a las células fagocíticas al lugar donde deben realizar su cometido.

1.1.1.1.2. CELULAR

Se caracteriza por iniciarse a partir de la activación de los linfocitos T y por no intervenir ni linfocitos B ni anticuerpos. Se ha desarrollado filogenicamente para hacer frente a aquellos

microorganismos que por encontrarse en el interior de las células no son accesibles para los anticuerpos. La localización de estos microorganismos puede ser:

- * En el interior de células fagocíticas que escapan a los mecanismos líticos de las mismas (por ejemplo, bacterias intracelulares, hongos, determinados parásitos).
- * Microorganismos que se han introducido de una forma activa en otro tipo de células que no tienen capacidad para destruirlos, y que, en muchos casos, aprovechan la maquinaria de la propia célula para reproducirse (virus).

La respuesta celular va a dar lugar, por un lado, a factores solubles que activen a las células fagocíticas y les permitan superar los mecanismos defensivos de ciertos microorganismos, y, por otro, a la proliferación y activación de células citotóxicas, capaces de destruir a las células infectadas, si es preciso (es el caso de las células infectadas por virus).

Por tanto, y aunque en muchas ocasiones colaboren ambos tipos de respuesta, existe una importante especialización de las mismas, que se ve reflejada en el hecho de que son tipos diferentes de infecciones las que se presentan o se hacen resistentes cuando existe un defecto en la activación de una u otra.

1.1.1.2. FASES DE LA RESPUESTA INMUNE

1.1.1.2.1. PRIMERA FASE. RECONOCIMIENTO DEL AG

La característica fundamental del sistema inmunitario es su especificidad, que depende de su exquisita capacidad de reconocimiento. El sistema es capaz de distinguir una molécula de otra y reconocer si pertenece al huésped o es extraña a él. El reconocimiento se realiza sobre

porciones muy pequeñas de las moléculas (de 6 a 20 aminoácidos en el caso de una proteína), denominadas determinantes antigénicos o epítopes, y es realizado por los receptores específicos presentes en la superficie de los linfocitos T y B.

En los linfocitos B estos receptores son moléculas de inmunoglobulina (fundamentalmente IgM e IgD). Los anticuerpos, que son también moléculas de inmunoglobulinas secretadas al medio, tienen la misma capacidad de reconocimiento y la misma especificidad que las presentes en la superficie de las células B que ha dado origen al clon que los ha producido. En los linfocitos T los receptores para el antígeno son los denominados receptores de células T (TCR) y tienen una estructura que, en cierta medida, recuerda a las moléculas de inmunoglobulina (se dice que son moléculas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas ya que los genes que las codifican derivan, muy probablemente, de un ancestro común).

El reconocimiento y la unión entre epítipo y receptor se obtiene entre estructuras complementarias, es decir, que encajan la una en la otra y entre las que se forman múltiples interacciones del mismo tipo que las que confieren especificidad a la unión entre enzima y sustrato. Cada receptor es capaz de interactuar con un número limitado de epítopes.

Cada linfocito posee en su superficie un número elevado de receptores para el antígeno (más o menos 100.000 por célula en el caso de los linfocitos B), todos ellos con región variable idéntica, es decir, con la misma especificidad, en una misma célula y en todas las pertenecientes a un mismo clon. Dado que en el organismo hay del orden de 10^{10} - 10^{12} linfocitos, que pertenecen a unos 10^5 - 10^8 clones, tenemos la capacidad de responder a una variedad enorme de epítopes diferentes. Como cada antígeno va a poseer varios o muchos epítopes (dependiendo de su tamaño), estamos preparados para reconocer prácticamente cualquier antígeno posible.

La enorme variedad de receptores para antígenos que poseemos es muy superior al número de genes presente en nuestro genoma. Hoy sabemos que esto es posible porque cada una de las cadenas de un receptor está codificada por la unión de varios segmentos de genes. Las múltiples combinaciones a las que da lugar la unión de estos genes hace que se pueda producir una variedad muy elevada de cadenas distintas a partir de unos pocos cientos de genes.

Los receptores de los linfocitos B reconocen epítopes conformacionales, lo mismo en moléculas que se encuentren en solución, como en aquellas que se encuentren sobre una superficie sólida. Los receptores de los linfocitos T, por el contrario, solo reconocen y son capaces de unirse a epítopes de antígenos que han sido procesados por una célula que presenta un pequeño péptido de los mismos en el seno de una molécula de HLA presente en la superficie celular.

1.1.1.2.2. SEGUNDA FASE. ACTIVACION Y REGULACION

Tolerancia inmunológica.

El sistema inmune tiene varios mecanismos para impedir una respuesta que pueda dañar al organismo. Se produce una selección de las células recién creadas, de forma que los clones que poseen receptores de elevada afinidad por epítopes de antígenos propios y que entran en contacto con esas células en una etapa en la que aún son inmaduras, producen la eliminación o inactivación irreversible del clon (delección clonal o anergia clonal). Recientemente, mediante el estudio de ratones transgénicos, se ha demostrado que este mecanismo (imaginado como hipótesis por Burnet hace 50 años) es operativo y elimina definitivamente los clones más peligrosos. Esto ocurre especialmente para los linfocitos T. En la corteza del timo, sobre

timocitos inmaduros, se produce esta selección negativa y también otra selección positiva que es la que va a encargarse de que aquellos clones que reconocen sus propios antígenos HLA (siempre que esté unido a un péptido presentado por ellos) sean los que proliferen y acaben saliendo del timo a la periferia.

Por tanto, una de las posibles consecuencias de la interacción de los receptores de superficie de un linfocito con un antígeno es la producción de lo que se denomina tolerancia inmunológica, que es la capacidad del sistema para aprender a no responder a los antígenos propios. Realmente el sistema reconoce a un antígeno como propio porque entra en contacto con sus linfocitos cuando aún son inmaduros. Los linfocitos tienen mucha mayor capacidad para hacerse tolerantes cuando son inmaduros que cuando ya han completado su diferenciación.

Anticuerpos naturales.

A pesar de la tolerancia inmunológica, no todos los linfocitos capaces de interactuar con antígenos propios son eliminados o inactivados. Existe una variedad tan grande de moléculas en nuestro organismo (cada una con varios epítopes) que la eliminación de todo clon capaz de reaccionar con ellas haría prácticamente desaparecer al sistema inmune. Por esto, conservamos la mayoría de los linfocitos con receptores con capacidad de unión para antígenos propios, fundamentalmente los que tienen menor afinidad. El sistema también tiene que protegerse contra una respuesta de estos mediante otros métodos que no eliminen los clones implicados. Esto se logra mediante mecanismos de regulación de la respuesta. Estos clones siguen siendo capaces de producir anticuerpos, pero de una forma controlada y en pequeñas cantidades, para que no causen daño (los llamados anticuerpos naturales, la mayoría de los cuales tienen actividad de autoanticuerpos).

Red idiotípica.

Los mecanismos de regulación de las respuestas habituales frente a antígenos extraños (manteniéndolas suficientemente intensas, pero sin que se escapen de todo control y puedan destruir los tejidos propios) y autoantígenos (manteniéndolas en niveles mínimos de actividad y lo más uniformes posibles) son, fundamentalmente, los linfocitos T reguladores y la red idiotípica.

Los linfocitos T tienen, o bien una actividad efectora, participando en la lisis de otras moléculas (linfocitos T citotóxicos), o bien una función controladora de la respuesta. De estos últimos se ha pensado que existían dos subpoblaciones bien diferenciadas, que incluso se creía que podían ser diferenciadas por marcadores de superficie; pero actualmente se piensa que los mismos linfocitos puedan actuar como cooperadores o supresores de la respuesta dependiendo de las características de ésta y de toda otra serie de circunstancias.

La red idiotípica está formada por múltiples interacciones entre anticuerpos y receptores para antígeno de linfocitos T y B. Estas interacciones se originan como consecuencia de la doble propiedad de la región variable de estas moléculas: son capaces de reconocer el antígeno y también pueden provocar una respuesta del sistema inmune contra ellas dando lugar a una respuesta antiidiotípica. Esto se debe a que el sistema inmune en la fase de selección clonal no elimina aquellos clones que son capaces de interaccionar con otros clones.

Posteriormente, una vez desarrollado el sistema inmune, la red idiotípica juega un papel fundamentalmente regulador y supresor de la respuesta. Mantiene en un nivel mínimo de actividad a los linfocitos capaces de interaccionar con antígenos propios.

En el reconocimiento de un antígeno extraño los linfocitos T reguladores tienen un papel cooperador decisivo. Es necesario que los clones que interaccionan con el antígeno se activen,

proliferen, se expandan y comiencen a producir toda una serie de factores solubles que amplifiquen la respuesta de las células efectoras.

1.1.1.2.3. TERCERA FASE. EFECTORA

La activación de los linfocitos cooperadores permite que los otros linfocitos que intervienen en la respuesta (linfocitos B en la humoral y T en la celular), también sean activados y proliferen y se diferencien en células efectoras, siempre que encuentren al antígeno para el que son específicos. La diferenciación de los linfocitos B se efectúa hacia células plasmáticas que van a producir grandes cantidades de anticuerpos específicos. Aunque la respuesta humoral depende de estos anticuerpos, ellos directamente tienen poca capacidad efectora, únicamente son capaces de neutralizar toxinas bacterianas o virus. Los mecanismos efectores más potentes derivados de la unión del anticuerpo con el antígeno dependen de la activación del sistema del complemento y de la intervención de células fagocíticas que, por poseer receptores para productos de la activación del complemento y para el fragmento Fc del anticuerpo, ven considerablemente facilitada su función fagocítica (opsonización de los microorganismos por los anticuerpos y el complemento).

La respuesta celular también precisa de la cooperación de linfocitos T, mediante la producción de linfocinas. Así se facilita la activación de las células efectoras que fundamentalmente son los linfocitos T citotóxicos, las células NK y los macrófagos.

En ambos tipos de respuesta solo una pequeña porción de los mecanismos efectores está compuesta directamente por células y moléculas con especificidad para el antígeno (linfocitos T, B, anticuerpos). La mayor parte de la capacidad efectora de ambas respuestas está

compuesta por mecanismos inflamatorios inespecíficos (sistema del complemento, macrófagos, otras células fagocíticas, células NK, etc.) atraídos y activados por los anticuerpos y/o los linfocitos T. Esto amplifica de forma muy considerable la capacidad de respuesta y las posibilidades de destrucción del sistema inmune y hace que su porción más noble (la específica) se dedique casi exclusivamente al reconocimiento y la regulación. Sin embargo, esto también abre la posibilidad de que, al producirse una respuesta inmune frente a un antígeno extraño, la respuesta inflamatoria que se genera pueda acabar lesionando a los propios tejidos del huésped.

1.1.1.3. ORGANOS Y CELULAS DEL SISTEMA INMUNE

1.1.1.3.1. ORGANIZACION DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune está integrado por los órganos linfoides primarios y secundarios, y por los linfocitos y células del sistema mononuclear fagocítico que se encuentran circulando por el resto del organismo ³³⁸.

En los órganos linfoides primarios (médula ósea y timo) se diferencian y maduran las diferentes poblaciones de linfocitos. En los secundarios, constituidos por acumulaciones de linfocitos maduros entremezclados con células del sistema mononuclear-fagocítico, es donde entran en contacto los linfocitos con los antígenos extraños, presentados por células accesorias, y donde se inicia, por tanto, la respuesta inmune. Los órganos linfoides secundarios son el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide (difuso y formando folículos) distribuido a lo largo del tubo digestivo y aparato circulatorio.

Los órganos linfoides están conectados entre sí por vasos sanguíneos y linfáticos. Estos sistemas de circulación cumplen tres funciones fundamentales:

- 1) Facilitar la recirculación de los linfocitos inmunocompetentes para que los diferentes clones y poblaciones se encuentren disponibles en cualquier momento y lugar del organismo.
- 2) Transportar los antígenos extraños a los órganos linfoides secundarios, donde quedan atrapados para facilitar su interacción con los linfocitos.
- 3) Transportar los linfocitos efectores y los anticuerpos resultantes de la respuesta inmune iniciada en los órganos linfoides al lugar donde han de eliminar o neutralizar a aquellos antígenos extraños que han originado la respuesta.

Los antígenos que penetran a través de la piel y las mucosas son conducidos por los vasos linfáticos a los ganglios regionales, donde quedan atrapados. Allí son endocitados y procesados para ser presentados a los linfocitos. En algunas ocasiones los antígenos han sido ya captados por células del sistema mononuclear-fagocítico (macrófagos y células de Langerhans de la piel) en el lugar por donde han penetrado; estas células son las que los conducen por los vasos linfáticos hasta el ganglio.

Las células del sistema mononuclear-fagocítico del ganglio linfático (fundamentalmente las células dendríticas que expresan grandes cantidades de moléculas HLA clase II en su membrana) son las encargadas de presentar los antígenos a los linfocitos T CD4+. Se inicia, de esta manera, la respuesta inmune por activación de estas células cooperadoras.

Los linfocitos recirculantes han penetrado en los ganglios desde la circulación sanguínea atravesando las vénulas postcapilares. Una vez que han permanecido en él algunas horas, lo abandonan a través de la circulación linfática. La mayoría de ellos salen del ganglio sin haber

sido activados, pero los clones con actividad para los Ag que han quedado allí atrapados los reconocen, activándose, proliferando y transformándose en células efectoras y en células de memoria. También éstas (y/o sus productos) abandonan el ganglio por los linfáticos eferentes.

Los antígenos que penetran directamente en la circulación sanguínea son atrapados por células del sistema mononuclear-fagocítico en el hígado y en el bazo. En este último interactúan con los linfocitos que penetran y salen por la circulación sanguínea, ya que en el bazo la circulación linfática es muy poco importante.

1.1.1.3.2. DISTRIBUCION DE LAS POBLACIONES DE L

En cada órgano linfoide primario existen solo células linfoides de la estirpe que se diferencia en él: linfocitos T en el timo y linfocitos B en la médula ósea.

En los órganos linfoides secundarios existen células de ambas poblaciones en cantidades similares organizadas en zonas: T-dependientes (paracortical del ganglio y manguitos periarteriales del bazo) y B-dependientes (folículos linfoides). En la lámina propia de las mucosas se encuentran fundamentalmente linfocitos B aislados o formando folículos. En la piel, por el contrario, se encuentran linfocitos T que tienen un especial tropismo por ese órgano.

En sangre periférica existe una relación entre linfocitos T y B de 8/1. Y la relación entre las dos grandes subpoblaciones de linfocitos T (T4/T8) es de 2/1.

1.1.1.3.3. CELULAS DEL SISTEMA INMUNE

Las células más importantes del sistema, las que le confieren su especificidad, son los

linfocitos. También son fundamentales las células de la serie monocito-macrófago que actúan en dos momentos: al inicio de la respuesta, presentando Ag a los linfocitos; y, al final actuando como células inflamatorias. Otras células presentes en la circulación sanguínea (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) son también importantes en los mecanismos inflamatorios encaminados a la eliminación del antígeno.

1.1.1.3.3.1. LINFOCITOS T

Son las células alrededor de las que pivota todo el sistema inmune, ya que su población más importante (CD4+ o T4) es la primera que se estimula y la encargada de colaborar en todo tipo de respuesta a través de interacciones celulares y de la producción de mediadores solubles. Asimismo, es la población más importante en la tolerancia frente a antígenos propios, ya que ésta es, en muchas ocasiones, únicamente de linfocitos T. Finalmente los linfocitos T son también los efectores en las respuestas celulares.

Diferenciación en el timo.

Los linfocitos T se diferencian en el timo a partir de células progenitoras procedentes del hígado fetal o médula ósea. A lo largo de su diferenciación, los timocitos (linfocitos T inmaduros) van modificando determinadas estructuras de su superficie, que se pueden reconocer mediante anticuerpos monoclonales y que han sido llamadas antígenos de diferenciación. Se ha adoptado una nomenclatura internacional para estos antígenos, que son llamados con las siglas CD (*cluster of differentiation*: grupo de diferenciación) seguidas de un número, independientemente de la célula en que aparezcan ¹⁵⁴.

En el timo los linfocitos T sufren un importante proceso de selección que elimina o inactiva a las células que, por ser capaces de interactuar con elevada afinidad con antígenos HLA que están presentando péptidos de antígenos propios, son peligrosas para el organismo, y selecciona positivamente (expandingo el clon y permitiendo su maduración) a aquellas otras células que reconocen los antígenos HLA propios con baja afinidad (que podría aumentar al modificarse por presentar un péptido extraño).

Por esto los linfocitos T en la periferia presentan la llamada restricción HLA, es decir, que solo responden frente a antígenos extraños presentados por antígenos HLA propios y que la respuesta frente a este tipo de estímulo sea suficientemente intensa. Quizá el factor más importante en el deterioro que sufre el sistema inmune con los años (disminución progresiva de la capacidad de respuesta y aumento de los fenómenos autoinmunes) sea la involución que sufre el timo a partir de la pubertad. Si esta involución no tiene trascendencias más graves es debido, sin duda, a la larga vida de los linfocitos T y a los mecanismos, aún no bien aclarados, que permiten mantener la memoria inmunológica (es decir, los clones de linfocitos que han interactuado con su antígeno) a lo largo de los años.

Los timocitos inmaduros a su paso por la corteza adquieren pronto los antígenos de diferenciación CD1, CD2, CD5, CD4, CD8 y pequeñas cantidades de CD3 y receptor para el antígeno (TCR).

CD1. Es característico de los timocitos inmaduros y lo pierden antes de pasar a la médula del timo y transformarse en timocitos maduros.

CD2 y CD5. Son característicos de toda la línea T y los conservan incluso cuando salen a la circulación como linfocitos T maduros.

CD4 y CD8. Caracterizan cada uno a una de las dos grandes subpoblaciones de linfocitos

T maduros, por lo que al pasar a la médula pierden uno u otro. Durante la fase de timocito inmaduro CD4+CD8+ (que constituyen el 80% del total de timocitos) es cuando tienen lugar tanto la selección positiva, como la negativa. Los que conservan el CD4 tienen TCR con capacidad para reconocer HLA clase II, y los que conservan CD8 tienen TCR que reconocen HLA clase I.

CD3 y TCR. Son las moléculas que caracterizan al conjunto de los linfocitos T. Aunque ya se expresan en pequeñas cantidades en los timocitos inmaduros, el número de estas moléculas en la membrana celular aumenta a medida que madura la célula ²⁹.

Receptor para el antígeno (TCR).

El TCR (*T cell receptor*) es tan característico de la célula T, como la inmunoglobulina de superficie de la célula B. Ambos son los receptores clonoespecíficos, es decir, diferentes en cada clon y que confieren la especificidad para reconocer un determinado antígeno.

El TCR está compuesto por, al menos, siete cadenas; de ellas, dos (lo que ha sido llamado Ti) son las que reconocen e interaccionan con el antígeno. Estas tienen una porción variable y otra constante y son, en tamaño, estructura y conformación, semejantes a los dominios de las inmunoglobulinas, por lo que son consideradas como parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas ³⁴².

La porción variable, a semejanza de lo que ocurre con la de las inmunoglobulinas, está codificada por varios fragmentos de genes, que se reagrupan durante la maduración del linfocito T. Las múltiples combinaciones posibles en el reordenamiento de estos genes hace posible la gran variabilidad existente en los receptores para el antígeno de estas células.

Existen dos tipos de TCR que caracterizan a dos grandes poblaciones de células T:

- a) TCR1. Cuyo Ti está compuesto por las cadenas gamma y delta.
- b) TCR2. Con un Ti compuesto por las cadenas alfa y beta.

Adosado a estas dos cadenas, y sin que intervenga en la unión con el antígeno, está el complejo CD3 compuesto por otras cinco cadenas polipeptídicas. Su papel parece ser transmitir la señal al interior de la célula, cuando ésta es activada por el antígeno.

Subpoblaciones de linfocitos T.

TCR. Dependiendo de las cadenas que componen el TCR de los linfocitos T se clasifican en TCR1 y TCR2. Ontogénicamente los genes gamma y delta se reordenan y sus productos se expresan antes que los alfa y beta. La población TCR1 se encuentra localizada preferentemente en epitelios y, aunque todavía se conocen mal sus funciones, son células que parecen reconocer a Ag HLA clase I y ser citotóxicas ¹⁵¹.

La población TCR2, aunque ontogénicamente posterior, es la que antes y mejor se conoce y a la que pertenecen la inmensa mayoría de los linfocitos T circulantes y/o presentes en los órganos linfoides. Sus células se dividen a su vez en dos grandes subpoblaciones CD4+ o T4 y CD8+ o T8, dependiendo de los antígenos de superficie que poseen, y reconocen respectivamente antígenos HLA clase II y clase I.

La población T4, que es la mayoritaria, tiene actividad reguladora (especialmente cooperadora) de la respuesta inmune y produce las respuestas de hipersensibilidad retardada, ambas a través de interacciones con otras células y producción de mediadores solubles. También algunas células T4 tienen una función citotóxica. La población T8 es fundamentalmente citotóxica. Su capacidad para reconocer antígenos HLA clase I que están presentes en todas las células del organismo (menos los hematíes) les permite destruir cualquier célula que

se vea modificada en su membrana (fundamentalmente por estar infectada o sufrir una transformación neoplásica). Múltiples observaciones parecían indicar que también existía una subpoblación dentro de las células T8 que eran supresoras. Sin embargo, cada vez es más dudoso que exista una subpoblación T específicamente supresora y hoy se piensa que posiblemente esta función es realizada por distintas células dependiendo de las situaciones.

CD45. Recientemente se ha observado que los linfocitos T (tanto T4 como T8) pueden subdividirse en dos grandes subpoblaciones, dependiendo que expresen en su membrana distintas isoformas del antígeno CD45. Así, se ha visto que unas presentan la forma CD45RA (205-220 Kd), y otras la forma CD45RO (180 Kd).

Se ha observado también que las células CD45RA+ pueden transformarse en CD45RO+, pero no al contrario; y que las CD45RO+ se estimulan con concentraciones mucho menores de antígenos o de anticuerpos monoclonales anti-CD3, y que son mucho más potentes funcionalmente. Por esto, se considera que las CD45RO+ son las células de memoria (T4 o T8) y que las CD45RA+ son las células de los clones que todavía no han encontrado su antígeno ²⁰.

Se han observado toda una serie de diferencias interesantes entre CD45RA+ y CD45RO+ que pueden explicar sus diferencias funcionales. Estas últimas expresan en su superficie mayor cantidad de moléculas de adhesión (CD2, LFA-1, LFA-3, CD44, ICAM-1, VLA4, VLA5 y VLA6); además, en estas células CD4, CD45 y TCR están asociados en su superficie y forman un complejo. Estas dos propiedades facilitan enormemente la activación ya que las moléculas de adhesión son esenciales para contribuir a la unión con la célula presentadora de antígeno, para poder reconocerlo y unirse a él, y, además, la existencia del complejo formado entre CD4, CD45 y TCR proporciona mucha mayor eficacia a la activación por el antígeno.

También, debido a que tienen moléculas de adhesión diferentes en su membrana, estas dos poblaciones recirculan por el organismo de forma diferente. Las células CD45RA+ poseen el receptor LAM-1 que les permite atravesar las vénulas postcapilares de los ganglios linfáticos y salir de la circulación sanguínea para quedar en el ganglio a la espera de su encuentro con el Ag. Como el número de células de estos clones (que no han interactuado nunca con su Ag) es pequeño, les resulta mucho más eficaz buscar su Ag en esos filtros que son los ganglios linfáticos y el bazo.

Las células de memoria, por el contrario, en mucho mayor número y dispuestas a una respuesta mucho más rápida, no tienen apenas LAM-1 por lo que tienen muchas más dificultades para entrar en el ganglio. Pero gracias a sus otras moléculas de adhesión (fundamentalmente VLA-4, CD44 y LFA-1) se unen fácilmente a otras superficies endoteliales, lo que les permite poder atravesar la pared capilar en muchos órganos (piel, pulmón, aparato digestivo, etc.) y localizarse en ellos para vigilar la aparición del Ag. Allí donde haya inflamación, los endotelios inflamados incrementan el número de sus propias moléculas de adhesión, complementarias con las que tienen los linfocitos de memoria, para facilitar su paso a los tejidos ¹⁹⁰.

Las células TCR1 son fundamentalmente CD45RO+, lo que explica que se localicen sobre todo en epitelios, y no en ganglios linfáticos.

Las células CD45RO+ no solo tienen mucha más capacidad para activarse, sino que parecen estar, al menos en parte, en continua activación. Asimismo, se ha comprobado que las células T, después de ser activadas, adquieren las características de las células de memoria CD45RO+.

Una de las características de estas células RO+ es que en su superficie poseen moléculas que en los L T se expresan cuando están activados (IL-2R, HLA clase II). Esto ha hecho

pensar que tal vez la memoria inmunológica se mantenga, no tanto por la vida muy larga de las células de memoria, sino porque sean continuamente reestimuladas, y que su fenotipo no sea más que el reflejo de esta activación. Aunque no se sabe qué podría mantener a las células de memoria repetidamente estimuladas se piensa en varias posibilidades, todas ellas basadas en la enorme facilidad que tienen para activarse: a) mínimas cantidades de Ag que puedan conservarse en las células presentadoras; b) reactividades cruzadas; c) interacciones idiotipo-antiidiotipo.

En este caso habría que admitir que si cesa la activación, la célula CD45RO+ volvería a tener fenotipo CD45RA+. Existen algunos datos de estudios llevados a cabo en ratas que apoyan esta posibilidad. Esto indicaría que habría células de memoria de larga vida CD45RA+, que ya no tendrían la facilidad de las CD45RO+ para activarse, pero que pertenecerían a clones expandidos, que han tenido una experiencia previa con el antígeno ²⁰.

Th. Al estudiar clones de linfocitos T4 en ratones se ha observado que si se investiga la producción de linfocinas de los mismos, se pueden clasificar en dos grupos: a) los llamados Th1, que producen IL-2 e interferón gamma; y, b) los llamados Th2, que producen IL-4, IL-5 e IL-6. Ambas producciones son excluyentes, aunque ambas poblaciones sí producen otras linfocinas conjuntamente. Dado que IL-2 e IFN-gamma tienen un papel fundamental en la activación de las células que intervienen en la respuesta celular (linfocitos T, macrófagos, células NK) y que las IL-4, IL-5 e IL-6 son las más importantes en la activación y diferenciación de los linfocitos B, cada población ejerce su papel cooperador en un tipo de respuesta (celular y humoral, respectivamente) ²²². En seres humanos esta separación no está tan clara, y la mayoría de los clones de linfocitos T4 *in vitro* producen linfocinas de ambas líneas. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que enfermos atópicos con niveles muy elevados

de IgE sí presentan clones con características típicas de Th2 (la IL-4 es fundamental para la producción de IgE y, por el contrario, el IFN-gamma la suprime), por lo que es posible que estas poblaciones sí existan *in vivo*.

1.1.1.3.3.2. LINFOCITOS B

Son las únicas células del organismo capaces de producir inmunoglobulinas y se reconocen por la presencia de éstas en su membrana. Todas las moléculas de inmunoglobulinas presentes en la superficie de una de estas células tienen la misma especificidad ya que son producidas por la misma célula. Los linfocitos B se diferencian a partir de células progenitoras en la médula ósea, pasando por diversos estadios: primero estas células pluripotenciales de la médula se transforman en blastos (llamados *pre-pre-B* o *pro-B*) que se dividen rápidamente y reordenan los genes que codifican la porción variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas.

Estas células blásticas, al dividirse, dan lugar a las células *pre-B*, más pequeñas y que producen cadenas pesadas μ , pero no cadenas ligeras. Estas cadenas se ven fácilmente en el citoplasma, pero están también presentes en la membrana, unidas a cadenas específicas de estas células que reemplazan a las cadenas ligeras (VpreB y $\lambda 5$). Este complejo constituye el receptor de superficie de las células *pre-B* y su presencia es necesaria para que la célula reciba señales para proseguir su diferenciación. Entonces se produce la reordenación de los genes de las cadenas ligeras ²⁵⁹.

Ya en las células *pre-pre-B* existen en la membrana antígenos HLA-DR junto con determinados antígenos de diferenciación (aún mal conocidos) que permiten su adscripción a

la línea celular B. Durante estos primeros estadios de diferenciación de los linfocitos B existe una importante pérdida de células debida a la deficiente reordenación de los genes de las inmunoglobulinas ¹²⁶.

Lo que define al linfocito B es la expresión de moléculas de inmunoglobulina en su membrana. Al principio únicamente se expresa IgM, lo cual caracteriza al linfocito B inmaduro. Poco después aparecen IgD y receptores para componentes del complemento y para fragmentos Fc de la IgG. Estos linfocitos B salen de la médula ósea y pasan a los órganos linfoides secundarios. Dado que, en general, la vida media de los linfocitos B es mucho menor que la de los linfocitos T, la producción y posterior migración de los mismos es continua y muy abundante.

Una de las características de los L B inmaduros es que la interacción de su IgM de superficie con el Ag conduce fácilmente a la inactivación de la célula, y la aparición de tolerancia. Los L B maduros, tanto en sangre como en los órganos linfoides secundarios, poseen casi todos IgM e IgD en su superficie de forma simultanea, además de HLA-DR, siendo muy escasos los que presentan otras Ig (IgG o IgA).

Estos linfocitos ya solo prosiguen su diferenciación a células plasmáticas cuando interaccionan con el antígeno, el cual se unirá preferentemente a los clones con los que tenga mayor afinidad. Esta unión es precisa, pero no suficiente, para comenzar la segunda etapa de la diferenciación del linfocito B. Además es necesaria la presencia de linfocitos T cooperadores y la producción de linfocinas por estas células.

Al iniciarse la respuesta, los linfocitos B se transforman mayoritariamente en células plasmáticas, pero una fracción de los mismos sufre mutaciones en sus genes V y cambian su isotipo a IgG o IgA, para pasar de nuevo a linfocito pequeño, las células de memoria. Solo

aquellos clones que por haber aumentado su afinidad para el antígeno se unan a él, acabarán transformándose en células de vida larga; el resto desaparecen rápidamente. Estas células, ante una nueva aparición del antígeno, montarán una respuesta mayor, más rápida y de mayor afinidad (respuesta secundaria).

Al transformarse el linfocito B en célula plasmática pierde: los receptores para Fc, para complemento, las inmunoglobulinas de superficie y determinados antígenos de diferenciación; expresando otros, característicos de célula plasmática.

Subpoblaciones de linfocitos B.

No están tan delimitadas como en el caso de los linfocitos T, salvo en el caso de la población CD5+. Sin embargo, desde el punto de vista funcional, sí cabe distinguir células B vírgenes y células B de memoria.

Las primeras tienen genes de la región V de las cadenas de inmunoglobulinas que están compuestos por fragmentos del genoma reordenados, pero que no han sufrido mutaciones. Sus inmunoglobulinas de superficie son IgM e IgD y son las responsables de la respuesta primaria.

Por el contrario, las células de memoria, responsables de la respuesta secundaria, presentan genes V, tanto para cadenas ligeras como pesadas, que han sufrido diversas mutaciones y han sido seleccionados por el antígeno por su mayor afinidad. Estas células ya tienen en su superficie la inmunoglobulina con el isotipo que van a producir (mayoritariamente IgG). También hay una población de células cuyos genes V se forman a partir del reordenamiento de determinados segmentos de la línea germinal, que no sufren mutaciones en esos genes V una vez formados y que dan origen a los llamados anticuerpos naturales. Estos anticuerpos son poliespecíficos, tienen idiotipos comunes, forman una red idiotípica fuertemente interrelaciona-

da y se producen sin que exista un estímulo antigénico externo. Parece que las células que los producen estarían seleccionadas para formar un repertorio restringido, con misiones de defensa, regulación de la defensa y mantenimiento de la tolerancia frente a lo propio. La subpoblación de linfocitos B CD5+ estaría integrada en ese conjunto de linfocitos productores de los anticuerpos naturales ^{45,164}.

Linfocitos B CD5+.

Esta subpoblación de linfocitos B se caracteriza por tener el antígeno CD5 (que se expresa normalmente en los linfocitos T) en su membrana. Los prescursores de estas células se encuentran en tejidos linfoides fetales, pero no en la médula ósea de individuos adultos, por lo que su relación con el resto de los linfocitos B no está totalmente aclarada. Son células que están en pequeños porcentajes en la circulación y los tejidos y que parecen renovarse a sí mismas. Producen fundamentalmente IgM, especialmente autoanticuerpos polirreactivos y están aumentadas en algunas enfermedades autoinmunes. Su relación con este tipo de procesos ha dado pie a muchas hipótesis aún sin confirmar. También son los responsables de las leucemias linfoides crónicas, ya que éstas son proliferaciones de linfocitos B CD5+ ⁴⁵.

1.1.1.3.3.3. LINFOCITOS NO-B NO-T

Son el 5% de los linfocitos de la sangre periférica, no presentan las características fenotípicas de los B ni de los T. Constituyen una población heterogénea que, además de contener algunos precursores linfoides, está constituida, mayoritariamente, por los llamados linfocitos grandes granulares (LGL, *large granular lymphocytes*).

Estas células tienen función citotóxica: la llamada citotoxicidad natural (llamándose células NK, *natural killer*) o la citotoxicidad natural dependiente de anticuerpo (ADCC), siendo entonces llamadas células K. Muchos de los linfocitos no-B no-T poseen simultáneamente actividad NK y ADCC.

La citotoxicidad natural es la capacidad de lisar a ciertas poblaciones celulares, fundamentalmente neoplásicas, sin mediar un reconocimiento antigénico y, por tanto, sin que una inmunización previa pueda mejorar la respuesta ¹³⁰. A diferencia de la mediada por L T citotóxicos (células CTL), no tiene restricción HLA, no hay especificidad de cada clon para un determinado Ag y tampoco existe memoria inmunológica. Las células que pueden ser destruidas han de tener, sin embargo, ciertos determinantes comunes reconocidos por algún tipo de receptor de la célula NK, cuyas características, actualmente, se ignoran. Mediante el clonaje de células NK se ha deducido la existencia de varias subpoblaciones, probablemente con estructuras de reconocimiento diversas ¹⁷⁷. Los determinantes reconocidos por estas estructuras están fundamentalmente en la superficie de las células tumorales y de las células infectadas por virus, por lo que son éstas las células destruidas por este mecanismo.

Aunque la mayoría de las células capaces de producir citotoxicidad natural son linfocitos no-B no-T, algunas expresan antígenos de diferenciación de linfocitos T. Se ha sugerido que estas células CD3+ que lisar un amplio espectro de células tumorales sin restricción HLA, podrían formar un grupo especial de L T citotóxicos con actividad NK que, tal vez, estén reconociendo algún antígeno de activación común a células neoplásicas. Este reconocimiento se realizaría a través de la estructura CD3/TCR, ya que Ac frente a ella inhiben su capacidad citolítica.

La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) está producida por células que poseen receptores para el Fc de la IgG (**Fig. 1.**). Esto les permite unirse y lisar a aquellas

células a las que se haya unido un anticuerpo IgG. Este tipo de citotoxicidad es característico de las células K, pero también puede ser realizado por otras poblaciones celulares que tienen receptores para el Fc de la IgG (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, etc.).

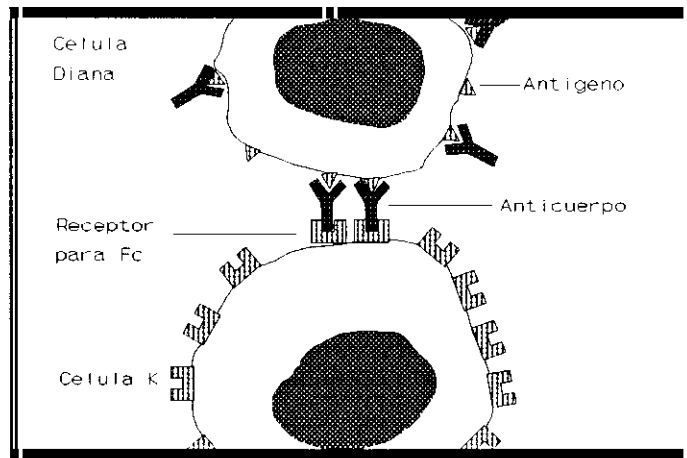


Fig. 1. Citotoxicidad celular dependiente de Ac. Una vez que la célula diana está recubierta de Ac puede ser reconocida y lisada.

1.1.1.3.3.4. CEL. DEL SIST. MONONUCLEAR-FAGOCITICO

Se originan en la médula ósea a partir de una célula madre mieloide llamada CFU/GM (unidad formadora de colonias granulocito-monocito) que da origen también a los granulocitos. Las células de este sistema salen de la médula como monocitos y van a localizarse en los diferentes tejidos, adoptando las características y el nombre de macrófagos hísticos, los cuales sufren diferentes grados de diferenciación y especialización, en función del tejido donde se hallan y de los estímulos recibidos.

El macrófago hístico no estimulado o "residente" guarda alguna semejanza con el monocito por su morfología y su capacidad funcional es, todavía, limitada aunque es potencialmente capaz de llegar a realizar unas funciones muy diversas.

En general, se denomina macrófago activado a aquél que es capaz de destruir todo tipo de microorganismos intracelulares y/o lisar células neoplásicas. Hoy se sabe que el término "macrófago activado" no indica una única vía de maduración, sino que dependiendo del tipo

de estímulo y el ambiente, esta célula va a adquirir unas u otras propiedades. A los macrófagos que han desarrollado cualquiera de ellas (destrucción de parásitos intracelulares, citotoxicidad de células tumorales, ADCC) se les denomina macrófagos activados, aunque solo estén preparados para realizar una de ellas.

Entre los dos extremos de macrófago hístico (reposo y activado) hay una serie de estadios intermedios en los que el macrófago ya ha recibido ciertos estímulos y ha modificado sus características funcionales. Uno es el macrófago que se encuentra inmerso en una respuesta inflamatoria, que ya muestra un incremento en su capacidad fagocítica y su quimiotaxis. Otro, es el que se encuentra inmerso en una respuesta inmune y ha sido expuesto a linfocinas, fundamentalmente IFN- γ . Desarrolla la capacidad de presentar Ag de forma eficiente y de unirse selectivamente a células tumorales. Si recibe alguna otra señal (por ejemplo, endotoxina), su activación se completa, aumentando su capacidad de lisar células tumorales ¹²⁵.

Funciones de los macrófagos.

Citotoxicidad directa. Está dirigida contra células tumorales. Se efectúa en dos fases: una primera de unión a la célula diana; y, una segunda de liberación de productos líticos (el más importante es una proteasa neutra).

ADCC. También se realiza en dos pasos. Primero un anticuerpo hace de puente en la unión con la célula diana. En el segundo la lisis se lleva a cabo fundamentalmente por la liberación de H₂O₂ estimulada por la unión a los receptores Fc.

Lisis de microorganismos. Los parásitos obligadamente intracelulares (bacterias, protozoos) penetran o son fagocitados fácilmente por los macrófagos no activados, pero consiguen evitar la unión de lisosomas al fagosoma que los contiene evitando así los productos bactericidas de

aquellos y proliferando en el interior de la célula. Por el contrario, si el macrófago está activado, entonces es capaz de lisar los microorganismos fagocitados. En esta lisis es muy importante la producción y liberación de compuestos oxigenados de acción bactericida como el anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los radicales hidroxilo ($OH^\cdot$).

Fagocitosis. Se realiza fundamentalmente después de la unión a través de receptores para el Fc y C3 que están aumentados en número y movilidad sobre la membrana celular en los macrófagos inflamatorios.

Quimiotaxis. Aumenta la capacidad de responder a estímulos quimiotácticos de los macrófagos que están en los lugares donde se produce una respuesta inflamatoria.

Presentación de antígeno. Requiere la expresión de antígenos HLA clase II. Esta se ve aumentada por la presencia de interferón gamma producido en una respuesta inmune.

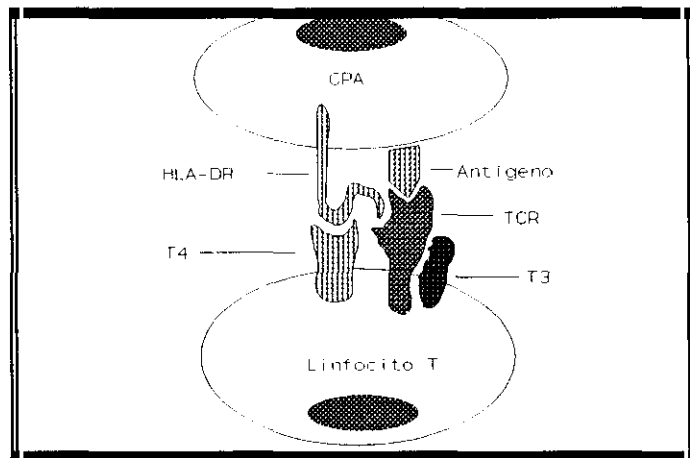
1.1.1.4. INTERACC. CELULARES DE LA RESPUESTA INMUNE

El reconocimiento de un Ag por un L a través de sus receptores no es suficiente para generar una respuesta inmune. Se necesita la puesta en marcha de 3 fases consecutivas de la respuesta, que se realizan gracias a interacciones celulares. En estas interacciones intervienen moléculas de la membrana celular, que se reconocen y establecen puentes de unión (receptores, HLA, moléculas de adhesión, etc.) y mediadores solubles (IL). Las 3 fases de la respuesta inmune son: a) presentación del Ag a los L ($CD4^+$); b) cooperación proporcionada por estos últimos a los L efectores de la respuesta, que hayan entrado en contacto con el Ag para su activación, proliferación y diferenciación; c) localización de los L T efectores y de las células inflamatorias en los lugares donde se ha de eliminar el Ag, y destrucción de éste.

1.1.1.4.1. PRESENTACION DEL ANTIGENO

Los L T solo reconocen Ag presentados por otras células que los procesan e introducen pequeñas porciones de los mismos en una hendidura que poseen las moléculas HLA. El requisito indispensable para que un Ag o una determinada región del mismo (epítotope), pueda dar origen a una respuesta inmune, es que sea capaz de acoplarse en la región existente al efecto, en algunas de las moléculas HLA que expresan las células de ese individuo (Fig. 2.).

Las moléculas propias del huésped que pueden unirse no generan una respuesta, porque el sistema inmune pone en marcha una tolerancia específica para ellas al encontrárselas en fases tempranas de su desarrollo.



Existen unas células, llamadas presentadoras de Ag, que son

Fig. 2. Reconocimiento del Ag por el L T. El L T debe estar asociado a un Ag HLA clase I o II. CPA: célula presentadora de Ag; TCR: receptor del L T.

capaces de endocitar Ag, procesarlos e incorporarlos a moléculas de HLA clase II que ellas mismas expresan en su superficie. Son, fundamentalmente, las células dendríticas, los linfocitos B y todas las células de la estirpe monocito-macrófago. Los L B son particularmente importantes cuando la concentración de antígeno es muy pequeña, ya que la inmunoglobulina de superficie actúa como receptor muy específico para capturarlo. Desgraciadamente sólo se hallan en número suficiente en las respuestas secundarias, cuando los clones con especificidad para los antígenos se encuentran expandidos ¹⁷⁸.

Los Ag extraños son desnaturalizados y reducidos a fragmentos por proteólisis en endosomas, fagosomas y lisosomas. Probablemente allí se unen a las moléculas HLA clase II. Estas son producidas en el retículo endoplásmico, donde se asocian a una molécula (cadena invariante o Ii), que se incrusta en la ranura preparada para unir y presentar Ag y evita así que péptidos propios se unan a ella. En las vesículas endosómicas, las moléculas HLA clase II pierden la cadena Ii y se unen a péptidos resultantes de la degradación de los Ag extraños. Cada molécula HLA puede unir péptidos diferentes y de esto depende la restricción de la respuesta dependiente de estos alelos. Una vez realizada la unión, el complejo es transportado a la superficie celular, quedando expresado durante un tiempo corto. L T CD4+ de clones con especificidad para el complejo lo reconocerán y se activarán, iniciándose la respuesta ¹²⁷.

Los Ag HLA clase I están presentes en todas las células del organismo (salvo los hematíes y determinadas zonas del trofoblasto). También son producidos en el retículo endoplásmico, pero al no unirse a la cadena invariante, incorporan ya, allí mismo, cualquier péptido producido por la propia célula y son transportados a la membrana celular, donde presentan a sus propios Ag. Sólo cuando se encuentran parasitados por virus o sufren una transformación neoplásica producen moléculas distintas a las suyas y, por tanto, presentan en sus moléculas HLA epítopes para los cuales el sistema inmune no es tolerante. En ese momento, L T citotóxicos pueden reconocerlos y destruir esas células, siempre que L cooperadores hayan sido activados en su proximidad por fragmentos de Ag presentados por moléculas HLA clase II.

1.1.1.4.2. MOLECULAS DE ADHESION

En toda interacción entre células de la respuesta inmune participan las llamadas moléculas

de adhesión. Estas son muy importantes en la relación entre el linfocito T y la célula presentadora de antígenos, entre linfocitos B y T, en la migración de los linfocitos T y células inflamatorias a los tejidos y en la unión de células citotóxicas a la célula diana. En la actualidad se han descrito unas 20 moléculas de adhesión y se ha comprobado que su misión no es únicamente reforzar la estabilidad de la unión entre las células mientras se realiza la función (reconocimiento del antígeno, activación celular, citolisis, etc.), sino que también transmiten información y participan en dichas funciones. Entre estas moléculas cabe destacar: a) CD4 y CD8, glicoproteínas de membrana que caracterizan a las dos grandes subpoblaciones de linfocitos T, y que reconocen regiones no polimorfas de las moléculas HLA de clase II y I, respectivamente; b) CD2, presente en todos los linfocitos T, que reconoce a la molécula LFA-3 (*lymphocyte function associated antigen 3*)(CD58), y que fue inicialmente descrita como molécula de activación de linfocitos T, pero que como la mayoría de estas moléculas cumple ambas funciones; c) las integrinas, compuestas por dos cadenas alfa y beta ligadas de forma no covalente. Están clasificadas en tres grupos, cada uno de los cuales comparte una cadena beta (β_1 , β_2 y β_3). Hay siete del grupo VLA que comparten la cadena β_1 , y tres integrinas leucocitarias que comparten la cadena β_2 (CD18): el LFA-1 (CD11a/18), CR3 (receptor para el complemento 3)(CD11b/18) y p150/95 (CR4)(CD11c/18), y d) ICAM-1 (CD54) e ICAM-2 (*intercellular adhesion molecule 1 y 2*) que reconocen al LFA-1.

En la interacción entre linfocito T y célula presentadora de antígeno, la secuencia de los acontecimientos parece ser la siguiente : a) contacto inicial y débil interacción bidireccional entre LFA-1 e ICAM-1; b) lo anterior permite el reconocimiento por el TCR del antígeno presentado por moléculas HLA, participando también CD4 o CD8, que reconocen regiones invariantes de HLA clase II o clase I, respectivamente. Si no se produce reconocimiento

antigénico, la unión débil y no específica entre LFA-1 e ICAM-1 se rompe, y las células se separan; c) si hay reconocimiento antigénico, se induce la aparición de moléculas LFA-1 de alta afinidad, una unión ya más estable, en la que participan otras moléculas CD2-LFA3, y la activación de la célula presentadora con secreción de factores que contribuyen a la activación del linfocito T (fundamentalmente IL-1); d) finalmente, la activación del linfocito T por la acción conjunta de reconocimiento del antígeno, interacción de moléculas de adhesión y factores solubles ³³¹. En la interacción entre linfocito T y B, la secuencia inicial para la presentación del antígeno por las moléculas HLA clase II de la célula B al linfocito T, y la activación de éste, siguen un esquema muy similar a la interacción producida con cualquier otra célula presentadora de antígeno. Posteriormente, la secreción de linfocinas por el linfocito T (IL-4, IL5...) actúa como un segundo grupo de señales, que junto con las proporcionadas por aquellas producidas por los contactos intercelulares, dan lugar a la activación del L B ²³³.

En la respuesta inflamatoria aguda, existe un aumento de la permeabilidad vascular, con movilización y acumulación de leucocitos, principalmente neutrófilos y monocitos, en el foco inflamatorio. La adhesión de estas células a la pared vascular es un paso muy importante para su migración posterior. Esta adhesión se inicia por cambios que aparecen en el endotelio, producidos por citocinas y/o la activación del complemento. Las citocinas producen, fundamentalmente, la síntesis de ELAM-1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule 1*) por la célula endotelial, y un gran aumento de expresión de ICAM-1 en esas mismas células. La activación del complemento va a generar C3bi, que se fija a la célula endotelial y sirve de puente entre ella y el CR3 y CR4, lo cual favorece la adhesión de las células fagocíticas al endotelio en los lugares en los que hay una respuesta inflamatoria ³³⁵.

Cuando un linfocito T citotóxico encuentra una posible célula diana, se establece un contacto

inicial a través de la interacción LFA-1/ICAM-1. Esto permite al TCR comprobar si existe algún antígeno complementario presentado por HLA clase I. Si no lo hay, las células se separan. Si lo hay, CD3 transmite la señal al interior del linfocito, lo que provoca la activación de LFA-1 por fosforilación de su cadena beta. Ello provoca una unión mucho más estrecha, y la liberación de moléculas citotóxicas hacia la célula diana, lo que provocará su lisis ⁹³.

1.1.1.4.3. REGULACION POR LINFOCITOS T

Subpoblaciones de linfocitos regulan la respuesta inmune, tanto humoral como celular, merced a interacciones con las células efectoras y la secreción de linfocinas. La subpoblación CD4+ (T4) es la más importante a este respecto, y se ha observado que dentro de ella existen células que producen distintos patrones de linfocinas, lo que les confiere distinta capacidad reguladora.

En el ratón, los L T4 en reposo (ThO), cuando inicialmente son estimulados por Ag presentado por HLA clase II y factores solubles producidos por la célula presentadora, comienzan a producir únicamente IL-2, y a expresar en su superficie receptores para la IL-2. Esto inicia la proliferación de los clones respondedores y su diferenciación. Todo ello da lugar a células más diferenciadas (Th1 y Th2 fundamentalmente) capaces de producir múltiples linfocinas. En humanos, la secuencia debe ser similar, aunque los fenotipos de las células diferenciadas sean mal conocidos. Por el momento, se ignora si las distintas poblaciones de células diferenciadas se originan a partir de una única célula ThO, o si éstas ya están predeterminadas en su diferenciación.

Las respuestas celulares se originarían a partir de células productoras, fundamentalmente,

de IL-2 e IFN- γ (Th1). Estas linfocinas son las más importantes en la estimulación de L T citotóxicos, células NK y macrófagos, induciendo una importante respuesta inflamatoria, típica de las reacciones de hipersensibilidad retardada.

En la respuesta humoral, la diferenciación de los L B a células productoras de Ac se logra fundamentalmente gracias a la colaboración de los L Th2. Aunque los L Th1 pueden colaborar en la producción de determinados isotipos (IgG2a en el ratón), suprimen a la mayoría (especialmente IgG1 e IgE), y por tanto la producción de Ac. Esto depende, sobre todo, del IFN que inhibe la producción de dichos isotipos, y tiene además un efecto supresor sobre la proliferación de las células Th2. La IL-4, producida por las células Th2, tiene el efecto contrario, aumentando la producción de IgG1 e IgE y la proliferación de las células Th2. Además, estas células producen también IL-10 (denominada antes "factor inhibidor de la síntesis de linfocinas"), que suprime la producción de las linfocinas producidas por Th1 (especialmente el IFN- γ), pero no las de Th2. En esta situación (bien conocida sólo en el ratón pero verosimilmente similar en el ser humano) diversas subpoblaciones de células T4 diferenciadas, productoras de múltiples linfocinas, cooperan en los diversos tipos de respuesta, actuando también como células supresoras de otros tipos de respuesta. Esto explica que las respuestas intensas humorales y celulares se excluyan mutuamente, y el gran predominio de que una ocurra siempre en una casi total ausencia de la otra.

La población CD8+ (T8) tiene funciones fundamentalmente citotóxicas, aunque diversos experimentos han mostrado que pueden actuar como supresoras. Esto último está sometido a discusión. Sin embargo, dado que el patrón de linfocinas que producen es muy similar al de las células Th1, es posible que en determinadas situaciones actúen como supresoras de la respuesta humoral a través de la producción de IFN- γ ²²³.

1.1.1.4.4. COOPERACION T-B

Se conocen dos tipos de cooperación T-B. Aquella en la que es el propio linfocito B el que presenta el Ag a la célula T4, y aquella en la que la presentación se realiza por otras células (macrófagos, células dendríticas, etc.). El primer caso ocurre cuando la cantidad de Ag es mínima y los linfocitos B, mediante sus receptores específicos, lo reconocen y lo endocitan para procesarlo y presentarlo. Esto sucede, en general, en respuestas secundarias y fuera de los órganos linfoides. Cuando la cantidad de Ag es mayor, las células presentadoras que no tengan receptores específicos para él también pueden presentarlo. Esto ocurre principalmente en el bazo y los ganglios linfáticos, donde se concentran los Ag. En el primer caso la producción de linfocinas por el L T llega casi únicamente a la célula B presentadora. En el segundo, la respuesta T es mayor y los mediadores producidos pueden activar otras células, aunque para que esta activación sea óptima es necesario que ellas también fueran activadas simultáneamente por el Ag. En cualquier caso, tanto la vida media como el radio de acción de estos factores son muy reducidos, por lo que su efecto es siempre muy localizado. Por lo demás, en ambos casos las linfocinas presentes y la secuencia de acontecimientos parece ser la misma. Aunque IL-1, IL-2 e IFN- γ juegan algún papel (no bien delimitado aún en el caso de las dos primeras), los mediadores responsables fundamentalmente de la proliferación y diferenciación a célula plasmática de los L B, son IL-4, IL-5 e IL-6. Cada uno de ellos, además, estimula, preferentemente, la producción de un determinado isotipo. La IL-4, que es la única que interviene en los primeros pasos de la activación del L B y colabora de forma importante en la proliferación y diferenciación, es la única capaz de inducir el cambio a IgE. Y la IL-5 contribuye principalmente a la producción de IgA ¹.

1.1.1.4.5. MEDIADORES SOLUBLES: INTERLEUCINAS

La comunicación entre células del sistema inmune se establece en buena medida a través de la producción de factores solubles, llamados de forma genérica *citocinas*, para los que existen receptores específicos en la superficie celular. Estos factores, que actúan como mediadores entre células, fueron divididos en *linfocinas* (= linfoquinas) o *monocinas* (= monoquinas), según fueran producidos por linfocitos o monocitos, respectivamente. También recibieron nombres específicos según su función (por ejemplo, factor de crecimiento de linfocitos T, factor activador de macrófagos, etc.) Sin embargo, cuando se clonaron los genes que los codifican y surgió la posibilidad de producir los factores por ingeniería genética en el laboratorio en grandes cantidades y altamente purificados, pudo comprobarse que, en su mayoría, pueden ser producidos por varias estirpes celulares y participar en varias actividades. Se acordó entonces acuñar el término "*interleucina o IL*" (o interleuquina), definida como proteína producida por determinados leucocitos que regula el crecimiento y la activación de otros leucocitos, y se decidió denominar así (acompañadas de un número de orden; IL-1, IL-2, etc.), sólo a aquellos factores que, una vez clonado el gen que los codifica, se comprobara que fueran producidos por leucocitos y ejercieran múltiples acciones sobre estirpes celulares entre las que se contaran los leucocitos. Se conocen actualmente una veintena de interleucinas, aunque sólo se les ha dado este nombre y un número de orden a aquellas que por tener previamente varias denominaciones, generaban confusión. Otras con una denominación ya bien establecida (por ejemplo, interferón- γ , factor de necrosis tumoral, etc.) la han conservado.

Las características más llamativas de estos factores que median "entre leucocitos" es su pleiotropismo y redundancia, es decir, la capacidad de cada uno de ellos de ejercer acciones

muy diversas, en ocasiones sobre múltiples estirpes celulares, y la propiedad de varias de ejercer una misma función. Esta complejidad, a primera vista sorprendente, es sin duda lo que permite una regulación más fina en cualquier punto y en cualquier momento. Probablemente, también es un mecanismo de protección que evita que un microorganismo, al producir algo que interfiera con uno de ellos, cause un trastorno importante en la regulación del sistema.

También es característica de estos factores su vida media muy breve, y las pequeñas cantidades en que son producidos, lo que hace que en circunstancias normales su radio de acción sea muy pequeño. Esto es más evidente en los mediadores producidos por linfocitos (IL-2, IL-4, IL-5) durante breves espacios de tiempo en respuesta a estímulos específicos (Ag) y su acción es local. Al contrario, los producidos mayoritariamente por células no linfoides (IL-1, IL-6, TNF- α) pueden generarse durante más tiempo, en respuesta a estímulos no específicos (polisacáridos bacterianos) y aparecer en concentraciones detectables en suero, que pueden causar efectos nocivos en el huésped. En condiciones normales, se detectan en suero IL-6 y M-CSF, y en condiciones patológicas (infecciones masivas, respuestas autoinmunes o contra injertos) pueden también detectarse IL-1, G-CSF y TNF- α y receptores para IL-2.

En general, se producen varios mediadores solubles en respuesta a un estímulo y su naturaleza depende de las poblaciones celulares activadas. Una misma población da lugar a diferentes factores ante diferentes estímulos y el efecto final depende de la combinación de factores presentes. Esto hace difícil conocer con exactitud cuáles son las funciones de cada una de las interleucinas y aún mucho más difícil manipular estas actividades en beneficio del huésped enfermo. De todas formas, merced a la utilización de interleucinas puras producidas por ingeniería genética y de anticuerpos monoclonales contra ellas, que pueden bloquearlas de manera muy específica *in vitro* e *in vivo*, se ha conseguido un conocimiento bastante exacto

de las mismas y, en situaciones patológicas, se están consiguiendo también importantes avances terapéuticos, al menos en estudios experimentales.

Función de la IL-1:

- * Induce al L T4 a producir IL-2.
- * Favorece la activación, diferenciación y proliferación del L T8, y más aún del T4.
- * Favorece la maduración y proliferación del L B.
- * Induce la mitosis de los timocitos.
- * Favorece la producción de pirógenos endógenos.
- * Estimula a los hepatocitos para sintetizar factores del complemento y proteína C reactiva.
- * Aumenta la potencia fagocítica y digestiva de los macrófagos.

Función de la IL-2:

- * Induce la maduración y división de los L T8.
- * Favorece la proliferación del L B.
- * Modula la actividad de los L T8 y de la sensibilidad retardada.
- * Induce a la célula presentadora de Ag a aumentar la producción y expresión de las moléculas HLA clase II.

1.1.1.5. ANTIGENOS Y ANTICUERPOS

El sistema inmune es activado basalmente por todas las estructuras moleculares, tanto internas como externas, produciendo respuestas celulares y/o humorales de afinidades muy variadas, que son la base del equilibrio dinámico del sistema y que, en un momento dado, le

permiten hacer frente a las agresiones externas.

A estas estructuras moleculares se las denomina genéricamente antígenos, y a los productos de la respuesta inmune humoral, anticuerpos. Los anticuerpos van a interactuar con los antígenos frente a los que se han producido, para tratar que sean eliminados. La característica fundamental de los anticuerpos es su especificidad, es decir, la capacidad para reconocer y distinguir entre estructuras antigénicas diferentes. Son capaces de combinarse con mayor fuerza con determinadas estructuras, con menor con estructuras relacionadas, pero no se combinan con estructuras diferentes.

1.1.1.5.1. ANTIGENOS

Genéricamente se denomina antígeno (Ag) a toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmune específica e interactuar específicamente con los productos de esa respuesta: anticuerpos (Ac) y linfocitos sensibilizados.

Físico-químicamente pueden ser particulados (es decir, son parte de una partícula mayor, como células, bacterias, virus, etc., bien estructuralmente o adsorbidos a ellas) o solubles.

Desde el punto de vista genético pueden clasificarse en xenoantígenos (pertenecientes a especies diferentes), aloantígenos (a individuos de la misma especie, pero con carga genética diferente) y autoantígenos (sustancias del propio individuo que en ciertas condiciones son capaces de inducir una respuesta inmune autorreactiva).

Desde la óptica de su estructura bioquímica, la mayoría son proteínas de peso molecular elevado. Aunque se pensaba que había proteínas, como el colágeno, que no eran antigénicas, se han encontrado condiciones en las que sí se comportan como tales.

Las variaciones en el grado de antigenicidad de unas proteínas a otras dependen, en gran manera, de su composición en aminoácidos. Las proteínas con mayor proporción de residuos aromáticos (particularmente tirosina) son mejores antígenos que aquellas compuestas fundamentalmente por aminoácidos no aromáticos.

En comparación con las proteínas, cualquier otra sustancia es menos antigénica, ya que sólo ellas son capaces de iniciar una buena respuesta T. Los polisacáridos, por ejemplo, activan predominantemente los linfocitos B, induciendo unas buenas respuestas de anticuerpos en unas especies (hombre, ratón), pero pobre o ninguna en otras (conejos, cobayas), sin que se conozca por el momento la razón de esa diferencia.

Se denomina hapteno o antígeno incompleto a aquellas sustancias químicas de bajo peso molecular ($P_m < 4.000$ daltons) que por sí solas no son capaces de inducir una respuesta inmune, pero sí pueden interaccionar con anticuerpos específicos una vez producidos. Estos haptenos inducen una respuesta inmune cuando están unidos a una proteína a la que se denomina *carrier* o transportadora, que convierte al hapteno en un antígeno completo (Fig. 3.). Los

lípidos puros, por ejemplo, funcionan a menudo como haptenos, es decir, en estado puro son incapaces de activar a los linfocitos, pero unidos a una molécula *carrier* producen anticuerpos. Lo mismo parece ocurrir con los ácidos nucleicos puros; es posible obtener anticuerpos por inmuni-

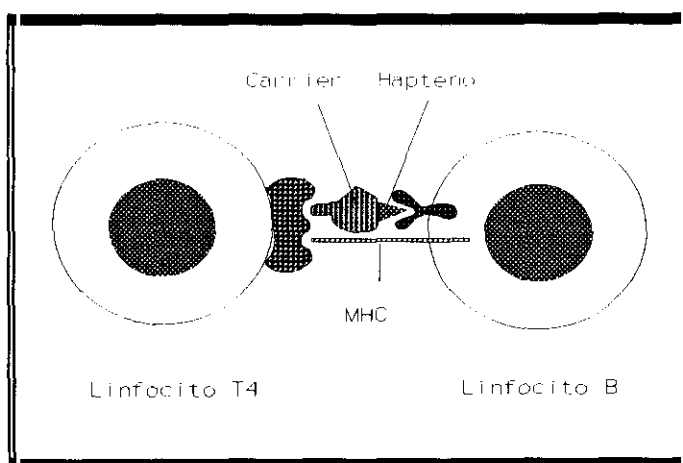


Fig. 3. Reconocimiento del complejo hapteno-carrier. Se realiza por la unión del hapteno al receptor del L B y del carrier al receptor del L T, en conjunción con el HLA.

zación con nucleoproteínas (complejo de ácidos nucleicos y proteína) pero no con ácidos nucleicos.

A la capacidad de inducir una respuesta inmune se le denomina inmunogenicidad. Así, un hapteno no será un inmunógeno salvo que vaya unido a un *carrier*.

Cada antígeno posee diferentes zonas de unión a anticuerpos también diferentes que se denominan determinantes antigénicos o *eptopes*. El tamaño de un determinante antigénico se corresponde estrechamente con el lugar combinante del anticuerpo. En una proteína está compuesto por 6-20 aminoácidos, en los polisacáridos por unos 6 azúcares y en los ácidos nucleicos por un número similar de nucleótidos. El número de *eptopes* de una molécula varía con el tamaño y complejidad bioquímica de la misma. En general, cuanto más compleja es una molécula, mejor funciona como antígeno. La superficie de una proteína es una sucesión continua de determinantes antigénicos potenciales.

La potencia antigénica de una molécula depende por un lado, de una serie de propiedades intrínsecas como son la accesibilidad de las secuencias expuestas, la carga y la movilidad molecular; pero por otro lado, depende de una serie de factores del huésped, como la tolerancia a lo propio, los Ag HLA y la red idiotipo-antiidiotipo. La existencia de dos tipos de linfocitos se refleja en la distinta capacidad inmunogénica de los antígenos para la respuesta celular y humoral. Las células T reconocen fragmentos de antígeno presentados en el seno de moléculas HLA clase II, mientras que esta presentación no es necesaria para los linfocitos B, los cuales, por el contrario, necesitan de la activación simultánea de linfocitos T que les proporcione cooperación.

Por tanto, las moléculas que lleven un solo determinante antigénico (antígenos monovalentes) no pueden activar a linfocitos B. Sin embargo, algunas moléculas monovalentes pueden

activar a las células T (por ejemplo, L-tirosina pasobenzonoarsonato, con un Pm de 409 daltons) induciendo inmunidad celular, pero no humoral. El glucagón, que solo tiene 29 aminoácidos es un buen ejemplo de estas propiedades. La molécula intacta activa a L T y B, siendo el fragmento N terminal contra el que se producen los anticuerpos, y el C terminal frente al que responden los L T. Si se rompe la molécula con tripsina, el fragmento N terminal ya no es capaz de estimular la producción de Ac, aunque si es capaz de combinarse con ellos (hapteno), mientras que el fragmento C terminal sigue siendo capaz de activar a las células T.

Ciertas moléculas pueden disparar la producción de anticuerpos incluso en animales sin linfocitos T. A estas moléculas se les denomina antígenos T independientes, en contraste con aquéllos que necesitan de la presencia de células T para estimular la producción de anticuerpos (Ag T dependientes). Los antígenos T independientes son moléculas largas (polímeros como polisacáridos bacterianos) y se desconoce todavía la forma en que estos antígenos eluden los requerimientos de la cooperación T.

1.1.1.5.2. ANTICUERPOS

Son proteínas elaboradas por las células plasmáticas en respuesta a una estimulación antigénica. Al conjunto de glicoproteínas del suero con esta función se les denomina inmunoglobulinas. Su caracterización ha sido posible gracias a la existencia de inmunoglobulinas homogéneas, que son producidas por las células plasmáticas neoplásicas en los pacientes con mieloma o macroglobulinemia de Waldenström.

Todas las moléculas de inmunoglobulina tienen la misma estructura básica. La forman 4 cadenas polipeptídicas, 2 grandes y 2 pequeñas, unidas entre sí por puentes disulfuro intercate-

narios, adoptando la forma de Y. A las cadenas grandes se les denomina cadenas pesadas, H (del inglés *heavy*) y a las pequeñas, cadenas ligeras, L.

Las inmunoglobulinas humanas se agrupan en cinco clases (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) en virtud de la estructura primaria y secundaria de sus cadenas pesadas a las que se denomina con la letra griega respectiva (α , μ , γ , δ , ϵ). Ciertas variaciones en la secuencia de aminoácidos de una misma cadena pesada determinan la existencia en el hombre de subclases, cuatro para la IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) y dos de IgA (IgA1 e IgA2). Solo existen dos tipos de cadenas ligeras: kappa y lambda, comunes a todas las clases, de tal forma que en una misma molécula las dos cadenas ligeras son del tipo K o λ . La IgG, IgD e IgE se presentan en forma de monómeros de unidades de cuatro cadenas. La IgA, especialmente en las secreciones, se encuentra en forma polimérica (especialmente dímeros), y la IgM en forma pentamérica.

Cuando se secuenciaron las cadenas ligeras homogéneas de las proteínas de Bence Jones se observó que los residuos de aminoácidos del 1 al 108 aproximadamente, variaban mucho de una a otra, mientras que los números 109 a 215 permanecían constantes. A estas regiones se las denomina VL, o región variable de la cadena ligera y CL o región constante de la cadena ligera. Estas regiones existen también en las cadenas pesadas (VH y CH).

Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras (VH y VL) están situadas en el extremo N terminal de la molécula y tienen aproximadamente la misma longitud. Las regiones constantes de ambas cadenas (CH y CL) están en el extremo C terminal siendo las CH mucho más largas que las CL.

Las regiones variables se caracterizan por las diferencias en las secuencias de aminoácidos que existen de una molécula a otra, aunque sean de la misma clase, subclase o tipo. Las regiones constantes, por el contrario, tienen secuencias parecidas en moléculas de la misma

clase, subclase o tipo.

Aproximadamente cada 110 residuos de aminoácidos existe un puente disulfuro intracatenario que establece las regiones de homología y que son dos en las cadenas ligeras, 4 en las cadenas pesadas γ , α y δ y 5 en las μ y ϵ . Los 60 aminoácidos centrales de estas regiones están doblados en forma de asa, y se les denomina dominios globulares. En cada región de homología (la secuencia de aminoácidos en moléculas de la misma clase es similar) reside una propiedad biológica determinada.

Las regiones variables de cada molécula de Ig constituyen la base de la especificidad de los anticuerpos. No todos los aminoácidos que las componen se encuentran implicados en la unión con el antígeno. Dentro de estas regiones (fragmento Fab o *antigen binding*) existen zonas cuya variabilidad en los aminoácidos que las componen es aún mayor. Se las denomina regiones hipervariables y constituyen las zonas que contactan con el antígeno, también llamadas regiones combinantes.

Al resto de la molécula que no se encuentra incluida en la porción Fab se la denomina fragmento Fc. La región de la cadena pesada conocida como *hinge* o bisagra consta de 15 aminoácidos que incluyen las cisteínas que forman los puentes disulfuro intercadena pesada. Es una región vulnerable al ataque enzimático, y es la responsable de la flexibilidad característica de las moléculas de inmunoglobulina, que les permite la combinación bivalente con un antígeno.

Las diferentes clases de inmunoglobulinas, aunque mantienen el esquema estructural, presentan algunas peculiaridades en cuanto a tamaño, composición de sus cadenas pesadas y carácter monomérico o polimérico.

La unión de las subunidades de 4 cadenas para formar los pentámeros de IgM, o los

dímeros, o trímeros, de IgA, se hacen mediante una cadena polipeptídica, de unos 15.000 daltons, que es sintetizada independientemente de las cadenas H y L, aunque por las mismas células y que se denomina cadena J.

La IgA de las secreciones está formada por dímeros unidos por su cadena J y una pieza polipeptídica que se conoce como componente secretor (CS). Este CS es sintetizado por las células epiteliales y se añade al dímero cuando éste atraviesa el epitelio. Protege a la IgA de la proteólisis por las enzimas gastrointestinales. Su presencia aislada en las secreciones parece indicar que su síntesis es independiente de la secreción de inmunoglobulinas.

Variabilidad genética de las inmunoglobulinas.

Esta variabilidad es de tres tipos:

1. Isotipos. Son las variantes existentes en todos los individuos normales de la especie y que vienen determinadas por las variaciones en las cadenas pesadas y ligeras determinantes de las clases, subclases, tipos y subtipos.

2. Alotipos. Son variaciones genéticas en una misma especie, dependientes de la existencia de alelos diferentes en un mismo *locus*. Se han determinado una serie de marcadores alotípicos, localizados en las regiones constantes de las cadenas ligeras y pesadas, que son útiles como marcadores genéticos en antropología e investigación de la paternidad.

3. Idiotipos. Son los definidos por las variaciones en las secuencias de las regiones hipervariables producidas por cada clon formador de un anticuerpo determinado. Los idiotipos son los marcadores individuales de la "región combinante" con el antígeno y son determinantes de la especificidad individual que caracteriza a cada molécula de Ig. Es posible identificarlos por que son capaces de generar la producción de anticuerpos específicos, los anticuerpos

antiidiotipo, de gran importancia en la regulación de la respuesta inmune. El sistema inmune puede producir respuestas antiidiotípicas frente a sus propios idiotipos (se poseen tantos como regiones variables) regulando su expresión y modulando, de este modo, la respuesta.

Funciones de las inmunoglobulinas.

La función primaria de las inmunoglobulinas es combinarse con el antígeno que ha dado origen a su producción, lo que lleva implícito las dos características de la respuesta inmune: especificidad y memoria. Los anticuerpos que se producen en la respuesta primaria son en principio de baja afinidad, aunque luego se produce una desviación hacia la producción de anticuerpos de mayor afinidad. Una parte de las células producidas en la respuesta van a constituir las células de memoria. Estas células persisten durante mucho tiempo y pueden ser estimuladas con una nueva exposición al antígeno, dando lugar entonces a anticuerpos de mayor afinidad, característicos de la respuesta secundaria.

Las diferencias marcadas que hay en las regiones hipervariables son las responsables de la amplia gama de especificidades distintas que nos muestran las inmunoglobulinas, ofreciendo de esta forma distintas posibilidades de unión a antígenos diferentes y, por tanto, de protección del organismo frente a ellos. El resto de las peculiaridades biológicas reside en las regiones constantes de las moléculas (Fc) y son diferentes de unas clases a otras.

1.1.1.5.3. REACCIONES ANTIGENO-ANTICUERPO

La unión del anticuerpo al antígeno se realiza por la región combinante de la Ig, que esta localizada en las regiones variables. Las regiones constantes, cuya función principal es

interaccionar con los tejidos del huésped, participan también en la unión, pues la región visagra le proporciona a la molécula una flexibilidad que le permitirá combinarse con determinantes antigénicos separados.

Las regiones hipervariables son las que contactan con el Ag y el resto de las regiones variables son esenciales para el mantenimiento de la integridad de la región combinante.

La unión del Ag y el Ac se produce por la formación de enlaces no covalentes entre el Ag y los aminoácidos que constituyen la región combinante. Las fuerzas de atracción intermolecular de este tipo (puentes de hidrógeno, Van der Waals e hidrofóbicas) son más débiles consideradas individualmente, que los enlaces covalentes, pero producen una energía de unión considerable cuando actúan en combinación. Estos enlaces no covalentes dependen críticamente de la distancia existente entre ellos. Por tanto, las estructuras del *epitope* y del sitio combinante del Ac, para ser capaces de unirse, tienen que ser complementarias; es decir, los grupos atómicos en las partes opuestas del Ag y Ac deben ser los adecuados para encajar el uno en el otro. De esta manera podrá actuar más de una fuerza no covalente y habrá energía de unión suficiente para resistir la disrupción termodinámica.

Estas fuerzas juegan un papel en la determinación de la especificidad de una molécula del Ac para un antígeno dado y su capacidad para discriminar entre antígenos, porque cualquier variación en la complementariedad producirá una caída en la fuerza total de la unión, por aumento de las fuerzas repulsivas sobre las atractivas.

A la fuerza de unión entre un antígeno y un anticuerpo se le llama afinidad y es el resultado de la suma de las fuerzas de reacción y repulsión. Esta interacción puede ser estudiada termodinámicamente.

Para medir la afinidad de una región combinante es necesario emplear un antígeno

monovalente, o mejor, un solo determinante antigénico aislado, un hapteno. Como los enlaces no covalentes entre Ac y hapteno son dissociables, la combinación es reversible, por lo que se puede aplicar a la reacción la ley de acción de masas y determinar la constante de equilibrio o afinidad del Ag por el Ac en situación de equilibrio.

Afinidad y avidéz.

Los anticuerpos son, potencialmente, multivalentes es decir, una molécula de anticuerpo formada por cuatro cadenas polipeptídicas tiene dos lugares de unión para el Ag. Además los antígenos tienen más de un determinante antigénico. Cuando un antígeno multivalente se combina con más de un sitio combinante de un anticuerpo, la energía de unión es mayor que la que tendría la unión de cada una de las combinaciones aisladamente, ya que para disociar la unión Ag-Ac los enlaces tienen que ser rotos simultáneamente.

A la fuerza de unión de un Ac multivalente a un Ag multivalente se le denomina avidéz, que es distinto de afinidad (fuerza de unión individual entre un determinante antigénico y una sola región combinante del Ac). La avidéz de un Ac por su Ag es dependiente de las afinidades individuales, pero es mayor que la suma de ellas consideradas individualmente.

En condiciones fisiológicas la avidéz es más relevante que la afinidad, debido a la multivalencia de la mayoría de los antígenos naturales.

Especificidad de un anticuerpo

Las reacciones Ag-Ac pueden mostrar un alto nivel de especificidad. Esto significa que los sitios combinantes de los Ac dirigidos contra determinantes de un antígeno no serán complementarios para determinantes de otro antígeno. La especificidad de un antisuero es el

resultado de las interacciones de los distintos anticuerpos con las diferentes partes de la molécula de Ag. Cuando dos antígenos diferentes comparten un mismo determinante antigénico, o dos de configuración muy similar, habrá una proporción de anticuerpos de uno que reaccionarán con el otro antígeno; esto se denomina reacción cruzada.

Existen evidencias de que el anticuerpo reconoce la configuración global del antígeno, más que su composición química, y los anticuerpos son dirigidos contra nubes electrónicas de estructuras tridimensionales particulares, más que estructuras químicas específicas. Existe también una relación inversa entre la carga del antígeno y los Ac que induce.

Los Ac son capaces de expresar una especificidad exquisita y distinguir pequeñas diferencias en la estructura primaria del antígeno, en la carga, configuración óptica y estérica.

Las investigaciones actuales sugieren que una molécula de Ac puede ser complementaria a varios Ag diferentes. La unión a estos antígenos es competitiva. La determinación de la afinidad y avidez de un anticuerpo, además de ofrecer información sobre la naturaleza de los puentes Ag-Ac, es de gran interés ya que afecta a sus propiedades fisiológicas y patológicas.

Anticuerpos monoclonales

Actualmente se pueden producir en el laboratorio moléculas de anticuerpo idénticas entre sí, en cantidades ilimitadas, mediante la fusión de un L B con células tumorales de estirpe B. Las células tumorales resultantes, pertenecientes a un mismo clon se denominan hibridoma.

La técnica se desarrolla tomando células B (por lo general del bazo de un ratón estimulado con el antígeno para el que se desean obtener los anticuerpos monoclonales) y fusionándolas con células tumorales B (también murinas). De las células resultantes, unas fusionadas, otras no, se seleccionan los hibridomas poniéndolas en cultivo en un medio en el que las células no

fusionadas no puedan sobrevivir. Los hibridomas son puestos en cultivo en diluciones límite, de tal forma que en cada cultivo no exista más de un clon. Entonces, se estudia su producción de Ac y se selecciona aquél que tiene la especificidad y afinidad deseadas. Este hibridoma podrá ser mantenido indefinidamente en el laboratorio y de él se conseguirán anticuerpos en enormes cantidades, bien en cultivos *in vitro* o, más abundantes aún, en forma aséptica en ratones (siempre con la misma especificidad, afinidad, isotipo, alotipo e idiotipo). Reconocerá un solo epítotope del antígeno, por lo que se podrá elegir aquél que tenga las propiedades deseadas.

Sus propiedades, muy diferentes a las de los anticuerpos policlonales, los hace insustituibles en numerosas ocasiones, aunque inferiores o complementarios a los antisueros. Entre sus ventajas destacan:

- 1.- Una vez obtenidos se pueden seguir produciendo indefinidamente, con las mismas propiedades, por lo que permiten estandarizar métodos de diagnóstico o tratamiento.
- 2.- Su exquisita especificidad dirigida a un solo epítotope permite reconocer y/o separar células o moléculas enormemente parecidas. Por ello, la reactividad cruzada con estas moléculas y/o células es despreciable, teniendo mucho mayor poder de discriminación.

Sus principales inconvenientes son:

- 1.- No se consiguen hibridomas duraderos y buenos productores con células humanas, por lo que en la mayoría de los casos hay que emplear los de ratón.
- 2.- En ensayos de laboratorio, con frecuencia deben ser empleados dos con diferente especificidad para poder reconocer una molécula por dos sitios.
- 3.- En tratamientos, el fenómeno de la modulación antigénica también obliga a utilizar más de uno en algunas ocasiones.

4.- En raras ocasiones presentan una reacción cruzada con algún epítotope que se encuentra en moléculas, en general sin ninguna relación con el antígeno para el que han sido seleccionados.

Sin duda sus ventajas superan ampliamente sus inconvenientes (que en la mayoría de los casos pueden ser obviados fácilmente) y suponen un importante logro tanto para el diagnóstico, como para el tratamiento con métodos inmunológicos.

Técnicas inmunológicas

Las reacciones Ag-Ac son la base de una gran variedad de técnicas desarrolladas por los inmunólogos y cuya aplicación se ha extendido a otras áreas de las ciencias biológicas, ya que la especificidad de la unión Ag-Ac permite la identificación y discriminación de cualquier molécula frente a la que se puedan obtener anticuerpos.

Precipitación. Cuando se encuentran en solución Ag y Ac se forman inmunocomplejos que precipitan. Dependiendo de las concentraciones de ambos, los complejos formados serán de mayor o menor tamaño y, por tanto, la precipitación más o menos visible. Si la reacción se lleva a cabo en un gel (polisacáridos de bajo peso molecular -agar o agarosa, generalmente- que se disuelven a altas temperaturas, forman un gel al enfriarlos y permiten el paso de proteínas a su través), la precipitación en la zona de equivalencia produce una banda visible.

Doble difusión en gel (*Ouchterlony*). En los pocillos hechos en un gel a una distancia adecuada, se colocan el Ag y el Ac. Al difundir y encontrarse se produce una banda de precipitación. La localización de la banda dependerá de la concentración relativa de ambos, quedando más alejada del pocillo en que la concentración sea mayor. Si hay más de un Ag reconocido por el antisuero, habrá más de una banda.

Inmunodifusión radial simple (Mancini). Se realiza incorporando al gel el Ac e introduciendo en el pocillo el Ag. De esta forma se produce una difusión del Ag alrededor del pocillo y cuando se alcanza la zona de equivalencia, se crea la precipitación en forma de anillo. A mayor concentración del antígeno mayor es el halo. Midiendo el diámetro del anillo se puede cuantificar la cantidad de Ag.

Nefelometría. Los pequeños agregados que se forman cuando mínimas cantidades de Ag y Ac se encuentran en solución, producen una turbidez, que puede ser medida por la dispersión de un haz luminoso. Añadiendo polietilenglicol a la solución, el tamaño de los complejos aumenta y, por tanto, se obtiene una mayor sensibilidad.

Inmunoelectroforesis. Se realiza en gel. Se combina la precipitación de complejos con la electroforesis o separación de los Ag de acuerdo con su carga. Primero se hace la electroforesis del Ag en un gel, sometiéndolo al paso de una corriente eléctrica, a un Ph en que las proteínas cargadas positivamente emigran hacia el polo negativo y al contrario. Una vez realizada la separación se corta una trinchera donde se introduce el antisuero, dejándolo difundir. Se forman arcos de precipitación, que permiten analizar cualitativamente la homogeneidad o heterogeneidad de las proteínas.

Inmunoelectroforesis cruzada o contrainmunoelectroforesis (CIE). Se realiza en geles de ágar, a un Ph tal que el Ac está cargado positivamente y el Ag negativamente. Aplicando una corriente eléctrica correrán el uno hacia el otro, precipitando. Así, se aumenta la sensibilidad hasta 20 veces y se acorta el tiempo.

Electroforesis en *rocket*. Es un procedimiento cuantitativo en el que el Ac está incorporado al gel a un Ph en el que los Ac no se muevan y el Ag esté cargado negativamente. Sometiéndolo a la acción de un campo eléctrico se forman los *rocket*, donde la altura es

proporcional a la concentración de Ag.

Aglutinación. La interacción entre células o grandes partículas con sus anticuerpos va a producir su aglutinación. Para ello es necesario un número suficiente de determinantes antigénicos en su superficie y de moléculas de anticuerpo para vencer la fuerza eléctrica de repulsión que poseen. La mayor avidez de la IgM multivalente la hacen mejor anticuerpo aglutinante que la IgG. Mediante esta técnica se pueden identificar los antígenos propios de las células y también los anticuerpos frente a esos antígenos, mediante la unión de Ag solubles a su superficie (aglutinación pasiva).

La más utilizada es la hemaglutinación, en la que se incorporan diferentes antígenos a la superficie de los hematíes tras un tratamiento adecuado de estas células.

Inmunofluorescencia. Se utiliza la propiedad que tienen ciertas sustancias de emitir luz (fluorescencia), cuando son excitadas con energía radiante. Las más empleadas son el isotiocianato de fluoresceína y la rodamina que fluorescen en color amarillo verdoso y rojo anaranjado respectivamente. Si se marcan los Ac con estas sustancias, no se altera la capacidad de unión a sus determinantes antigénicos propios, de ahí su utilidad en la identificación de Ag. Se puede utilizar el Ac marcado directamente con el fluorocromo (inmunofluorescencia directa) o un primer Ac sin marcar y hacer, posteriormente, una segunda incubación con un antisuero frente al primero, marcado con fluorocromo (inmunofluorescencia indirecta).

Citometría de flujo. Permite medir la cantidad de Ac fluorescente unido a las células. Una vez que se ha incubado una suspensión celular con un Ac determinado, se hacen pasar a las células por un haz de rayos láser. Un detector colocado perpendicularmente al haz recoge la intensidad de la señal, mientras otro registra el tamaño de esas mismas células. Mediante Ac monoclonales, esta técnica es de gran utilidad para la determinación de Ag de las membranas

celulares, que definen la estirpe celular y el estadio de diferenciación en que se encuentran. Haciendo pasar a las células teñidas por un campo eléctrico se puede conseguir separar las positivas de las negativas.

Radioinmunoensayo. Mediante esta técnica se pueden medir cantidades extremadamente pequeñas de proteínas (u otros Ag). La introducción de los Ac monoclonales ha aumentado mucho la sensibilidad y especificidad del método.

Se puede realizar de dos formas: por competición o en exceso de Ac. En el radioinmunoensayo (RIA) competitivo la sustancia que se va a medir (Ag) competirá en el sistema con un Ag purificado, marcado con un radionucleido, para combinarse con el Ac, que estará en cantidad limitada. De esta forma, cuanto mayor sea la concentración de Ag frío (no marcado), menor será la cantidad de Ag marcado que se unirá al Ac. En el RIA de exceso de anticuerpos, el que se marca con el isótopo es el Ac. El Ac marcado, puesto en exceso, será unido por la sustancia que se va a medir, en relación directa con la cantidad existente de ésta.

En ambas formas de RIA hay que separar adecuadamente la radiactividad fijada de la libre y así poder medir la radiactividad de los complejos y extrapolar los resultados.

Enzimoinmunoensayo. El marcador es una enzima en vez de un isótopo, por lo que habrá que medir la actividad enzimática sobre un sustrato adecuado, en lugar de la radiactividad. Es una técnica de igual sensibilidad y especificidad que el RIA, con la ventaja que no tiene la necesidad de manejar material radiactivo, por lo que desaparece el peligro de contaminación y se alarga la vida media de los reactivos. Se utiliza para medir tanto Ac como Ag. En cada uno de los pasos se realiza un lavado para retirar los componentes que no hayan reaccionado. Después de reaccionar enzima y sustrato, se mide la intensidad de color mediante un espectrofotómetro.

Inmunotransferencia (*Western blot*). Es muy útil para detectar Ag (o los Ac dirigidos frente a ellos) en una mezcla compleja de proteínas. Primero se realiza la separación de los Ag en una fase sólida (gel de poliacrilamida o ágar) mediante electroforesis y luego se transfieren a membranas (papel de nitrocelulosa) mediante el paso de una corriente eléctrica, a continuación pueden ser identificados enzimas. Pueden utilizarse técnicas directas (un Ac marcado) o indirectas (un primer Ac no marcado, seguido de un segundo Ac marcado).

En biología molecular se utilizan también otras dos técnicas de transferencia: el *Southern blot* en el que lo que se transfiere del gel al papel de nitrocelulosa es ADN; y, el *Northern blot* en el que se transfiere ARN.

1.1.1.6. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El sistema HLA está formado por una serie de genes estrechamente relacionados, que codifican las moléculas implicadas en el rechazo del injerto; sin embargo, el rechazo no es la función natural de estos genes.

El papel biológico actualmente propuesto es el de presentar el antígeno durante el reconocimiento específico realizado por los linfocitos.

En el hombre el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) se llama HLA (*Human leucocyte antigen*) debido a que la primera descripción de estos antígenos se hizo en leucocitos, utilizando la técnica de leucoaglutinación realizada por Jean Dausset en 1958.

El segmento cromosómico en el que se encuentran los *loci* HLA (en el brazo corto del cromosoma 6) corresponde únicamente a 1/1.000 del genoma humano total.

Estos *loci* pertenecen a dos clases llamadas clase I y II.

La clase I comprende los genes HLA-A, B y C mientras que la clase II corresponde a la región HLA-D con, al menos, 14 genes (Fig. 4.).

Por un abuso lingüístico, los genes que codifican los componentes del complemento (C2, C4A, C4B y proactivador del C3 o BF) suelen denominarse clase III. En la región HLA también se localizan otros genes de enzimas como la 21-hidroxilasa, a los que se les suele denominar como clase IV. Tanto los genes de la clase III

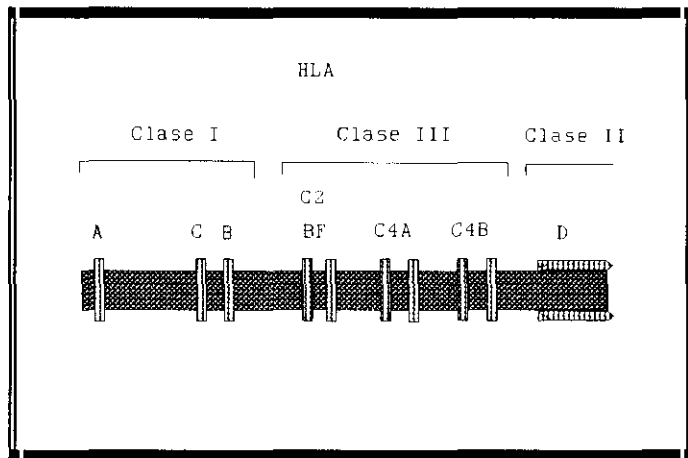


Fig. 4. Esquema general del complejo principal de histocompatibilidad.

como los de la clase IV no tienen función alguna en la presentación del Ag a los linfocitos T.

El conjunto de los genes HLA de clase I y II se caracterizan por tres propiedades:

A) El **polimorfismo** se debe a la existencia de un gran número de alelos para cada uno de estos genes. La diversidad genera cantidad de combinaciones en un cromosoma (haplotipo) y dado que tenemos dos cromosomas 6, el número de combinaciones genotípicas sobrepasa los 10^{10} . Este elevado nivel de diversidad explica por qué es tan difícil hallar dos personas no emparentadas con HLA idéntico.

B) La **codominancia** significa que se expresa cada uno de los alelos en un cromosoma y su producto puede ser detectado utilizando la técnica adecuada. Si una persona es heterocigota para este locus presentará los productos de ambos alelos en la superficie celular.

C) El estrecho **enlazamiento** en el brazo corto del cromosoma 6 significa que estos genes

se transmiten juntos, en bloque, de padres a hijos. Para cada elemento paterno, existen dos series de genes que pueden transmitirse en bloque, llamadas haplotipos. En total son 4 haplotipos: 2 del padre y 2 de la madre. Por lo que la probabilidad que dos hermanos sean idénticos es del 25%. Puede ocurrir también la recombinación entre dos haplotipos originando un nuevo haplotipo. La tasa de recombinaciones entre HLA-A y B, al igual que entre HLA-B y D, es del 1%. Aunque las regiones HLA-B y C están muy próximas, no existen prácticamente recombinaciones HLA-B, C.

Este complejo fue descubierto gracias al trasplante, pero este es un hecho accidental. La principal función biológica de las moléculas de clase I y II reside en la presentación del antígeno para ser reconocido por los linfocitos T. Las moléculas de clase I presentan el Ag a los linfocitos CD8 (T8) que son, predominantemente, citotóxicos, mientras que las moléculas de clase II presentan el Ag a los linfocitos CD4 (T4), principalmente implicadas en la regulación inmunitaria.

1.1.1.6.1. ESTRUCTURA DEL MHC

1.1.1.6.1.1. GENES Y PRODUCTOS DE CLASE I

Los productos de los genes de clase I consisten en una cadena pesada (glicoproteínas) controlada por genes del cromosoma 6, asociada a una cadena ligera (β -2-microglobulina) codificada por un gen situado en el cromosoma 15.

Los genes de clase I humanos son los HLA-A, B y C cuyos productos se expresan en todas las células nucleadas. Existen otros genes "clase I like" en el ratón y actualmente se están

detectando algunos en el hombre. Se diferencian de los de clase I por su menor polimorfismo, carente en algunos, y por la distribución tisular más restringida de sus productos.

HLA-A, B y C

Excepto entre hermanos, en la población humana no existen dos individuos HLA idénticos.

El **tipaje serológico** se basa en la citolisis por una técnica de linfocitotoxicidad. Los Ac se fijan, específicamente, sobre moléculas del MHC en la superficie del linfocito y el complejo Ag-Ac desencadena la reacción en cascada del complemento, lo que provoca la perforación de la membrana. Las células muertas se detectan por la incapacidad de excluir colorantes vitales tales como la eosina, el azul tripan o la nigrosina o bien por la liberación de cromo 51 previamente absorbido por las células.

También se puede utilizar la inmunofluorescencia en sustitución de la citolisis para poner de manifiesto la fijación de los Ac en los linfocitos. Para cada especificidad HLA se efectúan dos o tres reacciones con reactivos de diferente origen.

La definición de las tres *series alélicas* se realizó por métodos estadísticos y por análisis de segregación en familias. Dos alelos de una misma serie segregan independientemente, mientras que dos alelos de series distintas pueden ser transmitidos juntos. El hecho infrecuente de la recombinación permite decidir la definición de series distintas; esto explica el interés de los estudios familiares.

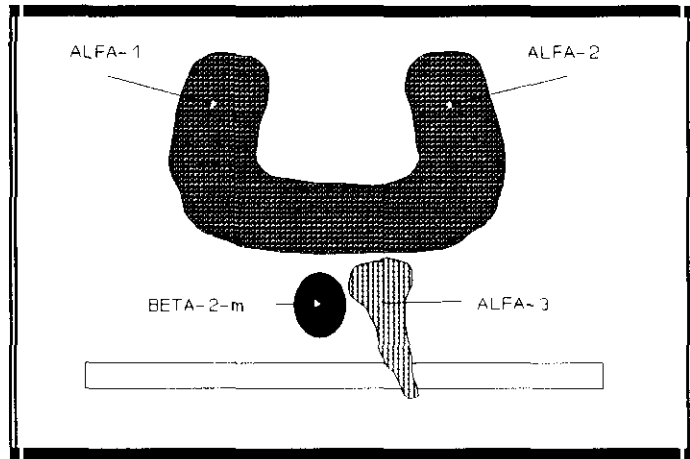
Las **frecuencias** de los alelos de clase I (HLA-A, B y C) varían de una población a otra e incluso en el seno de una pequeña región geográfica. La diferencia entre frecuencia observada y frecuencia esperada de una combinación se denomina *desequilibrio de enlazamiento* o Δ .

La **estructura de la molécula** es la asociación de una glicoproteína de 44 Kd y la β -2-

microglobulina (11 Kd); la primera contiene 3 dominios: $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ (Fig. 5.).

La secuencia de aminoácidos de algunos alelos ya ha sido descrita (HLA-A2 y B7), pero actualmente las nuevas secuencias se deducen a partir de estudios a nivel génico.

La estructura terciaria estudiada por métodos cristalográficos ha



puesto de manifiesto que entre los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ se encuentra

Fig. 5. Esquema de la molécula HLA. Los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ están en el exterior de la célula, formando una cavidad con dos rebordes sostenidos por el dominio $\alpha 3$ y la $\beta 2$ -microglobulina.

una cavidad cuyos bordes están constituidos por hélice α (una para $\alpha 1$ y $\alpha 2$) y cuyo fondo está formado por bandas β (8 en total, repartidas entre $\alpha 1$ y $\alpha 2$) formando un plano sostenido por el tercer dominio ($\alpha 3$) a su vez unidos a la $\beta 2$ -microglobulina. Esta cavidad es un lugar de reconocimiento de forma que un cambio en las hélices α o en las bandas β dará un cambio de especificidad (HLA-A1, A2, A3...). En esta cavidad se sitúa el péptido que se presenta a los L T. Según su especificidad, la forma de la cavidad varía y, por lo tanto, el repertorio de presentación es distinto.

El **tipaje bioquímico** de los productos alélicos HLA-A, B y C, y de sus subtipos, se reconoce mediante métodos de isoelectroenfoque. Se obtiene una buena correspondencia entre estos resultados y los obtenidos por la serología. Para determinados Ag, al combinar serología y bioquímica, la complejidad se ve notoriamente aumentada.

Estructura de los genes. Un gen clásico de clase I posee 8 exones. Actualmente se conocen diversas secuencias completas de ADN.

Tipaje por biología molecular. Se ha definido un polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción con la técnica del *Southern blot*. Es especialmente útil en el diag. prenatal de enf. relacionadas con el HLA o en casos de no expresión del HLA.

Moléculas «clase I like»

En la región cromosómica del MHC humano hay varios genes (una treintena) similares a los de clase I. Unos pueden situarse entre HLA-A y C (llamado HLA-E) y otros pueden ser teloméricos de HLA-A. Existe también la posibilidad de que moléculas «clase I like» sean secretadas.

1.1.1.6.1.2. GENES Y PRODUCTOS DE CLASE II

El HLA-D se define funcionalmente en base a la reacción de *cultivo mixto linfocitario*. La reacción se rige por las diferencias en moléculas de clase II entre dos individuos; éstas se expresan en un número limitado de células (L B, macrófagos, monocitos, L T activados, células de Langerhans de la piel y células dendríticas del timo). Estas moléculas consisten en dos cadenas polipeptídicas (α de 33 Kd y β de 29 Kd) ambas codificadas por la región MHC y que, en su transporte intracelular, se asocian a una cadena invariable no codificada por el MHC (cromosoma 5) de 31 Kd.

Se han detectado seis genes α y ocho genes β , pero algunos de ellos puede que no lleguen a expresarse (pseudogenes). Los productos de los genes de clase II han sido definidos por su función estimuladora de la proliferación linfocitaria en una reacción alogénica evidenciada por cultivo mixto linfocitario.

Cultivo mixto linfocitario

En la reacción de cultivo mixto linfocitario se evalúa la proliferación celular que tiene lugar cuando se cultivan linfocitos de dos personas. Si se impide la proliferación de una de las poblaciones linfocitarias, sin matarla (por irradiación), ésta jugará el papel de estimuladora mientras que la otra población será la respondedora.

Entre dos hermanos HLA-A, B y C idénticos la reacción por cultivo mixto linfocitario es, generalmente, negativa; sin embargo, en un 1% de los casos da resultado positivo, lo cual sugiere que la reacción no está gobernada por HLA-A, B, C sino por genes HLA-D. El tipaje HLA-D se realiza utilizando células homocigotas denominadas Dw1, Dw2, Dw3, etc. Cuando estas células se utilizan como estimuladoras (reactivo) y coinciden con los mismos determinantes HLA-D de las células respondedoras (a tipar) no habrá reacción; una no respuesta es una respuesta de tipaje.

Definición de la serie HLA-DR

Descrita en el *VII Workshop internacional* (1978). Como solo los L B actúan como estimuladores en el cultivo mixto linfocitario, se excluyen los L T mediante hematíes de ternera o Ac monoclonales anti-L T (anti CD2 y CD3); también pueden separarse con fibras de nylon o Ac monoclonales anti-DR fijados al plástico o unidos a sefarosa.

La serie serológica HLA-DR (*D Related*) está relacionada con la serie Dw. Sin embargo HLA-DR y HLA-Dw no son idénticos; HLA-Dw está incluido en HLA-DR (es decir, un HLA-Dw1 es HLA-DR1, pero un HLA-DR1 puede no ser HLA-Dw1). Por tanto, HLA-Dw define algo más específico que HLA-DR.

Moléculas HLA-DR y HLA-DQ

Consisten en dos cadenas (α y β) que están asociadas en la célula, pero no en la membrana, con una cadena invariable (Ii) codificada por un gen independiente (cromosoma 5). La molécula HLA-DQ fue descrita por Tosi y col. en 1978.

Serie HLA-DP

Se ha detectado mediante cultivo mixto linfocitario secundario. Al tomar linfocitos de dos individuos idénticos en HLA-A, B, C, DR, DQ y ejerciendo una fuerte estimulación entre ellos mediante dos cultivos mixtos sucesivos.

1.1.1.6.2. PAPEL BIOLOGICO DEL MHC

1.1.1.6.2.1. DISTRIBUCION TISULAR DE LOS AG DEL MHC

Clase I

Los productos de los genes de clase I se expresan en todas las células nucleadas. La mayor concentración se encuentra en las células del sistema inmunitario (macrófagos y linfocitos). Los glóbulos rojos no tienen estas moléculas excepto en determinados casos, correspondientes a los grupos de hematíes llamados Bg. Los precursores de los glóbulos rojos (reticulocitos y eritroblastos) sí expresan estos Ag.

Existe controversia sobre su presencia en los espermatozoides.

No se expresan en las células embrionarias. La inducción de la diferenciación conlleva su expresión en la superficie celular.

Las plaquetas podrían tener en su superficie (¿adsorción?).

También hay moléculas solubles en la orina, principalmente en tubulopatías.

Clase II

Solo se expresan en L T, macrófagos, monocitos, células de Langerhans, células de Kupffer y células dendríticas del timo. Los L T expresan moléculas de clase II solo si están activados.

En el hígado los Ag de clase I y II están ausentes en los hepatocitos, mientras que las moléculas de clase I se expresan en la membrana de células biliares y se detectan moléculas de clase II en las células de Kupffer, en las células dendríticas (en el espacio portal) y en las células endoteliales de los vasos (principalmente de las venas).

Expresión variable del MHC

Regulación de la transcripción. Mediante el interferón (α , β y γ) se inactiva una proteína que aumenta la transcripción de los genes de clase I. Por el contrario, el interferón γ aumenta la transcripción de los genes de clase II, mediante la síntesis de una proteína inductora.

Regulación mediante sustancias. El interferón γ induce la expresión de moléculas de clase II. La prostaglandina E2 y la α -fetoproteína suprimen su expresión.

1.1.1.6.2.2. PRODUCTOS GENICOS DE CLASE I y II

Presentación de un Ag para el L T8: citotoxicidad

La principal función de las moléculas de clase I es la de servir de marcador de lo propio para los linfocitos T citotóxicos. Se ha evidenciado que los linfocitos T reconocen siempre al

antígeno de forma asociada a moléculas del MHC.

Existen dos uniones: una entre el TCR y el Ag asociado a la parte polimórfica de la molécula de clase I; otra entre las moléculas CD8 y la parte monomórfica de la molécula de clase I (Fig. 6.).

Existe también un tercer punto de contacto por medio de moléculas LFA1. Las moléculas LFA1 y

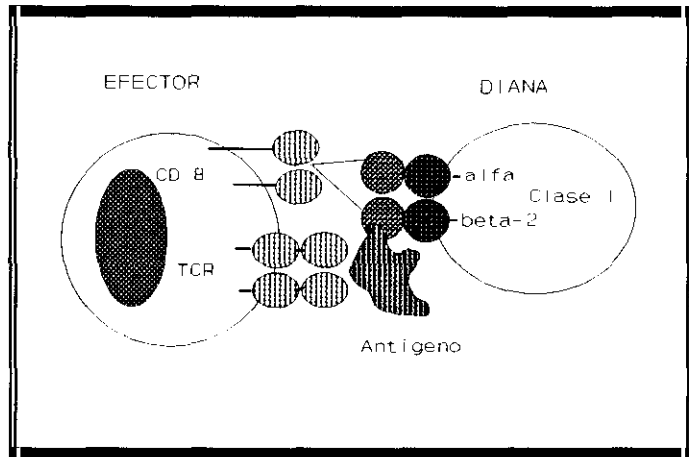


Fig. 6. Reconocimiento de las moléculas de clase I del MHC por efectores (CD8) en células diana.

CD8 se adhieren a la célula diana mediante unos puntos de reconocimiento de tres o cuatro aminoácidos, llamados adhesiotopos.

Presentación de un Ag para el L T4: respuesta inmunológica

Las moléculas de clase II sirven también de marcadoras de lo propio. Colaboran entre los macrófagos y células T por un lado y entre células T y células efectoras (L T citotóxicos o L B) por otro.

Se establecen dos contactos: entre TCR y el antígeno asociado

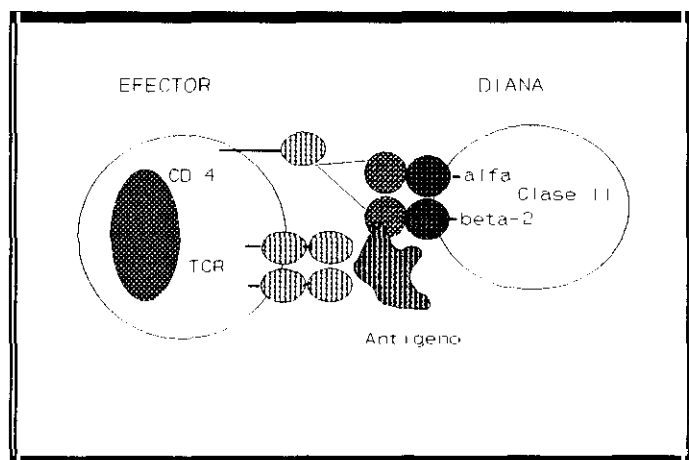


Fig. 7. Reconocimiento de las moléculas de clase II por un efector CD4 y células diana.

a la parte polimórfica de la clase

II; y, entre las moléculas CD4 y la parte monomórfica de la clase II (**Fig. 7.**). Esta última se realiza mediante adhesiotopos.

1.1.2. INMUNIDAD Y TRASPLANTE

El fenómeno del rechazo del injerto entre individuos no relacionados era conocido desde mucho tiempo antes, pero es en la década de los años 50 cuando se supo que era causado por el sistema inmunitario. Este rechazo presenta las dos características fundamentales de la inmunidad adaptativa: la memoria y la especificidad.

Solamente son susceptibles para experimentar el fenómeno de rechazo del injerto aquellos territorios del organismo del receptor que son accesibles para el sistema inmunitario. Hay sitios «privilegiados» en los que los injertos alogénicos pueden sobrevivir tiempo indefinido. También la capacidad para rechazar los injertos puede transferirse con L previamente sensibilizados. Estas y otras muchas observaciones confirman la responsabilidad del sistema inmune en el fenómeno del Rz del injerto.

La evidencia de que el Rz es inmunológico se basa en :

1) **Reacciones primaria y secundaria.** Sería de esperar que si la reacción tuviera una base inmunológica el segundo contacto con el Ag supusiera un proceso más explosivo que el primero, y, desde luego, está mucho más acelerado el Rz de un segundo injerto del mismo donante. La vascularización inicial es mala o no se produce. Existe una rápida invasión de leucocitos polimorfonucleares y células linfoides que incluyen células plasmáticas, pudiendo observarse a los 3-4 días trombosis y destrucción celular aguda.

2) **Especificidad.** El Rz secundario no siempre es el caso de todos los aloinjertos

consiguientes, sino sólo de aquellos derivados de un donante original o de una cepa relacionada. Los injertos de donantes no relacionados se rechazan como reacciones primarias.

3) **Función de los linfocitos.** Los animales timectomizados tienen dificultades para rechazar los injertos de piel, pero su capacidad se restaura mediante la inyección de linfocitos a partir de un animal donante singénico, lo que sugiere que están implicadas las células T. El receptor de las células T de un donante que ha rechazado ya un injerto producirá un Rz acelerado de otro injerto del mismo tipo, demostrando que las células linfoides están sensibilizadas y reciben la memoria del primer contacto a los Ag del injerto.

4) **Producción de anticuerpos.** Tras el Rz, pueden detectarse los Ac humorales con especificidad para el injerto del donante. En el hombre se detectan linfocitotoxinas.

1.1.2.1. GENÉTICA DEL TRASPLANTE: HLA

Little (1941) expuso que el éxito de un trasplante dependía de que el donante y el receptor compartieran cierto número de alelos segregados independientemente (genes de histocompatibilidad). Esta hipótesis ha sido confirmada en todas las especies de mamíferos estudiadas.

La alorreacción es un efecto artificial debido al trasplante, exceptuando el caso del embarazo (que es un injerto natural). La alorreacción simula una reacción inmunológica en la que las moléculas del MHC ajenas equivalen a las propias moléculas del MHC asociadas a un antígeno, con lo que se provoca a la vez una proliferación (moléculas de clase II) y una citotoxicidad (moléculas de clase I).

Los injertos de órgano entre hermanos HLA idénticos son de buen pronóstico, sobre todo en el trasplante renal. Es la única situación admitida actualmente para el trasplante de médula

y aun así existen reacciones del injerto contra el huésped (Ag menores de histocompatibilidad). Aproximadamente el 50% de los Tx renales entre hermanos HLA idénticos son rechazados al cabo de 5 años, lo que sugiere que las diferencias en los Ag menores de histocompatibilidad son suficientes para producir el Rz; pero este Rz puede superarse, en general, mediante los inmunosupresores, siempre que el receptor no haya sido sensibilizado frente a estos Ag.

Cuando se realiza un trasplante entre personas no emparentadas (Tx de riñón), hay que buscar la compatibilidad de clase II (HLA-DR) o de clase I (HLA-A, B). Lo ideal sería que la pareja donante-receptor fuera idéntica en HLA-A, B y DR, cosa que es prácticamente imposible, debido al gran polimorfismo existente. Los resultados demuestran que la mejor supervivencia va relacionada con la compatibilidad HLA-B y DR. El pronóstico de estos Tx ha mejorado notoriamente con el aporte de transfusión sanguínea y la toma de ciclosporina.

Para el caso de trasplante de médula, es imperativo obtener una identidad HLA-A, B y DR con reacción negativa del cultivo mixto linfocítico entre donante y receptor.

Los glóbulos rojos y las plaquetas no provocan inmunización anti-HLA. Sin embargo, estos productos no son totalmente puros en el momento de la transfusión, pudiendo estar presentes en la preparación linfocitos que provocarán una alorreacción. Los sedimentos globulares congelados parecen estar desprovistos de linfocitos, por lo que son poco o nada inmunogénicos contra HLA.

En el hígado los antígenos HLA clase I son escasos en los hepatocitos y los de clase II se expresan raramente ¹⁰. En contraposición el endotelio biliar y de las paredes venosas son ricos en Ag de clase I y II. Cuando tiene lugar el RZA la expresión de estas moléculas aumenta en las localizaciones referidas. Las lesiones inicialmente tienen lugar en el endotelio ductal y venoso; solo en fases tardías hay afectación de los hepatocitos ¹⁰. Parece ser que la expresión

de los HLA de clase I expresados en los hepatocitos aumentan durante el episodio de rechazo y su número decrece con el tratamiento, salvo que el RzA no responda al tratamiento ¹⁴⁶.

Aunque está demostrado en el Tx renal que un crossmatch positivo se asocia a fallo primario del injerto, en el TH parece que no tiene efectos adversos ¹⁴⁶. Esto se ha puesto en relación con: la gran masa hepática es demasiado grande para que los Ac sean dañinos ¹⁴⁶; en el Tx hay una gran reposición sanguínea con lo que se eliminan gran cantidad de Ac circulantes ¹⁴⁶.

1.1.2.2. PAPEL DE LAS CELULAS T

Las células T son las principales responsables del Rz de los injertos sólidos. Esto no significa que los Ac no desempeñen un papel en el Rz, pero habitualmente es menor, excepto algunos casos en que el receptor se ha sensibilizado previamente frente a determinados Ag del donante o en las reacciones frente a las células hemopoyéticas.

El Rz del injerto es una forma especializada de respuesta relacionada con las reacciones de hipersensibilidad retardada, por tanto los efectores de la destrucción del injerto son los monocitos y macrófagos reclutados hacia la zona; sin embargo, puede plantearse si los macrófagos son los efectores de la destrucción del injerto o bien llegan allí como consecuencia de los fenómenos inflamatorios y las lesiones celulares.

1.1.2.3. RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION DEL AG

Los Ag del MHC son muy inmunógenos, no necesitan ser reconocidos en asociación con las moléculas del MHC propias para estimular a las células T. Son capaces, por sí mismos,

de proporcionar la señal de reconocimiento dual del MHC propio más el Ag. Por esto, las células del injerto son capaces, en sí mismas, de provocar el Rz. El MHC alogénico es más inmunógeno en células viables, por lo que la presencia de células presentadoras del Ag en los tejidos del injerto aumenta la probabilidad de su Rz. Las células de este tipo más comunes son los leucocitos que entran a través de la circulación del donante. Tales células presentadoras de Ag se llaman células pasajeras.

En el Tx humano se puede plantear un problema por las células pasajeras inmunógenas que abandonan el injerto tras el Tx y entran en el sistema linfático, donde sensibilizan al receptor. Se han ideado varias técnicas para evitar este problema, entre ellas la infusión de fármacos citotóxicos en el riñón donante antes del Tx o la irradiación ultravioleta de los injertos de piel.

Los distintos órganos varían en cuanto a su sensibilidad al rechazo (médula osea > piel > islotes de Langerhans > corazón > riñón > hígado), esto se debe a:

- 1) La expresión de los Ag de clase II por el injerto varía en los diferentes tejidos.
- 2) La falta de células presentadoras de Ag adecuadas en algunos tejidos.

1.1.2.4. EFECTOS DE LOS ANTICUERPOS

Aunque la inmunidad mediada por células es el principal mecanismo efector en el rechazo de los injertos, los Ac también pueden intervenir. Esto se ve, particularmente, cuando el individuo se halla sensibilizado frente a los Ag del donante y los Ac existen ya antes del trasplante, o bien aparecen concomitantemente al desarrollo de la inmunidad mediada por células. Los efectos de los Ac se observan con mayor frecuencia en injertos conectados directamente al sistema circulatorio del huésped. El Rz hiperagudo de los injertos está causado

por Ac citotóxicos, en general dirigidos contra sustancias de los grupos sanguíneos A1 o B, o contra Ag del MHC de clase I. La importancia de los Ac en los Rz agudos depende de las circunstancias. El Rz agudo suele estar mediado por células T, aunque los Ac pueden aparecer concomitantemente.

1.1.2.5. FACTORES DEL INJERTO QUE AFECTAN AL RZ

Los tejidos varían considerablemente en cuanto a su inmunogenicidad, pero, además, el sitio del implante también afecta al resultado obtenido. Estas dos condiciones especiales se conocen como «tejidos privilegiados» y «sitios privilegiados». Los sitios privilegiados para el trasplante son: el cerebro, la cornea y los pliegues cutáneos especialmente separados; por lo general estos territorios carecen de drenaje linfático. En el caso del trasplante de cornea, la tasa de Rz depende de que esa cornea se vascularice y de este modo llegue a ser accesible para el sistema inmunitario.

1.1.2.6. ASPECTOS CLINICOS EN LOS TRASPLANTES

La frecuencia con que se realiza el trasplante depende de: a) disponibilidad de alternativas adecuadas para el trasplante; y, b) disponibilidad de órganos de donantes.

La tasa de éxito del Tx depende también de esos factores, así como de las reacciones de Rz y de la cantidad de tejido lesionado que pueda tolerar el injerto sin perder su función eficaz. La aceptación de los injertos renales depende de un equilibrio entre diversos factores del donante y del receptor:

1) factores del donante:

a) éxito:

- * sin anomalías anatómicas
- * evidencia de buena función renal antes de donar

b) fracaso:

- * tiempo de isquemia templada > 45 minutos
- * tiempo de isquemia fría > 24 horas

2) factores del receptor:

a) éxito:

- * transfusiones de sangre
- * compatibilidad HLA-D y DR
- * falta de efectos secundarios de los fármacos

b) fracaso:

- * sensibilización (injerto previo)
- * transfusiones múltiples (producen Ac anti-HLA)
- * edad
- * otras enfermedades
- * anomalías anatómicas

1.1.2.7. PREVENCIÓN DEL RECHAZO

Ya que las diferencias de MHC provocan el Rz de los injertos, se ha realizado un gran esfuerzo para definir estas especificidades antigénicas para reducir al mínimo el Rz mediante

la semejanza del injerto y el receptor.

La mejora de las técnicas operativas y la utilización de fármacos como la ciclosporina A han reducido enormemente los efectos de las incompatibilidades de la especificidad HLA, sin embargo la mayoría de los trasplantes tienen un grado razonable de semejanza, especialmente en el locus DR. Se admite que la semejanza a nivel del locus DR es de mayor beneficio que la del locus B, que a su vez es más importante que el locus A.

El éxito de cualquier trasplante alogénico se basa, con frecuencia, en las medidas inmunosupresoras adoptadas. Estas medidas pueden dividirse en dos fases:

- 1) inmediatamente después del implante del injerto, es necesario prevenir la sensibilización de los L T maduros preexistentes, capaces de reconocer el injerto.
- 2) Una vez superada la fase inicial, se desarrolla una falta de respuesta progresiva al injerto, conforme el receptor permanece expuesto continuamente al MHC del donante. Esta situación estable depende, a veces, de células T supresoras antígeno-específicas.

Inmunosupresión antígeno-inespecífica

Incluyen el uso de fármacos inmunosupresores y otras medidas para reducir la función de las células T. Muchos fármacos citotóxicos actúan, fundamentalmente, sobre las células en división y, por tanto, tienen una cierta especificidad funcional para las células del sistema inmunitario, que los Ag del donante activan e inducen a proliferar. Sin embargo, el uso de estos fármacos se halla limitado, por la necesidad de no dañar a otros tejidos en división, como el epitelio intestinal. La CyA parece tener mayor especificidad para las células linfoides que otros fármacos. Es un decapeptido derivado del hongo *Trichoderma polysporum*, altamente

lipófilo. Actúa a varios niveles en la activación de las células T, pero sobre todo en sus fases más precoces. Otras medidas incluyen el uso de ALG en el momento del trasplante y la irradiación del tejido linfóide antes de la operación. Todas estas medidas aumentan la sensibilidad del individuo a las infecciones; si estas se producen, es necesario suspender la inmunosupresión y, entonces, se desarrollan, con frecuencia, reacciones alógenicas.

Inmunosupresión antígeno-específica

La forma ideal de tolerancia es la inducida en los animales neonatales mediante infusión de células del donante; sin embargo, esta posibilidad carece de bases prácticas en el trasplante humano. Es más útil el fenómeno de la intensificación inmunológica, este fenómeno tiene lugar cuando la supervivencia del injerto puede prolongarse mediante un tratamiento, en apariencia paradójico, con anticuerpos dirigidos contra los Ag del injerto. Esto se llama intensificación pasiva. Es posible obtener el mismo efecto mediante preinmunización activa con células alógenicas. Se han hecho varias sugerencias sobre el mecanismo por el cual se produce la intensificación, incluyendo la eliminación de células pasajeras del donante o de células T "Helper" del receptor. También se ha sugerido que los Ac protegen a los Ag del injerto frente a las células respondedoras del huésped. En este sentido, la acción del Ac es similar a las de los Ac anti-MHC de clase II para impedir la sensibilización de L T y cabe la posibilidad de que la transfusión induzca algunos Ac anti-clase II. Ninguna de estas explicaciones resulta completamente satisfactoria, puesto que los Ac intensificadores parecen tener una acción a largo plazo en su capacidad para disminuir las reacciones frente al injerto, la cual se extiende más allá que las reacciones alógenicas a corto plazo y, en algunos casos, se desarrollan L T supresores específicos para el injerto.

En los trasplantes de riñón se ha observado que los receptores inmunosuprimidos con esteroides y azatioprina, y sensibilizados previamente con sangre del donante, por embarazo, o por transfusión antes de la intervención, muestran mejor supervivencia del injerto. La mejoría observada con las transfusiones de sangre al donante es menos acentuada cuando existe buena compatibilidad para los Ag HLA, lo cual sugiere que esta maniobra elimina, de alguna forma, las células presentadoras del Ag o los L T cooperadores específicos del donante. Se ha observado que si se utiliza ciclosporina sola o junto con esteroides, la transfusión sanguínea pretrasplante carece de efectos sobre la supervivencia del injerto. El problema principal con la transfusión sanguínea es que algunos pacientes generan Ac citotóxicos que constituyen una barrera importante para el trasplante.

Otra técnica inmunosupresora se basa en la inducción de Ac antiidiotípicos contra las células T que reconocen el injerto. Estos Ac bloquean el reconocimiento de los Ag MHC del injerto, pero, aunque con este método se han obtenido algunos éxitos considerables en animales, la inducción en el hombre de Ac antiidiotípicos adecuados durante un período prolongado de tiempo, antes de efectuar el injerto, plantea problemas inmunológicos y metodológicos a los que aún no se ha encontrado solución.

1.1.3. INMUNIDAD Y TRASPLANTE HEPATICO

Los tres factores que teóricamente tienen importancia inmunológica en la supervivencia del injerto serían:

- 1) La compatibilidad ABO;
- 2) La mayor compatibilidad posible del sistema HLA; y,

3) La inexistencia de Ac o L citotóxicos preformados en el receptor frente al injerto ¹⁰⁹.

En el injerto hepático, la incompatibilidad total ABO ofrece mayor supervivencia a largo plazo sobre los pacientes con injerto compatible, pero no isogrupo y frente a injertos con grupo incompatible. No se ha demostrado que la existencia de Ac citotóxicos frente a componentes ABO produzca rechazo hiperagudo a diferencia de lo que ocurre en el trasplante renal ¹¹¹. Aunque se debe buscar la máxima compatibilidad si se precisa un órgano urgente podría trasplantarse el primer injerto disponible, compatible o no.

La existencia de Ac linfocitotóxicos en el receptor, contra el injerto, se puede determinar mediante una prueba de "crossmatch". Debido al poco tiempo disponible en el trasplante hepático esta prueba, casi siempre, impide tener el resultado antes del implante; además, algunos autores ^{33,314}, no han encontrado diferencias según sea positivo o negativo.

La escasez de tiempo también impide realizar estudios de concordancia o compatibilidad HLA entre donante y receptor para seleccionar los pacientes. Sin embargo, inicialmente no se ha demostrado que la mayor compatibilidad HLA tenga relación con la supervivencia del injerto en el Tx hepático, al contrario que en el renal ³¹⁴. Algunos autores si han encontrado relación entre la discordancia HLA donante-receptor y el rechazo crónico, tanto para el HLA tipo I como II ²³⁷.

La importancia de estos factores no puede ser valorada de una forma satisfactoria debido a la existencia de los inmunosupresores, que inhiben potentemente la respuesta inmunológica en distintos puntos de la cadena de células T. Se ha observado, en perros, que los injertos hepáticos tienen menor posibilidad de Rz que los de otros órganos. En cerdos los resultados son más significativos ya que se ha visto que a menudo no se produce Rz tras dejar de administrar inmunosupresión ²⁶⁶. Para explicar esto se han sugerido varias hipótesis:

- El nuevo hígado ayudaba a crear un medio interno favorable para sí mismo.
- El hígado es menos antigénico que otros órganos.
- La masa antigénica, comparativamente grande, es un factor beneficioso.
- La enorme capacidad de regeneración hepática le hace menos susceptible que otros órganos al rechazo.
- El hígado posee o libera algún factor que fomenta la producción de tolerancia inmunológica.

A pesar de lo referido anteriormente, la incidencia de rechazo en el trasplante hepático humano es elevada y, a menudo, es difícil de tratar con la inmunosupresión clásica.

1.2. TRASPLANTE HEPATICO

1.2.1. RESUMEN HISTORICO

El trasplante hepático ha transformado la Hepatología, siendo actualmente una opción terapéutica aceptada, válida y eficaz para muchos pacientes con enfermedad hepática en estadio terminal e incurable.

En 1955 aparecen publicados los primeros trasplantes hepáticos totales heterotópicos con éxito en perros²⁹². Este tipo de trasplante heterotópico hepático es muy atractivo, ya que deja en su lugar el hígado enfermo, con lo que se evita la hepatectomía y un mal funcionamiento del injerto no implica, necesariamente, el retrasplante o, en su caso, el éxito. Además, en pacientes con hepatopatías potencialmente reversibles, el injerto podría extirparse o dejarse atrofiar una vez que el hígado del huésped recuperase su función; y, no sería necesario que

el tamaño de donante y receptor fueran similares (Mayor número de posibles donantes).

En 1965, Absolon realiza el primer trasplante hepático heterotópico en humano. Sin embargo, de los 50 humanos con trasplante auxiliar heterotópico publicados hasta Octubre de 1986, sólo 2 ^{25,94} sobrevivieron más de un año ³¹⁹.

En 1988 se publica ³²⁰ una serie de 6 pacientes con trasplante hepático auxiliar por hepatopatía terminal, que habían sido desechados para trasplante ortotópico por diversos motivos. Su seguimiento era de 5 a 23 meses, con una media de 14 meses.

A pesar de estos precedentes, el trasplante heterotópico no ha conseguido la difusión del ortotópico, siendo su papel discutido actualmente.

La experiencia acumulada, propia y de otros autores, lleva a Starzl a realizar en Marzo de 1963 el primer trasplante hepático humano ortotópico, en Denver (Colorado) ³⁰⁴. Moore realiza el segundo en Boston. La primera supervivencia prolongada (13 meses) la obtuvo en 1967 ²⁹⁶.

En Cambridge, Calne comienza a funcionar con su grupo en 1968. Desde entonces la difusión de la técnica del trasplante hepático ha sido espectacular. Entre las razones destacan las mejoras en la extracción y preservación de órganos, en los cuidados del receptor durante la intervención y en el postoperatorio, en la técnica quirúrgica y en el tratamiento inmunosupresor.

El Tx hepático deja de ser una técnica experimental con aplicación ocasional en patología humana, cuando se confirma como modalidad terapéutica (*National Institutes of Health Consensus Conference*) ²²⁸.

En España, el primer trasplante hepático se realizó el 23 de Febrero de 1984 en el Hospital de Bellvitge de Barcelona.

1.2.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO

Las indicaciones actuales del trasplante son, según Van Thiel y Maddrey ¹⁹²:

I.- Enfermedad crónica avanzada

A) Enfermedades predominantemente colestásicas.

- Cirrosis biliar primaria.
- Cirrosis biliar secundaria.
- Colangitis esclerosante primaria.
- Colangitis esclerosante secundaria.
- Atresia biliar.
- Síndromes colestáticos familiares.
- Colestasis crónica y cirrosis biliar por drogas.

B) Enfermedades predominantemente hepatocelulares.

- Hepatopatía crónica inducida por virus (B, D, no-A no-B).
- Hepatopatía crónica inducida por fármacos.
- Enfermedad hepática alcohólica.
- Fibrosis hepática congénita.

C) Enfermedades predominantemente vasculares.

- Síndrome de Budd-Chiari.
- Enfermedad veno-oclusiva.

II.- Neoplasias hepáticas no resecables de otra manera y limitadas al hígado.

- Hepatoma.
- Colangiocarcinoma.

- Tumores raros no hepatocelulares o derivados de ductos biliares que aparecen en el parénquima hepático.

- Metástasis hepáticas aisladas:

 - + Carcinoide.

 - + Tumores insulares de pancreas,...

III.- Fallo hepático fulminante.

- A) Hepatitis virales (A, B, B+D, No A No B, EBV, otras).

- B) Inducidas por drogas:

 - Halotano

 - Toxicidad por oro

 - Disulfiram

 - Paracetamol

 - Quinidina

 - Isoniazida,...

- C) Hepatopatías metabólicas.

 - Enfermedad de Wilson

 - Síndrome de Reye

 - Acidurias orgánicas

IV.- Hepatopatía metabólica crónica.

- Deficiencia de alfa-1-antitripsina

- Enfermedad de Wilson

- Hiperlipoproteinemia tipo II homocigota

- Síndrome de Crigler-Najjar tipo I

- Protoporfiria
- Algunas deficiencias del ciclo de la urea
- Glucogenosis tipo I y IV
- Tirosinemia
- Hemofilia A,...

1.2.2.1. ENFERMEDAD CRONICA AVANZADA

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Es una enfermedad colestásica, de curso progresivo. Se caracteriza por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, inflamación portal y fibrosis, con eventual evolución a cirrosis y fallo hepático. La mayoría de los pacientes son mujeres (90-95%), en la edad media de la vida (rango: 20-80 años) ¹⁵⁶. La incidencia se halla entre 5.8-15 casos por millón de habitantes y año ^{186,326}.

Dado el gran número de alteraciones inmunológicas asociadas a la CBP actualmente se piensa que la etiología es autoinmune, aunque no ha sido demostrado. Las lesiones histológicas hepáticas se asemejan a las producidas en la enfermedad injerto contra huésped y en el rechazo de los injertos hepáticos ¹⁵⁰.

Se establecen 4 estadios histológicos de evolución: estadio I, inflamación portal, observándose frecuentemente granulomas hepáticos; estadio II, se aprecia una reducción del número de conductos biliares y fibrosis entre los espacios porta; estadio III, fibrosis septal y puentes porto-portales, pudiendo aparecer nódulos; estadio IV, cirrosis franca con ausencia de

conductos biliares en los espacios porta, lo que sugiere el diagnóstico de CBP ²⁷². La mayoría de los pacientes con CBP evolucionan hacia un fallo hepático e hipertensión portal ¹⁵⁶.

Por el momento, ninguna medicación (inmunosupresores) ha sido totalmente eficaz ¹⁵⁶ y la tasa de supervivencia a los 5 años oscila entre 30-75 % ^{48,265}. El único tratamiento eficaz de ésta enfermedad es el trasplante hepático, que está indicado cuando existe ictericia progresiva (bilirrubina total superior a 10-15 mg/100 ml), hemorragia recurrente por varices esofágicas, ascitis incontrolable, osteodistrofia progresiva, prurito intratable y encefalopatía hepática ³⁴⁰.

La supervivencia a los 5 años del trasplante es 70% ⁸⁸. La recidiva de la CBP en el hígado trasplantado referida por algunos autores ²³², no ha podido ser demostrada hasta ahora en otras series ^{69,83}. Se ha subrayado que las lesiones histológicas hepáticas de la CBP, del rechazo y de la enfermedad injerto contra huésped son bastante similares, y, por tanto, se confundirían con la recidiva de la CBP ⁹².

Se han señalado ²³¹ varios factores que implican buen pronóstico en estos trasplantes:

- * Tratamiento previo con diuréticos.
- * Tiempo de protrombina alargado menos de 5 segundos.
- * Cifra de sodio por encima de 130 mmol/l.
- * Hemoglobina por encima de 10 gr/100 ml.
- * Bilirrubina menor de 350 μ mol/l.

CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA

Constituye el 13-20% de los enfermos con estenosis biliar de larga duración ¹³⁴. Habitualmente, son pacientes intervenidos en varias ocasiones por lesiones yatrógenas de la

vía biliar. Al plantearse el trasplante en estos enfermos, a la situación terminal por su hepatopatía se añade con frecuencia la sepsis biliar y las adherencias firmes en el área hepática resultantes de anteriores intervenciones que dificultarán la técnica quirúrgica del trasplante ³³².

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA.

Es una enfermedad colestásica crónica, progresiva, de etiología desconocida. Se caracteriza por fibrosis e inflamación de la vía biliar intra y extrahepática. La década de máxima incidencia es la de los 40 años de edad, siendo varones el 66% y se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal en el 71%.

La presencia de fosfatasa alcalina elevada en un enfermo con enfermedad inflamatoria intestinal es, a menudo, el primer indicio de la enfermedad. Frecuentemente, el comienzo es insidioso y se presenta con los signos de una hipertensión portal o de una colangitis.

La supervivencia de los enfermos asintomáticos a los 5 años es del 88%, descendiendo al 49% en los sintomáticos ³³⁹.

El tratamiento con corticoides, coleréticos, quelantes de ácidos biliares, azatioprina y D-penicilamina no ha mejorado apenas el curso de la CEP ^{180,253,340}.

Se han realizado dilataciones de las áreas estenosadas por vía percutánea y control radiológico, siendo los resultados alentadores, al menos temporalmente ¹⁹⁹. Dentro de los gestos quirúrgicos, el menos agresivo ha consistido en la colocación de un tubo de Kher, con resultados dispares ^{340,347}. Se han efectuado otras técnicas más complejas como la hepatico-yeyunostomía ⁵⁴ y la resección de la vía biliar extrahepática y posterior hepatico-yeyunostomía a nivel de la bifurcación insertando tubos tutores de silicona ⁴¹. Actualmente, se aconseja el

abandono de las técnicas quirúrgicas con la excepción del trasplante, pudiéndose realizar en las fases iniciales las dilataciones e intubaciones con control radiológico o endoscópico, ya que estas no interfieren técnicamente con un eventual trasplante ⁸⁸.

La indicación de TH en la CEP, atendiendo a los parámetros clínicos y bioquímicos, es similar a la referida en la CBP. Hay que tener en cuenta que el colangiocarcinoma se presenta en el 10.6% de los casos, y que, por tanto, es necesario realizar una CPRE o una CTPH para obtener un cepillado y/o biopsia de las áreas sospechosas dentro del árbol biliar ⁸⁸.

Las intervenciones quirúrgicas previas sobre la vía biliar o el colon (colectomía por colitis ulcerosa) dan como resultado la formación de adherencias que hacen más difícil la hepatectomía en el receptor ⁷⁵.

Existen dudas acerca de la recidiva de la CEP en el hígado trasplantado, ya que las estenosis son similares a las que aparecen en otros trasplantados por otras enfermedades y que han presentado estenosis de la art. hepática, RzC o reacción del injerto contra el huésped ^{169, 349}.

La tasa de supervivencia a los 4 años de los trasplantados por CEP es del 73%, descendiendo a 67% en los casos con colangiocarcinoma asociado ⁸⁸. Los enfermos con CEP que han presentado sepsis biliar o han sido intervenidos antes del trasplante tienen una supervivencia al año menor, del 50-65%, comparada con 70-80% si no han sido operados previamente ¹⁹⁸.

ATRESIA BILIAR

La atresia biliar extrahepática es la ausencia total o parcial de la permeabilidad de la vía biliar entre la "porta hepatis" y el duodeno ⁶. En aproximadamente 2-3% de los casos, durante la exploración quirúrgica, se descubre una estructura biliar dilatada que puede estar

comunicada con la vía biliar intrahepática; es el llamado tipo corregible de atresia biliar ²⁷⁸. La causa de esta enfermedad es desconocida, barajándose entre otras la etiología vírica, por infección antes del nacimiento por un tipo de Reovirus ²¹⁵.

La frecuencia de aparición es entre 1/8.000-1/10.000 niños nacidos vivos ⁶. La historia natural de la enfermedad es la de una colestasis progresiva con episodios repetidos de colangitis que evolucionan hacia una cirrosis con ascitis, varices esofágicas y malnutrición, produciéndose el fallecimiento a los 12-18 meses después del nacimiento. Con la portoenterostomía de Kasai sólo 25% sobreviven a los 5 años de edad, teniendo éstos un buen pronóstico al no progresar hacia cirrosis biliar y tolerarse bien incluso ante la presencia de hipertensión portal ⁷. Con el porcentaje restante no se consigue restaurar el flujo biliar, persistiendo la colestasis y colangitis, y quedando como única solución la realización de un TH ⁸⁸.

Aunque la portoenterostomía ha resultado exitosa, si, posteriormente, se evidencia una colestasis progresiva con descompensación hepatocelular y malnutrición debe indicarse el trasplante ³³⁴. Habitualmente estos enfermos llegan muy debilitados al trasplante por la enfermedad hepática y los episodios repetidos de colangitis. Otros factores que implican mayor dificultad técnica del Tx es el antecedente de intervenciones sobre la vía biliar ⁸⁸, o bien la presencia de anomalías de la vena porta, tales como hipoplasia, esclerosis o trombosis ³⁰⁰.

La supervivencia a los 5 años de los enfermos trasplantados es del 64% ²⁹⁴, siendo las causas más frecuentes de fallo hepático la trombosis de la arteria hepática, el fallo primario del injerto y el rechazo ⁸⁶.

La presencia de una portoenterostomía de Kasai no parece afectar de modo adverso a la supervivencia después del trasplante hepático, estando incluso indicada para permitir el crecimiento del niño que afrontará mejor la intervención por la mayor facilidad técnica y

disponibilidad de donantes más apropiados para su edad y peso ^{88,294}. Para solventar el problema de la escasez de donantes infantiles se recurre al trasplante parcial, habitualmente del lóbulo izquierdo ³⁰.

La calidad de vida y el desarrollo estato-ponderal de los supervivientes trasplantados por atresia biliar es satisfactorio.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA

Se caracteriza por la reducción del número de conductos biliares interlobulares, se presenta en niños. Existen 2 formas clínicas: 1) La sindrómica (más frecuente), se asocia a otra patología extrahepática, es rara la evolución a fallo hepático, por lo que no se considera el trasplante como tratamiento; y la 2) No sindrómica, de mal pronóstico, ya que la mitad de los enfermos desarrollan colestasis durante la infancia que evoluciona a cirrosis biliar e hipertensión portal precoz, con fallo hepático y éxitus ⁷. En esta forma clínica se debe considerar el trasplante hepático cuando se observa un fallo hepático incipiente ^{6,224}.

HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA Y CIRROSIS

Es una enfermedad inflamatoria de al menos 6 meses de duración. Se distingue de la cirrosis por existir en ésta una fibrosis extensa y nódulos que distorsionan la infección vírica persistente, existen otras producidas por medicamentos (alfametildopa, isoniazida, nitrofurantoina, etc.), alcohol, mecanismo autoinmune y enfermedad metabólica (enfermedad de Wilson).

La biopsia hepática permite establecer a la vez el diagnóstico y el pronóstico. Así, la

hepatitis crónica se clasifica en persistente (buen pronóstico), activa leve (probable evolución a cirrosis), activa severa (habitual evolución a la cirrosis) y lobular (buen pronóstico) ¹⁴⁴.

HEPATITIS CRONICA Y CIRROSIS POR VIRUS B

El curso típico de la hepatitis crónica por virus B es la evolución hacia la cirrosis. En la fase terminal, los enfermos desarrollan un fallo hepático que se manifiesta por encefalopatía, sangrado por varices esofágicas, peritonitis bacteriana espontánea, ascitis intratable y síndrome hepatorenal ⁷⁴.

La sobreinfección por virus delta empeora el curso de la enfermedad ⁹¹. El estado de portador crónico de HBs Ag comporta un riesgo elevado de hepatocarcinoma ¹⁷. La edad mayor de 40 años, la presencia de ascitis, arañas vasculares y la bilirrubina superior a 1.5 mg/100 ml constituyen signos de mal pronóstico ³³⁷. En este mismo estudio se observó una supervivencia a los 5 años de 97%, 86% y 55% para los enfermos que presentaban, respectivamente, hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa y hepatitis crónica activa con cirrosis. Los enfermos con cirrosis secundaria a virus B y en fallo hepático deben considerarse para trasplante ³³⁴.

El papel del Tx en pacientes con hepatitis crónica, especialmente en los que presentan HBe Ag (+), es incierto, ya que casi todos éstos presentarían una recidiva de la hepatitis en el hígado trasplantado en un plazo de 1-5 años ⁷⁴, a pesar de la administración de la vacuna de la hepatitis B, globulina hiperinmune e interferón- α ¹⁹².

A pesar de todo, muchos pacientes pueden beneficiarse del Tx, y, por tanto, es difícil establecer una contraindicación absoluta por ser portadores del virus ²¹⁴.

HEPATITIS CRONICA Y CIRROSIS POR VIRUS NO-A NO-B

El diagnóstico de la hepatitis aguda no-A no-B se hace por exclusión de otras etiologías. De las hepatitis aguda, 20-25% evolucionan hacia la cronicidad ²²⁴.

En un estudio prospectivo se ha señalado que la cirrosis se desarrolla en un mínimo del 6% de los pacientes, a menudo después de muchos años de seguimiento ¹⁷⁰.

El pronóstico de los trasplantados por cirrosis secundaria a virus no-A no-B es mejor que el de los trasplantados por hepatitis crónica con cirrosis por virus B ⁷⁴.

HEPATITIS CRONICA AUTOINMUNE Y CIRROSIS

Se trata de una enfermedad que afecta preferentemente a mujeres jóvenes (15-25 años), de carácter multisistémico, detectándose autoanticuerpos en un 70% de los casos, de curso progresivo y que desemboca casi irremisiblemente en cirrosis ²⁸⁴.

TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE LAS HEPATITIS CRONICAS

Los corticoides mejoran la supervivencia pero no previenen la cirrosis, habiéndose referido que la tasa media de supervivientes a los 5 años es del 85% con dicha medicación, frente al 40% sin ella ¹⁶². Un signo de mal pronóstico es la necesidad de aumentar la dosis de corticoides y, más aún, si es precisa la azatioprina, siendo signos ominosos la presencia de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia por varices esofágicas y encefalopatía ²⁸⁴. Las de origen autoinmune parecen tener el mejor pronóstico para su curación con el Tx ⁷⁴.

Debido a la publicación de un sólo caso de probable recidiva de la enfermedad en el hígado trasplantado se mantiene la incertidumbre, ya que la dudosa reaparición de la enfermedad podría ser una reacción contra el órgano trasplantado mediada por un mecanismo inmune ²⁵⁴.

El fallo hepático y consiguiente fallecimiento es improbable en la hepatitis crónica, cualquiera que sea su etiología, a menos que evolucione a cirrosis. Como factores que indican una situación terminal (supervivencia menor de 6 meses) se han señalado los siguientes ²⁸⁴:

- 1) Ictericia rápidamente progresiva;
- 2) Alargamiento de 8 s. del tiempo de protrombina, que no responde a la vitamina K;
- 3) Ascitis que no responde a los diuréticos;
- 4) Peritonitis bacteriana espontánea y septicemia recurrente
- 5) Episodios repetidos de hemorragia por varices esofágicas

Ante la evidencia del fallo hepático que estos enfermos presentan debe considerarse el trasplante ^{300,334}.

CIRROSIS ALCOHOLICA

Entre estos enfermos se ha observado cierto beneficio con la suspensión de la ingesta etílica, ya que la supervivencia a los 5 años es del 63% frente al 41% entre los que continúan con el etilismo ²⁵⁶. El desarrollo de un síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática espontánea y un alargamiento del T^o de protrombina superior a 8 s. (en ausencia de CID) son signos ominosos que anuncian la fase terminal de la enfermedad ³³⁴, siendo la supervivencia media menor a 6 meses para la mayoría de estos pacientes ²⁷⁴. A pesar del pronóstico fatal a corto plazo, sólo el 5% (56 enfermos) de una serie de 1170 han sido trasplantados por cirrosis etílica ³⁰⁸.

Desde 1980, los resultados en los enfermos trasplantados por cirrosis alcohólica han sido tan buenos e incluso mejores que los obtenidos con otras patologías ²⁹³.

La principal objeción al trasplante en cirrosis alcohólica es que el paciente vuelva a beber después, esta circunstancia sólo se ha referido en el 11% de los casos ¹⁷⁵. Otro punto debatido es el tiempo de abstinencia que debe guardar el candidato antes del trasplante. Aunque se había asumido un período de 6 o más meses de abstinencia ²⁷⁵, hoy día se ha abandonado este criterio estricto ^{175,187}, que no obstante, para ser aceptado, debe ser corroborado por investigaciones futuras ²⁷⁶.

Otro aspecto a tener en cuenta en estos enfermos es la frecuente presencia de disfunción cerebral y/o deficiencias vitamínicas causadas por el etanol, pancreatitis crónica, miocardiopatía y alteraciones musculoesqueléticas ³³⁰, así como un deficiente estado nutricional que los hace proclives a las infecciones de heridas y sepsis ¹⁵².

Actualmente, se acepta que, a priori, no debe existir una contraindicación para trasplante, siendo dicha contraindicación relativa en el caso de estar involucrados otros órganos ²⁷⁶, pudiendo contribuir a un pronóstico más favorable el tratamiento psiquiátrico, tanto antes como después del trasplante ^{175,187}.

SINDROME DE BUDD-CHIARI

La trombosis de las venas suprahepáticas o síndrome de Budd-Chiari ocasiona una congestión sinusoidal intrahepática y lesión hepatocelular, manifestándose por un cuadro agudo o subagudo. La clínica es de dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia y ascitis. Puede ser espontánea o asociada a una serie de trastornos hematológicos (mieloproliferativos, policitemia,

déficit de antitrombina III, déficit de proteína C reactiva, etc.), toma de anticonceptivos, embarazo, tumores, infecciones, etc. ^{135,191}.

La mayoría de los enfermos fallecen entre 3 meses y 2 años desde el diagnóstico por fallo hepático, que se manifiesta por ictericia, coagulopatía, encefalopatía y fallo renal. La pérdida progresiva de masa muscular es un signo pronóstico de la fase terminal ¹⁹¹.

El tratamiento anticoagulante no resuelve el problema trombótico. Tanto el shunt porto cava látero-lateral como el meso-cava y meso-atrial descomprimen el territorio portal y permiten la regeneración hepática ^{42,142,195}. El TH es la última opción de tratamiento para ésta enfermedad. Aunque existe cierta controversia en cuanto a realizar un shunt porto-cava o un trasplante, éste se prefiere en los pacientes con enfermedad hepática avanzada que no presenten trastornos mieloproliferativos, tumores ni hemoglobinuria paroxística nocturna ¹⁹².

La supervivencia actuarial al año en el grupo de Cambrige es del 73% ⁴³, mientras que la de Pittsburgh al primer y tercer año es de 68.8% y 44.7%, respectivamente ¹²⁴.

La tasa de recurrencia del síndrome de Budd-Chiari entre los enfermos anticoagulados después del trasplante se halla entre 0-13% ^{43,124}, habiéndose achacado a una anticoagulación defectuosamente realizada, al menos temporalmente ¹²⁴.

1.2.2.2. NEOPLASIAS HEPATICAS NO RESECABLES

HEPATOCAARCINOMA

El hepatocarcinoma es el tumor hepático primario más frecuente, pudiéndose presentar sobre hígado sano o cirrótico, asociado a hepatopatías entre las que se incluyen la hemocromatosis,

hepatitis por virus B, déficit de alfa-1-antitripsina, etc.

En la historia natural del tumor, considerando todos los estadios, se ha observado que los enfermos no tratados tienen una supervivencia media de 1.6 meses, consiguiéndose alargar mediante la quimioterapia ²⁴⁰.

El carcinoma fibrolamelar es una variedad histológica, de crecimiento lento, de más alta tasa de resecabilidad y, por consiguiente, mayor supervivencia tanto en la evolución natural como después en la resección ²⁹⁹.

El tratamiento óptimo de estos tumores es la resección hepática parcial o subtotal, posibilidad que se da entre 9-37% de los casos, y siempre que el tumor este localizado en un lóbulo, consiguiendo con ello una supervivencia media a los 5 años entre 16 y 23% ⁹⁵. Sin embargo, cuando el tumor afecta a ambos lóbulos o coexiste con una cirrosis que contraindica la resección parcial, sólo queda la opción del trasplante en el caso de que no exista enfermedad metastásica y las condiciones del enfermo lo permitan ^{167,236,250}.

Con los métodos diagnósticos actuales no se puede predecir siempre la extensión tumoral antes de la intervención. Así, en un estudio con TAC se ha observado que en 20-47% de los enfermos no se detectan nódulos tumorales extrahepáticos ²¹¹. Ante esto, la laparotomía exploradora está eventualmente indicada para descartar metástasis antes de realizar el trasplante, pudiéndose también efectuar una embolización arterial que, al observarse por TAC una reducción del tumor, debe ir seguida del trasplante en 2 o 3 meses ²⁵⁰.

Después del trasplante la tasa de recidiva, en un período medio de 10 meses, es muy escasa (un caso de 16) en los hepatocarcinomas que han sido hallazgos casuales, y esto quizás debido al pequeño tamaño de dichos tumores ⁸⁴.

La supervivencia a los 2 años de estos enfermos es del 38% ²³⁶, mientras que en otra serie

la supervivencia actuarial referida a los 3 años ha sido del 34% ⁸⁴. Después de un seguimiento más prolongado se ha observado que la incidencia de recidiva es similar tanto en un hepatocarcinoma no fibrolamelar como en el fibrolamelar, siendo la única diferencia entre ambos que la recidiva es más precoz en el primero (durante el primer año) que en el segundo (a partir del segundo año) ⁸⁴.

Desde la introducción de la CyA, la supervivencia de los enfermos trasplantados por tumores hepáticos ha aumentado considerablemente ²³⁶, siendo el doble al anterior período ³⁰⁰.

TUMORES DE LA VIA BILIAR

La mayoría de los enfermos con tumores de la vía biliar fallecen a los 6-12 meses del diagnóstico por obstrucción biliar colangitis y extensión hepática ²³⁹. El pronóstico, por tanto, es infausto, habiéndose realizado el TH en un intento de curación de estos enfermos como indicación primaria, o bien en casos de colangitis esclerosante con carcinoma biliar concomitante, que se presenta en el 11% de los casos ¹⁹⁸.

Los resultados han sido desalentadores en la experiencia de Pittsburgh ⁸⁴, ya que de 10 enfermos, 4 fallecieron en el postoperatorio y los 6 restantes entre 4-54 meses después de la intervención (supervivencia media: 13.2 meses).

En la serie de Cambridge ²³⁶, de 26 enfermos trasplantados por colangiocarcinomas, sólo 1 se halla sin recidiva a los 6.5 años, siendo la supervivencia media de 8.5 meses para los de localización central y de 14 para los periféricos. La experiencia más alentadora es la de Pichlmayr y cols. ²⁵⁰, que de 11 enfermos trasplantados refiere una supervivencia de 51% a los 3 años cuando no hay invasión ganglionar por el tumor.

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE

Se trata de un tumor maligno de partes blandas, de aspecto epitelioides y de histogénesis endotelial vascular, que tiene crecimiento lento pero agresivo, oscilando la historia natural entre 5 y 10 años ¹⁶⁷. Cuando presenta una localización multifocal, el tumor no puede resecarse mediante una hepatectomía subtotal, y, por tanto, es razonable considerar el trasplante, que incluso estará indicado en presencia de pequeñas metástasis, debido a la evolución lenta.

En una serie de 10 enfermos trasplantados por esta etiología se refiere una supervivencia actuarial a los 5 años de 76%, con un enfermo vivo a los 4 años y otro a los 11, apreciándose que 5 con metástasis siguen viviendo a 40 ± 22 meses ¹⁹⁷.

OTROS TUMORES HEPATICOS PRIMITIVOS MENOS FRECUENTES

La experiencia en TH de tumores poco frecuentes (angiosarcomas, hepatoblastomas, etc.) es escasa ^{236,250}, y se pueden sacar pocas conclusiones al respecto.

TUMORES HEPATICOS METASTASICOS

Se ha realizado en pocas ocasiones TH por metástasis hepáticas. Muhlbacher y Piza ²²⁵ son los que mayor experiencia han acumulado en este campo, con 16 casos, seguida de la de Pichlmayr y cols. ²⁵⁰ con 9, de O'Grady y cols. con 8 ²³⁶ y de Iwatsuki y cols. con 7 ¹⁴⁸.

El trasplante se ha efectuado en casos de hígado metastásico (irreseccable por hepatectomía) por cáncer de colon (es la indicación más frecuente), tumor carcinoide de origen intestinal,

carcinoide pulmonar, glucagonoma, gastrinoma, leiomiosarcoma, cáncer de páncreas, hipernefroma, etc., siempre descartando metástasis en otros órganos ^{148,225,236,250}. Los resultados más alentadores son los del equipo de Viena ²²⁵, que publican un 68% de supervivencia al primer año y 2 supervivientes a los 3 años, uno de ellos libre de metástasis.

Starzl y cols. han informado dos casos de Tx multivisceral: el primero por un colangiocarcinoma distal asociado a colangitis esclerosante; y, el segundo por sarcoma duodenal con metástasis hepáticas múltiples. En ambos casos se resecó la mayor parte del colon y órganos abdominales superiores (hígado, páncreas, duodeno, bazo, y yeyuno proximal) ³⁰⁷. Después de trasplantar el hígado-páncreas en ambos y un segmento duodeno-yeyunal en uno de ellos, los enfermos siguen vivos a las pocas semanas. Es una experiencia inicial, que abre un camino en casos desesperados, pero que debe demostrar su eficacia en investigaciones futuras.

1.2.2.3. FALLO HEPATICO FULMINANTE

El fallo hepático fulminante (agudo) se define como una necrosis hepática masiva, siendo el órgano sano antes del inicio de los síntomas. El fallo agudo se produce en las 8 semanas que siguen al inicio de los síntomas y el subagudo entre las 8 y 28 semanas ³¹¹. Los agentes causales incriminados son virus (A, B, no-A no-B, C), medicamentos (acetaminofén o paracetamol, quinidina, ácido valpróico, isoniácida, etc.), agentes anestésicos (halotano), enfermedades metabólicas hepáticas (enfermedad de Wilson, tirosinemia) y, ocasionalmente, indeterminadas ^{26,147}.

La mortalidad con el tratamiento médico es igual o superior al 80% ^{19,346}. La mortalidad se relaciona con el grado de coma, siendo 82%, 52% y 44%, respectivamente para los grados

IV, III y II ¹⁵³. Asimismo, la mortalidad es mayor si la hepatitis está producida por virus no-A no-B (90%) y B (80%) que por virus A (40%) ³¹. Antes de plantearse el trasplante hepático es necesaria una historia detallada, un estudio serológico para identificar los virus, niveles de medicamentos en sangre y bioquímica, todo ello para detectar la causa del fallo hepático ³¹¹.

Tras diagnosticar la causa de la lesión hepática se valora el Tx, y, en su caso, el momento idóneo. Hay varios signos ominosos, pero no necesariamente fatales, que indican irreversibilidad del daño hepáticos: encefalopatía progresiva, edema cerebral, convulsiones, hemólisis severa, prolongación del T° de protrombina, reducción del tamaño del hígado ^{19,147,334}. Como factores de mal pronóstico se han descrito: encefalopatía grado IV, hemorragia gastrointestinal, fallo renal, peritonitis primaria y otras sepsis ^{147,311}. La necesidad de soporte ventilatorio, hipoglucemia, acidosis metabólica incorregible e inestabilidad hemodinámica que requiere el uso de vasopresores han sido señalados como factores de riesgo, aunque sin significación estadística ¹⁴⁷. La rápida profundización del coma, continua prolongación del T° de protrombina que no responde a la infusión de plasma fresco, el desarrollo de un síndrome hepatorenal, hipoglucemia y acidosis metabólica incorregible son signos de muerte inminente, y en estos casos se requiere un TH urgente ³¹¹.

En presencia de encefalopatía grado IV y ventilación mecánica, habitualmente, es tarde para realizar el TH. Pero, si éste se efectúa antes de la aparición de estos signos, algunos hígados con lesiones reversibles pueden ser reemplazados innecesariamente. En estos casos es conveniente la biopsia de cuyo resultado dependerá la decisión ²⁹³.

Es importante llevar a cabo una evaluación frecuente, a menudo horaria, de las condiciones del enfermo para tomar una decisión apropiada. Cuando se ha decidido realizar el trasplante, el enfermo se coloca en la lista de urgencia cero, evaluándose nuevamente cada vez que se

dispone de un donante. Mientras, se completa el estudio preoperatorio del candidato y se trata la coagulopatía e infecciones si las hubiera, mejorando también el estado nutricional ²⁹³. El edema cerebral coocausante de la encefalopatía es un factor de lesión cerebral severa y, por tanto, debe tratarse con manitol i.v., entre otras medidas ²⁶, en espera de realizar el Tx.

Para mejorar los resultados en los enfermos con fallo hepático fulminante es preciso enviarlos precozmente a un Centro de trasplante ²⁹³. Una vez indicado el trasplante, si la situación clínica del candidato no permite una demora prolongada, se debe aceptar un hígado aunque sea de diferente grupo sanguíneo y tamaño (trasplante parcial) ³¹.

El grado de encefalopatía preoperatoria es fundamental para predecir la situación neurológica postoperatoria de estos enfermos, ya que, de los que están en grado IV sólo el 50% recuperarán la función neurológica completa, persistiendo la disfunción previa en el 20%, y siendo progresiva hacia la muerte cerebral en el 30% ¹⁴⁷.

Un factor de riesgo adicional del trasplante en los casos de hepatitis fulminante por virus B lo constituye la recidiva en el órgano trasplantado, lo cual sucede en el 70% de los pacientes, siendo por esto frecuente la necesidad de un retrasplante. A pesar de todo, la supervivencia de 87.5% de los enfermos hace que la hepatitis fulminante por virus B no sea una contraindicación para el trasplante. La tasa de supervivencia al año es del 59.4% y a los 4 años, 45.8% en una serie ¹⁴⁷, y 70.5% entre 2 y 15 meses después del trasplante en otra serie ²⁶. Esto contrasta significativamente con el 20% de supervivientes en otra serie tratada conservadoramente ²⁴⁴.

Debido a la mejora de los resultados, hoy en día, se acepta el trasplante hepático como el mejor tratamiento para los enfermos que por una hepatitis fulminante aguda o subaguda lo precisan, cualquiera que sea su etiología ^{26,147,293,311}.

1.2.2.4. HEPATOPATIA METABOLICA CRONICA

La mayoría de los errores congénitos del metabolismo afectan al hígado y, cuando se indica el trasplante por fallo de éste (déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, etc.) o por tumores hepáticos asociados (en la tirosinemia), el nuevo hígado va a corregir tanto el defecto metabólico como la lesión hepática ²⁹³. Otras enfermedades hepáticas que no se asocian a una lesión histológica, y sólo presentan defectos enzimáticos y metabólicos (déficit del enzima del ciclo de la urea, defecto en la síntesis de proteína C), también pueden beneficiarse del TxH, ya que el hígado donante tendrá una función normal ⁸⁷.

DEFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

La α -1-antitripsina es una glucoproteína sintetizada en el hígado y que inhibe el 90% de la actividad de las proteasas séricas. El déficit de α -1-antitripsina es una enfermedad congénita autosómica recesiva que se presenta en 1 de cada 2.000-4.000 niños nacidos vivos ³¹⁵. En los niños sólo el fenotipo Pi ("proteasa inhibitor") ZZ se asocia a enfermedad colestásica ⁵, mientras que en los adultos la enfermedad hepática crónica puede asociarse a los fenotipos Pi ZZ, MZ y SZ ¹³⁷. La colestasis neonatal se presenta en el 11% de los niños con Pi ZZ ³¹⁵, mientras que en los adultos la cirrosis se desarrolla en el 10% con Pi ZZ ⁶².

La historia natural de la enfermedad es muy variable. Algunos enfermos desarrollan una cirrosis precoz, falleciendo por fallo hepático en un corto espacio de tiempo, mientras que otros llegan a la edad adulta sin evidencia de enfermedad hepática, o bien pueden presentar alteraciones hepáticas mínimas en cualquier época de su vida ¹⁷⁹.

El trasplante hepático se debe plantear en los niños con colestasis neonatal y cirrosis asociada debida a deficiencia de α -1-antitripsina con Pi ZZ; y en los adultos con cirrosis y fallo hepático debido a déficit de α -1-antitripsina con Pi ZZ, MZ y SZ ³³⁴.

La supervivencia actuarial a los 5 años del trasplante es del 83% en el grupo pediátrico y del 60% en el adulto ⁸⁷.

ENFERMEDAD DE WILSON

Se trata de una enfermedad hereditaria, de carácter autosómico recesivo, que se caracteriza por un trastorno del metabolismo del cobre, resultando en una lesión orgánica por excesivo acúmulo de cobre en el hígado, sistema nervioso central y riñones. La clínica puede ser la de un cuadro que remeda el de una hepatitis viral, pudiendo cursar de forma fulminante o evolucionar de manera progresiva hacia una cirrosis hepática ³¹⁰.

En ausencia de cambios patológicos irreversibles, el tratamiento con quelantes del cobre, tales como la D-Penicilamina, pueden detener el avance de la enfermedad y revertir gran parte de las anomalías ³³⁴. No obstante, el trasplante hepático es la única posibilidad que tienen los pacientes que cursan con una insuficiencia hepática aguda o una cirrosis descompensada ³¹⁰.

El trasplante cura el defecto enzimático, pero el paciente sigue siendo portador de la enfermedad, pudiendo transmitirla a su descendencia. De 18 enfermos trasplantados por esta enfermedad en Pittsburgh, la supervivencia actuarial a los 5 Años es de 62% en niños y 80% en adultos (global: 72%) ⁸⁷. En esta misma serie se ha referido que los niveles plasmáticos de cobre, la excreción urinaria de éste y el nivel de ceruloplasmina se normalizan después del trasplante.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Es un déficit de receptores de lipoproteínas de baja densidad con el aumento de las mismas. No se puede catabolizar el colesterol endógeno por la ausencia de un mecanismo de control lipídico ¹⁰⁴. Se ha publicado un caso con enfermedad coronaria e infartos repetidos por depósito de colesterol, que fue tratado mediante Tx cardíaco y hepático, rebajándose la cifra de colesterolemia de 1.000 a 300 mg/100 ml y reabsorbiéndose los xantomas ²⁹⁰.

SINDROME DE CRIGLER-NAJJAR

Es una ictericia congénita no hemolítica debida al déficit de la enzima glucuronil-transferasa. Existen dos síndromes: el tipo I, que se halla generalmente asociado a una hiperbilirrubinemia no conjugada (más de 20 mg/100 ml) y encefalopatía bilirrubínica de curso fatal; y, el tipo II con hiperbilirrubinemia menos severa y sin encefalopatía bilirrubínica habitualmente ³³⁴.

El tipo I, salvo excepciones, fallece antes de los 15 meses ²⁷. El tipo II responde al tratamiento con fenobarbital, descendiendo la BT y eliminando el riesgo de encefalopatía.

Los pacientes con tipo I deben considerarse para trasplante antes del desarrollo de kernicterus ^{157,334}. Los enfermos con el tipo II no precisan trasplante ³³⁴.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYETICA

Es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por un déficit de ferroquelatasa hepática, que da como resultado un incremento de protoporfirina en los hematíes, plasma y

heces. Las manifestaciones clínicas por orden de prevalencia son: cutáneas, anemia leve, colelitiasis y enfermedad hepática progresiva. Los enfermos con niveles de protoporfirina eritrocítica mayores de 1.500 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$ y plasmáticas mayores de 50 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$ tienen un riesgo alto de presentar enfermedad hepática ²⁷.

Los pacientes con protoporfiria que presentan enfermedad hepática e ictericia deben ser evaluados para trasplante ³³⁴.

GLUCOGENOSIS TIPO I Y IV

La glucogenosis tipo I es un trastorno causado por el déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa que interviene en la neoglucogénesis a partir del glucógeno. Estos enfermos presentan retraso en el crecimiento, hiperuricemia, hipoglucemia, acidosis metabólica y acidosis láctica ¹¹².

La derivación porto-cava mejora la sintomatología de estos pacientes, pero no así las crisis hipoglucémicas, mientras que el trasplante se traduce en una normalización de las alteraciones metabólicas descritas ¹⁹⁴.

La glucogenosis tipo IV es una enfermedad causada por el déficit de la enzima α -1-4-transglucosidasa, presentándose en la infancia una alteración hepática por depósito de glucógeno, siendo el curso rápido y progresivo hacia la cirrosis y éxitus temprano ¹⁴¹.

En un principio, esta enfermedad se trataba mediante una derivación porto-cava, pero debido al riesgo de encefalopatía e hipoglucemia esta técnica ha sido abandonada en favor del trasplante hepático ¹⁹⁴. De 4 trasplantes realizados en Pittsburgh por glucogenosis tipo IV, 2 siguen vivos a los 23 y 38 meses, sin evidencia de enfermedad metabólica recurrente ⁸⁷.

TIROSINEMIA

La tirosinemia hereditaria es un trastorno metabólico caracterizado por un déficit de la enzima fumaril-aceto-acetato, con el acúmulo de metabolitos de la tirosina que son tóxicos para el hígado ⁸⁹. La disfunción hepática asociada a la tirosinemia cursa con fallo agudo o bien crónico (cirrosis y hepatoma) ⁸⁷. Se ha observado que el 90% de estos enfermos presentan un aumento de la α -fetoproteína, lo que unido a los nódulos de regeneración hace difícil el diagnóstico de un hepatoma concomitante, que se presenta en el 50% de los casos ⁸⁹.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en los enfermos con tirosinemia, incluidos los casos con hepatocarcinoma asociado, ya que con esta técnica se puede curar tanto el trastorno metabólico como el tumor ³⁰⁹. De 5 enfermos trasplantados por tirosinemia y hepatoma asociado, 4 viven sin recidiva a los 42 y 78 meses de seguimiento ⁸⁹.

HEMOFILIA A Y B

Los enfermos con hemofilia A (déficit del factor VIII de la coagulación) o con hemofilia B (déficit del factor IX), al ser tratados con hemoderivados, pueden adquirir hepatitis y eventualmente una cirrosis postnecrótica. Al desarrollar un fallo hepático pueden ser trasplantados, curándose no sólo la enfermedad hepática sino también la hemofilia ^{184,205}.

HEMOCROMATOSIS IDIOPATICA

Es una enfermedad metabólica congénita caracterizada por una absorción anormal de hierro,

depositándose éste en los tejidos. La alteración absorptiva parece residir en las células epiteliales intestinales ⁷³.

Las manifestaciones hepáticas se desarrollan habitualmente entre los 40 y 70 años. Histológicamente, se observa un depósito de hemosiderina en los tejidos, con el desarrollo subsiguiente de fibrosis hepática y eventual cirrosis portal en los estadios finales de la enfermedad que, incluso, puede complicarse con la aparición de un hepatoma ⁸⁷.

En Pittsburgh se han trasplantado 5 adultos con hemocromatosis y cirrosis asociada, viviendo asintomáticos 4, según se ha evidenciado durante un seguimiento entre 4 meses y 10 años. Otros 2 niños de la misma serie, uno de ellos con fallo hepático agudo, han sido trasplantados, encontrándose asintomáticos a 1 y 2 años ⁸⁷.

OTRAS ENFERMEDADES METABOLICAS

Se han realizado TH por enfermedades metabólicas menos frecuentes, tales como la fibrosis quística asociada a cirrosis ²⁰⁶, el síndrome del histiocito azul marino asociado también a cirrosis ¹⁰², la enfermedad de Nieman-Pick o déficit de esfingomielinasa ⁶⁵, la hiperoxaluria tipo I ³³⁶, el déficit de proteína C ⁴⁶ y el déficit de la enzima del ciclo de la urea ²⁹³.

1.2.2.5. OTRAS PATOLOGIAS

TRAUMATISMO HEPATICO MASIVO

La mortalidad de los traumatismos hepáticos es del 15% ¹⁸⁵, siendo 30-50% cuando la lesión

es por arma de fuego ^{185,221}. El pronóstico es aún peor cuando se lesionan los elementos del hilio hepático, produciéndose un hemo-bilioperitoneo, shock hipovolémico y devascularización hepática con eventual fallo hepático en los casos más graves. En algunos enfermos no basta con la hemostasia, desbridamiento y/o resección hepática, sino que es necesario realizar un trasplante como única solución para mantenerlos con vida ^{9,82,217}.

HIDATIDOSIS HEPATICA

La cirugía convencional de la hidatidosis hepática suele ofrecer buenos resultados. Sin embargo, existe un pequeño número de pacientes que precisan trasplante hepático: colangitis esclerosante secundaria con múltiples episodios de infección, cirrosis biliar secundaria y el síndrome de Budd-Chiari agudo ²¹⁸.

1.2.3. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO

Pueden dividirse en:

* **Contraindicaciones absolutas:**

- Incapacidad para entender y aceptar el trasplante
- Anomalías congénitas múltiples e incorregibles
- Alcoholismo activo
- Adicción a la heroína
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Infección por virus B con replicación activa

- Enfermedad cardiopulmonar grave
- Hipoxemia severa asociada a hepatopatía crónica
- Diabetes insulín dependiente
- Sepsis de origen extrahepatobiliar e infecciones de órganos fuera del sistema hepatobiliar
- Úlcera péptica gastro-duodenal
- Trombosis general del sistema portal
- Tumor maligno no hepatobiliar irresecable
- Tumor maligno hepático con diseminación extrahepática
- Insuficiencia hepática sobrepasada

* Contraindicaciones relativas:

- Edad inferior a 3 años o superior a 60 años
- Enfermedad alcohólica extrahepática severa sin alcoholismo activo
- Sepsis de origen biliar o hepático
- Hbs Ag (+) sin replicación viral activa
- Trombosis de la vena porta
- Hepatocarcinoma sintomático

La infección, cualquiera que sea su localización, es una seria amenaza para el paciente trasplantado sometido a inmunosupresión. Por esta razón, las infecciones tanto bacterianas, como víricas o fúngicas deben ser tratadas antes del trasplante ⁷⁵.

Actualmente, a pesar de su mal pronóstico, y debido al efecto paliativo habitual y curativo en casos aislados, el colangiocarcinoma sin metástasis no constituye una contraindicación para determinados grupos de trasplante ^{236,250}, aceptándose incluso el trasplante en el hígado

metastásico sin otra afectación extrahepática ^{250,225}.

La cardiopatía severa, corregible mediante un trasplante cardíaco simultáneo, tampoco constituye una contraindicación absoluta ²⁹⁰.

En los enfermos con SIDA sigue contraindicándose el trasplante, pero no en los HIV (+) sin enfermedad manifiesta, al menos para el equipo de Pittsburgh, ya que en un estudio reciente realizado por ellos se ha observado que de los que presentaban Ac HIV (+) antes del trasplante sólo 10% de los niños y 37% de los adultos fallecieron por complicaciones relacionadas con el desarrollo de dicha enfermedad ⁷⁷. Por tanto, muchos enfermos pueden beneficiarse del trasplante hepático a pesar de poseer Ac anti-HIV (+) ²⁹³.

La enfermedad renal crónica avanzada ha dejado de ser una contraindicación, como lo prueban recientes experiencias de doble trasplante hepático y renal ¹⁰⁶.

Se ha abandonado la edad superior a 60 años como contraindicación, ya que se ha comprobado que los resultados a los 5 años son similares entre los enfermos mayores de 50 años y los de edad inferior a ésta ³⁰⁶.

Preoperatoriamente puede conocerse el estado de la vena porta, y así planear y realizar durante la intervención la trombectomía o la interposición de un injerto de vena iliaca entre la vena mesentérica superior del receptor y la vena porta del donante ³²⁹. El injerto de iliaca se anastomosa en posición término-lateral con la vena mesentérica, ascendiendo a través del mesocolon y anterior al páncreas hasta anastomosarse con la vena porta del donante. Por consiguiente, en la actualidad la trombosis de la vena porta, vena mesentérica o vena esplénica no son contraindicaciones para el trasplante.

Las derivaciones mesentérico-cava y espleno-renal distal no involucran la disección del hilio hepático. Por ello, los resultados han sido totalmente satisfactorios en los enfermos

trasplantados con una derivación esplenorrenal previa ⁸⁵. Algo distinto sucede con las derivaciones portocava previas, ya que éstas implican una disección más dificultosa durante el acto operatorio, aunque hoy en día no son contraindicación para el trasplante ²⁹³.

La filosofía actual en cuanto al tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas es la escleroterapia, y, en algunos casos, con un grado A de Child se aconseja la derivación espleno-renal distal ²⁹³. Es importante subrayar que el trasplante hepático descomprime el territorio portal, habiéndose comunicado recientemente que en los enfermos con varices la supervivencia a los 5 años es superior en los trasplantados (grupo de mayor riesgo) que en los derivados (grupo de menor riesgo) ¹⁴⁸. Por consiguiente, una vez estabilizada la hemorragia varicosa por escleroterapia, sería más apropiado realizar un trasplante que una derivación portocava ¹⁹².

La cirugía hepatobiliar compleja ocasiona una serie de adherencias que implican una disección más larga y dificultosa con el consiguiente riesgo de hemorragia y perforaciones viscerales, pero que, en el momento actual, no es objeto de contraindicación de trasplante ²⁹³.

La mayoría de los equipos no consideran como contraindicación de trasplante la presencia de Hbs Ag (+) ^{249,269,293}. Cuando el Hbe Ag es positivo con replicación viral activa, no debe efectuarse el trasplante, debido a la alta frecuencia con que se presenta la reinfección por virus B en el injerto ⁴⁰.

1.2.4. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Además de las complicaciones comunes a otras intervenciones de Cirugía Digestiva, los pacientes sometidos a trasplante hepático pueden presentar durante el postoperatorio múltiples

complicaciones médicas y quirúrgicas, que se derivan sobre todo de estas 4 circunstancias:

1) En relación con su hepatopatía terminal, los candidatos a trasplante hepático padecen muchas complicaciones médicas que deterioran su situación general: infecciones, ascitis, síndrome hepatorrenal, hemorragia digestiva y malnutrición, fundamentalmente.

2) Se puede producir un mal funcionamiento del injerto, provocado por un fallo primario del mismo, por complicaciones en las anastómosis vasculares y/o biliares realizadas o por Rz.

3) La predisposición a diversos tipos de infecciones, algunas por gérmenes poco frecuentes, debido a la inmunosupresión.

4) Los efectos secundarios de la medicación inmunosupresora.

1.2.4.1. CARDIOPULMONARES

Casi todos los pacientes presentan derrames pleurales, sobre todo derechos, que en la mayoría de los casos se acompañan de atelectasias. Muchos se resuelven mediante fisioterapia respiratoria, que es esencial en el postoperatorio. En caso de ser masivos o provocar compromiso ventilatorio estarán indicadas las toracocentesis evacuadoras, en ocasiones múltiples, e incluso la colocación de tubos endopleurales. Estas maniobras son necesarias en 15-20% de los pacientes ²⁷⁸. Estos derrames pleurales se piensa que son debidos a la presencia preoperatoria y postoperatoria de ascitis y al uso de separadores que retraen el hemidiafragma derecho durante la intervención.

Si se presenta un deterioro respiratorio provocado por atelectasias lobares o segmentarias, es preciso realizar una fibrobroncoscopia para aspirar las secreciones ³¹².

Frecuentemente estos pacientes necesitan ser reintubados, ya sea por un deterioro

neurológico provocado por un mal funcionamiento del injerto, infección respiratoria, etc. Recordemos que se trata de pacientes debilitados, malnutridos, que toleran mal incluso pequeñas disfunciones pulmonares.

La aparición de un SDRA en estos pacientes, caracterizado como un aumento del gradiente alveólo-capilar de O₂, infiltrado intersticial o alveolar bilateral en la Rx de tórax, con presiones de llenado normales, suele estar asociado a la presencia de una sepsis de origen abdominal, trombosis de la arteria hepática o rechazo. Aparece en el 4.5-17.5% de los trasplantes y se asocia a una mortalidad cercana al 80% ⁹⁰. Se trata de un cuadro grave, que en ocasiones se instaura en el seno de un fallo multisistémico, pero en otras puede resolverse con la misma rapidez con la que se instaura si se elimina la causa que lo produce.

Entre un 2 y un 25% de los pacientes trasplantados padecen neumonías bacterianas, desarrollándose la mayoría de ellas en pacientes intubados ¹⁷⁴; otros factores predisponentes son las atelectasias y la broncoaspiración. La mayor parte de las veces no existe bacteriemia. Los principales patógenos son los gérmenes Gram (-) entéricos ⁹⁰.

La mayoría de los pacientes muestran pocos cambios entre los ECG pre y postrasplante. Arritmias tales como la taquicardia supraventricular o la bradicardia severa, son poco frecuentes ²⁷⁹.

Es muy frecuente la HTA, que requiere un estricto control para disminuir el riesgo de hemorragia cerebral. En un primer nivel se utiliza la nifedipina sublingual; si ésta fracasa se emplea hidralacina i.v. e incluso nitroprusiato sódico. Si el paciente ha reanudado la alimentación oral, se elimina el ClNa de la dieta y se administra nifedipina oral o captopril, asociando diuréticos o beta-bloqueantes si fuera preciso. No se utiliza la metildopa a causa de su potencial hepatotoxicidad ⁷¹.

En el postoperatorio inmediato los pacientes trasplantados tienen tendencia a sufrir edema agudo de pulmón, con sólo escasas elevaciones de las presiones de llenado (PVC > 15 mmhg, presión diastólica pulmonar > 20). Esta situación se previene mediante un estricto control del balance hídrico y se trata mediante la administración de furosemida, incluso en presencia de diuresis normales o elevadas. En caso de falta de respuesta se asocia dopamina a dosis bajas (2-5 μ gr/kg/min) ²⁷⁹.

1.2.4.2. NEUROLOGICAS

Una complicación frecuente es la aparición de temblor, aproximadamente en un 20% de los pacientes, en relación con niveles altos de CyA y bajos de magnesio. Otras complicaciones son la meningitis, aparición de sintomatología extrapiramidal y parestesias. También se han descrito lesiones posicionales del plexo braquial y del nervio peroneo. La hemorragia intracraneal está en relación con disfunción hepática, alteraciones de la coagulación e HTA ²⁷⁸.

1.2.4.3. RENALES

Es frecuente observar diversos grados de fallo renal en los pacientes trasplantados, aunque no un fallo renal persistente, incluso en pacientes con un síndrome hepatorenal previo, a no ser que se asocie infección, mala función hepática u otras complicaciones. La oliguria postoperatoria puede ser debida a hipovolemia, hipotensión intraoperatoria, sepsis o a la administración de medicamentos nefrotóxicos, tales como antibióticos y CyA, debiendo ser estos cuidadosamente ajustados a los niveles sanguíneos y función renal ³¹². En los pacientes

con fallo renal severo es preciso suprimir la CyA y utilizar en su lugar OKT3 ²⁷⁸. El FK 506 ha mostrado ser menos nefrotóxico que la CyA ²⁰¹.

Es bien conocido que los riñones de los pacientes afectados de un síndrome hepatorenal son normales y la mayor parte de ellos recupera la función tras el trasplante hepático. Estos pacientes tienen cifras de bilirrubina más altas y una peor función renal preoperatoria. Aunque necesitan con mayor frecuencia diálisis y permanecen más tiempo en UCI, los resultados son similares a los de los pacientes sin síndrome hepatorenal ¹⁰⁷.

La incidencia de insuficiencia renal postoperatoria oscila entre 14-67%, dependiendo de los criterios aplicados para definirla ²⁴⁶. Es en este grupo donde se observa una mayor tasa de mortalidad postoperatoria ²⁴¹.

La necesidad de diálisis implica un peor pronóstico, presentando estos pacientes una tasa de mortalidad del 40-70% ^{173,278}.

Como profilaxis del fallo renal se ha aconsejado la infusión de dosis bajas de dopamina (2 μ gr/kg/min) desde el momento de la inducción anestésica hasta 48-72 horas después de la intervención ²⁵².

1.2.4.4. INFECCIOSAS

Los pacientes trasplantados están sujetos a infecciones sistémicas, urinarias, de las heridas, intraabdominales (abscesos, perforación de vísceras huecas, hepatitis, pancreatitis), pulmonares, orales, etc., con una frecuencia muy superior al resto de los pacientes quirúrgicos. Los factores implicados fueron descritos así por Ho ¹³³:

- 1) Enfermedad subyacente y tipo de fallo.

- 2) Tipo de trasplante.
- 3) Fuente de la flora patógena.
 - a) Flora endógena e infección latente.
 - b) Transmisión por el órgano donante.
 - c) Sangre transfundida.
 - d) Ambiente (personas y objetos).
- 4) Disminución de la resistencia del huésped.
 - a) Factores quirúrgicos.
 - b) Inmunosupresión (AZT, CyA, EST, ATG).
 - c) Rechazo.
 - d) Reacción del injerto contra el huésped.

El trasplante renal no suele presentar apenas infecciones bacterianas (5%) ni fúngicas (0%) y sí urinarias (36%), no teniendo relación estas con la mortalidad; mientras que el hepático presenta una tasa de bacteriemia del 30% y fúngicas del 16%, con localización predominante en abdomen y tracto gastrointestinal que son causa de mortalidad en el 40% de los casos ¹³³.

Las infecciones bacterianas son las más frecuentes en estos pacientes, sobre todo en el postoperatorio temprano. La tasa global oscila entre 45-80% de los pacientes ^{135,208,278}. Los gérmenes más frecuentemente aislados son los estafilococos y bacterias Gram (-) ¹³⁵. Los factores de riesgo más importantes son el tiempo de intubación orotraqueal prolongado y las complicaciones relacionadas con la arteria hepática y la vía biliar ²⁷⁸.

También pueden producirse infecciones fúngicas en el postoperatorio temprano, fundamentalmente por *Cándida* y *Aspergillus*: un tiempo quirúrgico prolongado y excesivos antibióticos e inmunosupresores aumentan el riesgo de estas infecciones ³¹².

1.2.4.5. QUIRURGICAS

Intraabdominales.

Como complicaciones más frecuentes dentro de la cavidad peritoneal se encuentran la hemorragia en el 8.4-20% de los enfermos ^{161,348} y la infección en forma de abscesos, que puede presentarse entre el 10.2% y el 14% de los pacientes o en forma de peritonitis generalizada que se observa en el 15.1% de éstos ³⁴⁸.

* Hemorragia intraabdominal.

En las primeras 48 horas del postoperatorio existe un alto riesgo de hemorragia procedente de: anastómosis vasculares, ligamentos triangulares, superficie diafragmática, área retroperitoneal, suprarrenal derecha, adherencias antiguas seccionadas durante la disección ^{161,348}, superficie de sección en trasplantes parciales, a lo que se añade la alteración de la coagulación normal en esta etapa.

Si el paciente se halla inestable hemodinámicamente y precisa 5 o más unidades de sangre, se recomienda la reintervención, mientras que en las hemorragias menos cuantiosas es aconsejable el control con TAC y tratamiento expectante ¹⁶⁸.

* Infección.

Las causas más frecuentes de sepsis abdominal son los fallos de técnica (fístulas intestinales y biliares), y más raras las que se producen por contaminación externa y vía hematógena ¹⁶⁸.

La localización preferente de los abscesos es el espacio subfrénico derecho, seguida del subhepático y del subfrénico izquierdo. El 35% de éstos evolucionan hacia una peritonitis

generalizada, lo cual, en general, se asocia a fallos técnicos (fístulas, reintervenciones por hemorragia, trombosis arterial), Rz o fallo primario del injerto y hepatitis. El organismo causante de peritonitis difusa más frecuente ha sido la *Candida* como único agente, seguido de bacterias y virus (infección mixta), bacterias y, por último, *Aspergillus* (de consecuencias fatales en todos los casos). Una peritonitis generalizada en enfermos trasplantados conlleva una mortalidad del 75% ³⁴⁸. Ante la sospecha de una sepsis abdominal se aconseja una laparotomía exploradora, debido a la mínima mortalidad de ésta y la consiguiente resolución del cuadro ¹⁶⁸.

Gastrointestinales.

*** Hemorragia gastrointestinal.**

Una hemorragia digestiva alta ocurre en el 6-15% de los enfermos trasplantados, siendo las causas más frecuentes la gastritis viral, úlcera gástrica y duodenal y varices esofágicas ³⁴⁸. La úlcera gástrica o duodenal se presenta en el 32.6% de los enfermos trasplantados ²⁸⁵. Más infrecuentemente la fuente de la hemorragia procede de la anastomosis yeyuno-yeyunal de la Y de Roux ¹⁶⁵. Han sido comunicados cuadros de hemorragia digestiva baja en el 2% de los pacientes, siendo las causas más frecuentes indeterminadas, y entre las filiadas, la lesión en colon derecho, hemorroides y hemorragia colónica producida por CMV ³⁴⁸.

*** Perforación.**

Aunque esta complicación es menos frecuente que la hemorragia se considera más letal que ésta ¹⁶⁵. La tasa de perforaciones intestinales no relacionadas con las anastomosis bilio-digestivas comunicadas oscila entre 4-5.5%, siendo el colon, íleon terminal, yeyuno-yeyunostomía de la Y de Roux, duodeno, etc., las zonas más frecuentemente afectas ^{165,348}.

* Obstrucción.

Es algo más rara, presentándose entre el 2-3.5% de los enfermos trasplantados, apareciendo tardíamente, siendo las causas más frecuentes las adherencias, la torsión de un asa yeyunal alrededor de la Y de Roux y el origen de un linfoma en el íleon terminal ^{161,348}.

* Pancreatitis.

La incidencia de pancreatitis severa es de 1.3-4% ^{161,165,348}, presentándose la mayoría de las veces en enfermos a los que se les ha realizado una técnica rutinaria. La colocación de injertos venosos (portales) y arteriales (aorto-hepáticos), que incluyen ciertas maniobras sobre el páncreas, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis ¹⁶⁸. La realización de una CPRE puede contribuir al desarrollo de pancreatitis ³⁴⁸. Otros factores incriminados son los corticoides, el no uso de bypass y los pacientes Hbs Ag (+).

Sin embargo, es frecuente la presencia de una hiperamilasemia leve transitoria, que no precisa un tratamiento específico ²⁷⁸.

* Infarto esplénico.

Se presenta en casi todos los casos en que es preciso ligar la arteria esplénica para realizar la anastomosis arterial a nivel del tronco celiaco; sin embargo, sólo requerirán esplenectomía los enfermos que presentan clínica (fiebre, dolor, leucocitosis) e imagen demostrativa (TAC), que además no remitan con antibióticos ¹⁶⁸.

Biliares.

Las complicaciones relacionadas con las anastomosis biliares en el trasplante han ido descendiendo de modo significativo en las series publicadas en los años sucesivos, según se

han mejorado unas técnicas y se han abandonado otras con peores resultados. Así, la tasa de complicaciones oscila entre 5-55% ^{182,264,285,293}, ocurriendo casi siempre en el primer mes postrasplante ²⁶¹.

La utilización inicial de la colecisto-duodenostomía dio como consecuencia la frecuente aparición de crisis de colangitis. Posteriormente, se cambió hacia una colecisto-yeyunostomía, con lo que el estrechamiento y el acodamiento del conducto cístico condujo a la frecuente aparición de ictericia postoperatoria persistente. Debido a la alta tasa de complicaciones, estas técnicas fueron abandonadas en favor de la colédoco-coledocostomía y colédoco-yeyunostomía, con las cuales los resultados mejoraron ostensiblemente.

En el desarrollo de las complicaciones biliares, además de las causas técnicas, se han referido: isquemia de la vía biliar, infección local, rechazo y toxicidad medicamentosa ²³⁴.

Las complicaciones más frecuentes son las fístulas y la obstrucción. Más raras son la hemobilia (asociada al tubo tutor transanastomótico), torsión del asa en Y de Roux, obstrucción por un molde biliar ("*cast syndrome*") y estenosis intrahepática ¹⁸².

La colédoco-coledocostomía, bien término-terminal o látero-lateral ²⁶¹ es una técnica ideal para reconstruir la vía biliar, ya que es de ejecución fácil y preserva el esfínter de Oddi. El tubo en T protege a la vía biliar de la estenosis y la fístula, siendo preferible a la colocación de un tubo transanastomótico abandonado, debido a que esta última técnica presenta más complicaciones biliares (45.3% con tubo transanastomótico y 12.6% con tubo en T) ¹⁸².

Si la vía biliar del receptor es patológica (tumor, colangitis), ausente, corta o pequeña, la colédoco-yeyunostomía en Y de Roux con tutor transanastomótico es la técnica de elección ¹⁹³. Las complicaciones biliares tras la colédoco-coledocostomía ha sido superior (16.7%) a la de la colédoco-yeyunostomía en Y de Roux (4%), según la experiencia de Pittsburgh ¹⁸².

Vasculares.

*** Trombosis de la arteria hepática.**

Se trata de una complicación extremadamente grave asociada a una alta tasa de mortalidad. La incidencia se correlaciona con la edad: 4% en adultos, 12% por debajo de 18 años ³²⁸, 26% por debajo de 10 años ²⁰⁰ y 30% por debajo de 1 año ⁸⁶.

La trombosis puede presentarse en el período postoperatorio en forma de una necrosis hepática fulminante, fístula biliar o bacteriemia recurrente ³²⁸. La trombosis tardía suele evidenciarse meses después del trasplante como un cuadro de estenosis biliar única o múltiple, con episodios recurrentes de bacteriemia y cambios mínimos de la función hepática ya que se han formado colaterales arteriales, según se demuestra angiográficamente ¹³¹.

Debido a la alta incidencia de sepsis, se instaura un tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y, salvo peritonitis generalizada, no se reinterviene inicialmente. Las colecciones intraabdominales se deben drenar por vía percutánea ⁸⁶. Si el enfermo supera esta fase desemboca en episodios repetidos de sepsis por estenosis biliar ³⁴⁹.

Por último, el retrasplante es el tratamiento elegido en los casos de: 1) Gangrena hepática fulminante aguda 2) Incapacidad para controlar la sepsis 3) Episodios repetidos de colangitis por estenosis biliares.

*** Trombosis de la vena porta.**

La trombosis portal se presenta tras el trasplante en el 1-2.2% de los enfermos ²⁸, casi siempre en los menores de 18 años; siendo de curso fatal cuando se presenta en el postoperatorio inmediato, ya que cursa con hemorragia varicosa (si existían previamente), alteración grave de la función hepática, inestabilidad hemodinámica y distress respiratorio ⁸⁶.

Si la trombosis sucede durante el seguimiento, el enfermo suele presentar una hemorragia varicosa, pero la función hepática es buena, ya que se han formado colaterales que suministran un buen flujo al hígado. En este caso, el tratamiento que se debe realizar es el de las varices, ya sea con escleroterapia o con derivación esplenorrenal distal ¹⁹⁷. El retrasplante se debe considerar cuando la trombosis se asocia a otras causas de disfunción hepática ⁸⁶.

1.2.4.6. FALLO PRIMARIO DEL INJERTO

El fallo primario del injerto implica el no funcionamiento del hígado trasplantado, que se evidencia precozmente (en el postoperatorio inmediato) por signos de fracaso hepático: hipoglucemia severa, coagulopatía no corregible por los métodos habituales, fallo renal, coma grado IV, acidosis metabólica severa, shock cardiogénico, alteración en la cantidad y calidad de la bilis producida e importante alteración de la bioquímica hepática ²⁸¹. El no funcionamiento del hígado se atribuye a la hipoxemia sufrida antes o durante la extracción y al período largo de isquemia fría. Cuando el injerto se mantiene entre -3 y -1 °C, la incidencia de fallo primario es significativamente superior que cuando se mantiene entre +2 y +6 °C ¹⁶⁰. Sin embargo, algunos injertos, por razones desconocidas, no funcionan a pesar de no hallar ninguna condición adversa que lo justifique ¹¹⁴.

Se ha observado que los pacientes retrasplantados por fallo primario tienen un flujo sanguíneo disminuido a través de la arteria hepática si se les compara con los que presentan un funcionamiento normal ²⁴³. También se ha señalado un elevado riesgo de fallo primario cuando el injerto es esteatósico en grado moderado (30-60% de los hepatocitos afectados), que se incrementa aún más al ser masivo ².

El único tratamiento es el trasplante urgente, antes que el paciente sufra un deterioro grave o sepsis; sin embargo, se están utilizando en la actualidad preparados de prostaglandinas (prostaglandina E₁) a dosis de 10 µgr/h de inicio, con un aumento de 10 en 10 hasta una velocidad de perfusión máxima de 0.6 µgr/kg/h. Esta infusión se detiene cuando aparece hipotensión o diarrea severa, volviendo a reanudarla desde el principio, tras la desaparición de los efectos secundarios. La duración de este tratamiento depende de la respuesta, si no la hay en 24 horas se suspende, en caso contrario se mantiene hasta que la GPT descienda a cifras próximas a la normalidad (hasta un máximo de tres días). En caso de ausencia de respuesta se pueden utilizar bolos de corticoides intravenosos.

1.2.4.7. RECHAZO AGUDO

Ocurre en el 75% de los trasplantes, presentándose en adultos, por término medio, a los 15 días ³¹². La aparición de fiebre puede ser el primer signo de la instauración de un rechazo agudo. Otros síntomas son la pérdida de apetito, depresión, dolor abdominal vago, artralgias y mialgias. Si tiene tubo de kehr observaremos un descenso en la cantidad y calidad de la bilis. La confirmación de la sospecha clínica se realiza mediante biopsia. Anatomopatológicamente, el rechazo agudo se caracteriza por la triada de infiltrado inflamatorio portal con células mononucleares, en los ductos biliares y endotelitis. También puede verse necrosis focal ⁶⁹.

1.2.4.8. MORTALIDAD A CORTO PLAZO: CAUSAS

Debido a la gran cantidad de variables que concurren en el TH (dependientes del donante,

receptor, técnica, inmunosupresión, etc.), a veces es difícil saber cual de ellas es la causante más directa del fallecimiento del enfermo. Durante la primera semana del postoperatorio las principales causas de muerte son el fallo primario del injerto y el sangrado ¹³⁵. En un estudio sobre las causas de muerte (análisis de 40 enfermos fallecidos) en el primer año postrasplante, la más frecuente fue la infección (52.5%), seguida del fallo multiorgánico (20%), rechazo incontrolable y hemorragia gastrointestinal masiva (7.5%), correspondiendo el 12.5% restante a causas variadas. En esta misma serie, los gérmenes aislados en los cultivos postmortem fueron los siguientes: bacterias en 17 (pseudomonas en 9, enterobacter en 1, y proteus, E. coli, klebsiella, serratia, citrobacter y estreptococcus en un paciente cada uno), hongos en 8 (aspergillus en 5 y cándidas en 3) y virus en 2 (CMV en 1 y herpes simple en 1) ⁶³. Se ha referido como factor responsable directo de la alta tasa de infecciones la inmunosupresión agresiva (altas dosis) ^{63,325}.

Entre los niños menores de 1 año existe un mayor riesgo de trombosis de la arteria hepática (pequeño calibre) que incide directamente en un aumento de la mortalidad, al igual que sucede en los trasplantados mayores de 60 años, aunque por distintos motivos (funciones cardiovascular, renal, neurológica y pulmonar precarias) ¹¹.

Roberts y cols. ²⁶³ realizaron un análisis multivariable de la situación clínica preoperatoria de los receptores y su relación con la supervivencia tras el trasplante: a corto plazo la supervivencia estaba negativamente afectada por la cirugía previa en el cuadrante superior derecho y por el fallo renal; a largo plazo la mortalidad aumentaba si se trataba de un retrasplante, si había infección o malnutrición importantes y si existían pruebas cruzadas positivas donante-receptor.

1.3. TRASPLANTE HEPATICO Y RECHAZO

La disfunción hepática, entendida como una elevación de bilirrubina y de enzimas hepáticos durante más de 48 horas ³⁴⁴ es inespecífica y pueden observarse cuadros clinico-bioquímicos similares en otras complicaciones del TH. La conducta terapéutica ante cada una de ellas es distinta, precisándose de técnicas diagnósticas sensibles y específicas para reconocerlas.

El RzA se define como una reacción contra el injerto, con el consiguiente riesgo de lesión del órgano ⁶⁷. La incidencia es del 60-80% de los trasplantes hepáticos ^{159,230}.

La clínica se caracteriza por molestias o dolor en hipocondrio derecho, fiebre, leucocitosis, hiperbilirrubinemia y aumento de la fosfatasa alcalina, signos que generalmente aparecen entre los 5 y 14 días post-trasplante pero que son inespecíficos ³⁵. Frecuentemente es la fiebre el primer signo clínico de RzA, siendo en general el más común de las series publicadas. Posteriormente puede aparecer un aumento de las transaminasas en sangre y la coloración de la bilis cambia del verde al naranja o al amarillo ³⁴¹. Con este cuadro clínico puede ser diagnosticado un episodio de Rz (una vez excluidas otras posibles etiologías), pero debe ser confirmado mediante un estudio anatomopatológico ⁶⁹.

De todos los parámetros anteriormente citados no se ha encontrado ninguna relación entre ellos y la severidad del RzA, salvo los niveles de CyA que han sido inferiores en los enfermos que han presentado Rz frente a los que no lo han presentado ¹⁰.

1.3.1. IMPORTANCIA DEL RECHAZO

La gravedad del RzA se debe, no solo a sus efectos directos sobre el parénquima, sino

también a su efecto de reducción del flujo sanguíneo hepático, con la consiguiente isquemia que favorece las infecciones; también esta isquemia produce alteraciones en el epitelio biliar con descamación que puede producir barro biliar ^{132,204,324}. Todo ello hace que distintas entidades (rechazo, infección, isquemia, patología biliar, etc.) den lugar a síntomas similares, siendo difícil determinar cual de ellas es la responsable de la sintomatología, ya que además suelen estar muy relacionadas entre sí.

La biopsia hepática juega un papel importante en el conocimiento del estado del injerto. Hay autores que la realizan de forma sistemática al final de la primera semana postrasplante ¹²³.

Los test de laboratorio pueden ser inespecíficos para el diagnóstico de Rz agudo, por lo que ante la sospecha se debe hacer una biopsia, lo cual permite un mejor diagnóstico diferencial y se pueden descartar otros procesos ^{57,123,169,282}.

En la Universidad de Pittsburgh el 16% de los pacientes retrasplantados son debidos a fallo hepático secundario a Rz ⁶⁸.

La morbilidad atribuible a la biopsia hepática es escasa.

1.3.2. FARMACOS INMUNOSUPRESORES

La mayoría de los fármacos inmunosupresores empleados actualmente se utilizaron inicialmente en la quimioterapia del cáncer, debido a su toxicidad sobre las células en división.

El desarrollo de la farmacología inmunosupresora ha ido ligado al desarrollo de otras especialidades como la biología, bioquímica e inmunología; pero los avances más importantes se han realizado a través de la farmacología. El primer grupo de fármacos fueron las mercaptopurinas. En 1951 se comprobó que unas drogas derivadas de las purinas y pirimidinas

y utilizadas como antineoplásicos tenían propiedades inmunosupresoras ⁸⁰. Posteriormente, se utilizaron estas sustancias en perros con injertos renales comprobándose la prolongación de la supervivencia. Los fármacos más útiles de los utilizados fueron la azatioprina ^{36,37}, los corticoides ³⁵⁰ y la ciclofosfamida ¹⁰⁸. Posteriormente se comprobó que aún era más útil la asociación de estos fármacos, inicialmente se utilizaron corticoides y ciclofosfamida ¹⁰⁸, después se asociaron corticoides y azatioprina que era menos tóxica y fue aceptada como la mejor para el Tx renal ²²⁶, ampliándose su uso para injertos hepáticos y cardíacos. El desarrollo del concepto de Ac frente a linfocitos fue el origen del suero antilinfocítico (ATG y ALG). La purificación de estos sueros, liberándolos de impurezas, ha posibilitado su aplicación práctica. Los estudios de Calne demostraron la utilidad de la ciclosporina A en el aumento de la supervivencia de injertos renales por períodos indefinidos ^{38,39}. El último avance farmacológico han sido los Ac monoclonales, que aunque fueron desarrollados en 1975 ¹⁶⁶, no han sido utilizados en clínica humana hasta 1981 en que se comenzó a usar el OKT3 ^{58,209}.

Actualmente la inmunosupresión gira en torno a la ciclosporina A y los esteroides. Los modelos animales son de ayuda para estudiar los fármacos, aunque la tolerancia a injertos es variable según las especies.

Las transfusiones sanguíneas han mostrado ser útiles como mecanismo protector o inductor de tolerancia en los Tx renales, pero aún no han sido ensayados en el TH ¹⁵⁵.

1.3.2.1. AZATIOPRINA

Es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (presenta una cadena lateral, que protege el grupo sulfhidrilo lábil). Se comenzó su utilización hace más de 25 años en el Tx renal. La

azatioprina ha ocupado un papel importante como inmunosupresor en Tx desde que en 1963 Starzl realizara el primer Tx hepático humano; pero, con la introducción de la ciclosporina A fue relegada. Actualmente se está aplicando nuevamente al demostrarse la conveniencia de la utilización de varios fármacos inmunosupresores de forma simultánea, por su efecto sinérgico, obteniendo iguales efectos inmunosupresores con dosis menores, así como menores efectos secundarios.

Hoy día, la azatioprina suele formar parte de muchos protocolos de inmunosupresión, sobre todo asociado a CyA y prednisona, principalmente para evitar la nefrotoxicidad e HTA que aparece cuando las dosis de CyA son altas ^{11,247}.

Tiene un efecto preferencial en las reacciones mediadas por células T. Se divide en el organismo, en primer lugar en 6-mercaptopurina y luego se convierte en el agente activo, la ribotida. Debido a la similitud de forma, compite con el ácido inosínico para las enzimas implicadas en la síntesis de ácidos guanílico y adenílico; también inhibe la síntesis de 5-fosforribosilamina, precursor del ácido inosínico, mediante un mecanismo retrorregulador. El resultado neto es la inhibición de la síntesis del ácido nucleico ³¹⁴. Este tipo de agentes (azatioprina, methotrexate...) parecen ejercer sus efectos de lesión en las células durante la mitosis, por lo que son más potentes cuando se administran tras la presentación del antígeno, en un momento en que se están dividiendo las células sensibles al Ag.

Se absorbe bien por vía digestiva, por lo que las dosis que se utilizan son las mismas por vía enteral y parenteral. La dosificación habitual es de 1.5-2.5 mg/Kg/día ^{11, 247}. Aunque se adecua posteriormente dependiendo de la asociación con otros fármacos inmunosupresores y para mantener una cifra de leucocitos en sangre superior a 3.000/mm³ ¹¹. Su mínima dosis activa es variable individualmente, al igual que su tolerancia. Se metaboliza en el hígado

rápidamente; no es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia renal. Se utiliza como inmunosupresor tanto en la fase postrasplante como en el tratamiento continuado.

Los efectos tóxicos son:

- * Toxicidad medular. Es el efecto adverso más significativo. La leucopenia es el marcador más importante de esta toxicidad. Una cifra de leucocitos inferior a $2.000/\text{mm}^3$ obliga a suspender su administración, aunque habitualmente se debe plantear su retirada ante cifras inferiores a $4.000/\text{mm}^3$. Esta leucopenia favorece la aparición de infecciones.
- * Anemia macrocítica. Es más raro, se debe tratar mediante ácido fólico y vitamina B₁₂ y si no se corrige se debe suspender la azatioprina.
- * Trombopenia.
- * Alopecia.
- * Colestasis intrahepática. En pacientes con alteración de la función hepática.

En caso de presentarse hepatitis tóxica o depresión de la médula ósea es necesario suspender el tratamiento.

Si se precisa tratamiento con alopurinol debe tenerse en cuenta que éste fármaco inhibe la enzima xantina oxidasa que metaboliza las purinas, entre ellas la azatioprina, por lo que en estas situaciones se debe reducir la dosis de azatioprina en un 25%, para evitar la aparición de efectos tóxicos.

1.3.2.2. ESTEROIDES

Durante más de tres décadas los glucocorticoides se han utilizado con éxito en el trasplante

de órganos y en varias enfermedades inmunológicas. Actualmente, forman parte de todos los protocolos de inmunosupresión utilizados en trasplante hepático. Con la introducción de otros fármacos inmunosupresores se ha podido reducir la dosis de éstos, disminuyendo así sus efectos secundarios y aumentando la tolerancia al injerto.

Los esteroides atraviesan la membrana celular y se unen a los receptores específicos en el citoplasma de la mayoría de las células, incluidos los linfocitos. El complejo esteroide-receptor entra en el núcleo y actúa recíprocamente por un mecanismo desconocido. De este modo, la síntesis de ADN, ARN y proteínas es inhibida en los linfocitos. A dosis eficaces se produce una degeneración y lisis linfocítica ⁷⁹. Los esteroides inhiben la producción de interleukina-2 (IL-2), suprimiendo así el aporte de los factores tróficos para la activación de las células T, lo cual puede explicar la capacidad de dichos inmunosupresores para revertir los episodios de rechazo ³¹⁴.

Interfieren en diversos puntos de la respuesta inmune, afectando, por ejemplo, a la recirculación linfocitaria y la generación de células citotóxicas efectoras. La administración de corticoides va seguida en pocas horas de un secuestro de linfocitos a nivel de los órganos linfoides, con probables efectos protectores sobre el injerto, este es un efecto que no ha sido observado con otros fármacos inmunosupresores. También inhiben la diferenciación de monocitos a macrófagos y la degranulación de los polimorfonucleares en el foco de la inflamación. Además, su potencia antiinflamatoria descansa en la inhibición de la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular en el área inflamatoria y en la supresión de las funciones monocito/macrofágicas como la actividad bactericida y la respuesta a las linfocinas. Los esteroides producen neutrofilia por la movilización de los depósitos de neutrófilos en la médula ósea, pero bloquean su acumulación en el lugar de la inflamación.

El máximo efecto de los glucocorticoides se encuentra al inicio de la respuesta inmune, cuando se produce la interacción entre células T4 o helper y los Ag del injerto, antes que se produzca la reacción exponencial del Rz ^{79,235}. Aquí radicaría su efectividad en el Rz agudo. En esta situación, también harían desaparecer el infiltrado mononuclear y el edema intersticial que lo caracteriza.

Por el contrario, son absolutamente ineficaces en los rechazos crónicos, ya que en estos predominan los efectos fibrosos y de otra naturaleza, que son irreversibles.

Habitualmente, su utilización se inicia en el período intraoperatorio con metilprednisolona (1 gr), continuándose después con esta misma sustancia o prednisona a la dosis de 2-3 mg/kg/día, disminuyendo progresivamente la dosis hasta llegar a 0.3 mg/kg/día de prednisona al 8º día ^{11,247}.

Los episodios de rechazo agudo son tratados con 5-15 mg/kg/día de metilprednisolona i.v. durante 1-3 días ¹¹. fuera de los episodios de rechazo la dosis de mantenimiento con prednisona oral suele ser de 20 mg/día a los dos meses y de 10 mg/día al año ²⁴⁷.

Los corticoides más utilizados son la metilprednisolona y la prednisona. La metilprednisolona se utiliza en bolos durante la revascularización del injerto (dosis única) y en los episodios de Rz agudo (tres dosis de 10 mg/kg/día y posterior descenso). En el tratamiento de mantenimiento se suele utilizar la prednisona que debe administrarse a las dosis mínimas eficaces, inferiores a 20 mg/día e ingerida en una sola toma al día, para no alterar el ritmo circadiano de secreción natural.

Los efectos secundarios son:

- * Aumento ponderal.
- * Facies Cushinoide.

- * Diabetes esteroidea.
- * Hipertensión arterial.
- * Alteraciones psiquiátricas, habitualmente autolimitadas.
- * Miopatía corticoidea.
- * Osteonecrosis aséptica.
- * Déficit del crecimiento.
- * Úlcus péptico.
- * Favorecen la aparición de infecciones nuevas o latentes.
- * Retardan la cicatrización de las heridas.
- * Cataratas, perforación de colon, pancreatitis, etc ²⁶⁰.

1.3.2.3. ANTICUERPOS POLICLONALES

Son la globulina antilinfocítica (ALG) y la globulina antitimocítica (ATG).

Starzl fue el primero en utilizar estos sueros en el hombre, en 1965, en Tx renales y posteriormente en Tx hepáticos ²⁹⁷, con resultados esperanzadores, al contrario que publicaciones posteriores de otros autores ^{23,76,327} que sobreponían sus efectos tóxicos y reacciones adversas a sus beneficios. A pesar de ello varios grupos continuaron su uso, evidenciándose un incremento importante de la función y supervivencia de injertos renales. El 1977 el 35% de los centros de Estados Unidos usaban ATG rutinariamente en su pauta inmunosupresora junto con otras drogas ²¹². Actualmente su utilización se ha extendido a todos los centros y a todos los tipos de Tx. La disparidad de resultados con este tratamiento depende de: diferente fuente de obtención del Ac (conejo, caballo, cabra); y, su diferente pureza.

El mecanismo inmunosupresor de las globulinas es:

- 1) Deplección selectiva de las células T circulantes;
- 2) Deplección selectiva de los linfocitos pequeños en el conducto torácico;
- 3) Reducción de las células T en el tejido linfoide; y,
- 4) Dudosa inducción de la actividad celular supresora ¹².

Dado que la actuación común de estos sueros es la eliminación selectiva de los L T circulantes, se pueden hacer test de rosetas para monitorizar a diario los L T circulantes y determinar así la dosis de ATG ¹². La introducción de este test evitaría el uso inapropiado del ATG por sobredosis o niveles bajos y permitiría su uso, tanto en la profilaxis como en el tratamiento del Rz; en la práctica, la mayoría de los grupos que utilizan este fármaco no realizan controles de actividad y solo se suspende su utilización si aparecen efectos tóxicos o indeseables, como puede ser una reacción anafiláctica o una trombopenia severa ^{128,138,242}.

Para la obtención del suero antilinfocitario se precisa:

1) **Obtención del antígeno.** Inicialmente se obtuvieron linfocitos del bazo o de la sangre periférica, pero se desecharon por su excesivo número de contaminantes, que podrían producir Ac también contra plaquetas y hematíes o bien precisar laboriosas y costosas técnicas de purificación. Los linfocitos del conducto torácico se podrían obtener, aunque con dificultad. Actualmente la mayoría del suero antilinfocitario producido para uso clínico se obtiene a partir de timocitos procedentes de muestras tíficas en niños jóvenes operados por otras causas (operaciones cardíacas, etc.). Este suero obtenido se denomina antitimocítico (ATG). Otra fuente sería a partir de cultivos de linfoblastos, en este caso se denomina antilinfocítico (ALG). De estas dos fuentes se obtiene un suero con mayor eficacia y menor toxicidad ¹⁵. Estos linfocitos son inyectados a un animal donde actuarán como antígenos.

2) **Tipo de animal inmunizado.** Fundamentalmente son caballos y conejos y menos frecuentemente la cabra. Aunque la selección de especies es empírica se ha considerado el coste y la manejabilidad de los mismos. El suero obtenido del conejo es el más potente ^{21,183}.

3) **Proceso de purificación.** Tras la extracción del plasma del animal inmunizado se purifica extrayéndose la fracción que interesa por precipitación o por métodos cromatográficos. La inmunoglobulina que interesa es del tipo IgG. El problema es la contaminación, por lo que se deberían extraer otros anticuerpos, dependiendo de la pureza del substrato inmunizador que se haya utilizado en el animal, frente a eritrocitos, plaquetas y proteínas séricas. Estos Ac contaminantes pueden dar reacciones adversas al ser inyectadas en el humano, como anemia o trombopenia. El producto final contiene una pequeña proporción de moléculas activas de ATG, que es esterilizada por filtración.

Efectos secundarios ³⁴⁷:

- * Son raros los Ac frente a eritrocitos, aunque son más frecuentes frente a plaquetas, por lo que deberá vigilar su tasa e incluso contraindicar la utilización de ATG en pacientes con trombopenia severa.
- * Fiebre, por pirógenos.
- * Nefrotoxicidad por mecanismos inmunes.
- * Artralgias, etc.
- * Si se está sensibilizado puede producir broncospasmo severo, hipotensión, etc.

La fiebre y los escalofríos pueden desaparecer si la infusión se realiza lentamente y se administran antihistamínicos ³⁴⁷. En caso de aparecer reacciones de hipersensibilidad se debe suspender el fármaco y ensayar otro ATG de especie diferente.

Este fármaco aumenta el riesgo de infecciones, sobre todo por virus y hongos ^{14,72,116,117,171}.

El incremento del riesgo para CMV se debería a la sobreinmunosupresión. Con buenos controles no se ha evidenciado el aumento de la incidencia de infección ^{14,32,227,242,318}. El riesgo de linfoma está ligado a la inmunosupresión ⁶¹ y es mayor si se asocian varias drogas inmunosupresoras (ATG y CyA).

Es importante confirmar que los preparados de ATG tengan una potencia similar, esto se realiza mediante estudios "in vitro", debiéndose determinar la mínima dosis que produzca una inhibición total en la formación de rosetas. El producto está comercializado desde 1968, siendo los envases de 250 mg, usándose dosis de 7.5 mg/Kg/día (en dos dosis diarias), diluida en 200-500 ml de solución salina. La duración del tratamiento es de 8-12 días, según sean la respuesta y la tolerancia. Se debe administrar, media hora antes, un preparado antihistamínico para prevenir reacciones al fármaco y por una vía central para evitar dolor y flebitis.

El ATG ha sido utilizado en la profilaxis y en el tratamiento de los episodios de Rz, siempre en conjunción con otros agentes inmunosupresores, usualmente esteroides y azatioprina o ciclosporina. El beneficio adicional no es fácil de valorar, ya que el control inmunológico de los pacientes es difícil en la mayoría de los hospitales (recuento de linfocitos T, test de rosetas...), pero su efectividad es algo claramente demostrado ²⁶⁷.

En la práctica diaria la utilización de estos sueros es:

1) Profilaxis tras el trasplante. El ATG, en combinación con otras drogas inmunosupresoras, se ha utilizado para evitar la aparición de Rz tras la cirugía, particularmente en el Tx cardíaco ⁸¹. Su efecto en el Tx renal parece que ha sido menos efectivo. Aunque son frecuentes los Rz tras retirar la medicación, lo importante es que disminuye el número de rechazos en las primeras semanas del trasplante, que es el período de mayor riesgo ²¹⁹.

La adición de la terapia con ATG supone un factor adicional de inmunosupresión, con todos

sus riesgos y ventajas. Un 20-25% de los pacientes no responden a esta profilaxis y pueden presentar rechazo ²⁴. En el Tx cardíaco se ha mostrado muy eficaz el ATG en la profilaxis ¹⁷¹. La duración del tratamiento con ATG tras el trasplante es de 7 a 10 días, aunque a veces se prolonga más por precisar su inmunosupresión, cuando otros fármacos están a bajas dosis por toxicidad. El uso intermitente de ATG no es útil.

2) Tratamiento del rechazo agudo. La utilización de ATG se ha demostrado útil en el tratamiento del Rz agudo renal ²⁴, sus resultados son comparables al uso de esteroides e incluso pueden resolver algunos episodios de Rz resistente a corticoides ¹³⁸. Su menor utilización que los esteroides en el tratamiento del rechazo agudo radica en que normalmente el Rz es sensible a corticoides siendo el ATG un tratamiento "de reserva", aplicado a situaciones especiales, no realizando uso del mismo por la sensibilización del sujeto tras su empleo repetido. Este tratamiento es de 7-10 días.

El número de linfocitos circulantes puede servir como guía de los efectos de estos fármacos. Normalmente los linfocitos T suponen el 40% de los linfocitos circulantes (alrededor de 1.500-2.000/mm³). Se dice que el tratamiento es eficaz cuando la fracción de linfocitos T es inferior al 10% de los L circulantes o, indirectamente, cuando el número de linfocitos circulantes se reduce en un 50%. Aunque el Rz puede tener lugar con cifras bajas de L T circulantes, si la fracción está por debajo del 10% el Rz raramente se produce. Un recuento de L T superior al 10% está relacionado con la aparición de Rz varios días más tarde ¹¹⁶.

Recientemente se han asociado al régimen inmunosupresor CyA-azatioprina-prednisona como profilaxis del rechazo a la dosis de 10-20 mg/kg/día durante 10-14 días ¹¹³, o como tratamiento de éste a la dosis de 5 mg/kg/día durante 7 días ¹¹.

La globulina antilinfocitaria se ha mostrado como un inmunosupresor potente, evitando así

el uso de CyA en el postoperatorio inmediato, con lo cual se reduce la aparición de fallo renal e HTA. Asimismo se ha observado que el rechazo inmediato aparecido durante la profilaxis con globulinas es más leve y córtico-sensible, mientras que el que se presenta más allá de los 3 meses del trasplante no difiere en severidad respecto al de otro asociado a distintas pautas de inmunosupresión ¹¹³.

1.3.2.4. CICLOSPORINA A

Es un péptido cíclico neutro, hidrofóbico que contiene once aminoácidos (undecapéptido cíclico). Es un metabolito micótico insoluble que tiene particular interés porque penetra en las células T antígeno-sensibles en la fase G₀ a G₁ y bloquea selectivamente la transcripción de la linfocina ARNm (IL-2), compitiendo para el receptor de la prolactina. La CyA inhibe también la liberación de otras linfocinas, incluyendo el interferón, el factor estimulante de las células B y el factor de diferenciación citotóxico ³¹⁴.

Las células en reposo que posean memoria de la inmunidad frente a las infecciones bacterianas se intercambian y existe poca toxicidad para las células en división en el intestino y la médula ósea.

La propiedad más interesante de la CyA es su acción inmunosupresora selectiva sobre los linfocitos, sin ser mielotóxica, al contrario del resto de fármacos inmunosupresores, que presentan toxicidad en la médula ósea, lo que limita su uso clínico. El efecto es selectivo sobre las funciones de las células T, sin modificar las células B. Además, la capacidad fagocítica de los macrófagos se halla completamente conservada, al igual que las funciones de los neutrófilos y no tiene propiedades antiinflamatorias ²²⁹.

Se sabe que la CyA anula la proliferación de los L T4, haciéndolos insensibles al estímulo de Ag o mitógenos, por lo que se vuelven incapaces de producir IL-2 y las células T8 se hacen insensibles a la IL-2. Por esto, la CyA actúa con preferencia sobre la fase inductora de la respuesta inmunológica ^{139,229}.

Se debe utilizar a dosis inferiores a las nefrotóxicas, controlando los niveles sanguíneos mediante RIA. Al ser muy lipofílico su absorción oral es muy irregular, aproximadamente un tercio de la dosis administrada. La forma oral contiene 100 mg/ml y va disuelta en etanol y aceite de oliva, mientras que la forma intravenosa contiene 59 mg/ml y va suspendida en etanol y disuelta en aceite de castor. Tras la administración oral se absorbe en el intestino delgado, pasando al flujo portal. Una vez en la circulación general el 58% se asocia a los hemáties, el 5% a los linfocitos, el 4% a los neutrófilos y el resto va libre en plasma (80% va asociada a las lipoproteínas de bajo y alto peso molecular, 10% con albúmina u otras proteínas plasmáticas). La mayor parte se metaboliza en el hígado (hay 17 metabolitos descritos) y se elimina por la bilis, manteniendo un circuito entero-hepático. Alteraciones digestivas o la existencia de tubo de Kehr despinzado producen pérdidas importantes y, por tanto, disminución de los niveles plasmáticos de CyA. Existen grandes variaciones individuales, sin que exista relación entre dosis oral y niveles (entre el 1 y el 67% de absorción, con una media de 27-34%), debiendo medirse los niveles con el paciente en ayunas y antes de tomar la primera dosis de CyA ¹¹⁵. Lo usual es tomarla cada 12 horas. La vida media es de 5.6 horas (rango: 3-23 h.). Las concentraciones sanguíneas de CyA pueden elevarse con la administración simultánea de ketoconazol, bolos de esteroides, insuficiencia renal y eritromicina; y pueden reducirse con fenitoína y fenobarbital.

Se establece que los niveles ideales en sangre medidos por RIA (radioinmunoensayo) son

de 800-1200 ng/ml. Las dosis administradas suelen ser de 1-3 mg/kg/día por vía i.v. si la función renal es normal, administrando 10-20 mg/kg/día por vía oral cuando se restablece la función intestinal (pinzado del tubo de Kehr) ¹¹. Cuando se ha conseguido que el injerto sea estable y funcionante, por lo general al cabo de uno o dos meses del Tx, se hacen ajustes de la dosis en base a los efectos secundarios. Cuando la función renal está alterada se reduce la dosis de CyA para mantener unos niveles de 300 ± 100 ng/ml y minimizar su nefrotoxicidad.

Los principales efectos secundarios son:

- * Nefrotoxicidad. Es la complicación más frecuente e importante, originando disminución de la función renal, sobre todo si se administran otros agentes nefrotóxicos simultáneamente (anfotericina B, aminoglucósidos, ketokonazol,...). La alteración es reversible, disminuyendo las dosis o cambiando la terapia. Frecuentemente se produce hipertensión arterial (60-70%) por la nefrotoxicidad y ha de ser tratada con vasodilatadores, α -bloqueantes, inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, etc., según su severidad. Los datos histológicos de la nefrotoxicidad son inespecíficos y no sirven para adecuar las dosis, por lo que se deben evitar mediante una política de hidratación generosa.
- * Neurotoxicidad. La CyA por su liposolubilidad alcanza fácilmente el sistema nervioso, pudiendo ocasionar temblor y parestesias, que responden con el ajuste de dosis, siendo raras las convulsiones, debiendo tratarse con antiepilépticos por su gravedad ²⁵⁵.
- * Dermopatía. Frecuentemente se produce hipertrichosis que es indistinguible de los hirsutismos, por su distribución y raramente es importante.
- * Hiperplasia gingival. Semejante a la derivada del empleo de difenilhidantoína. Tiende a aparecer en los pacientes con mala higiene bucal.

- * **Hepatotoxicidad (4-7%).** Pueden detectarse aumentos de la GPT, GOT y bilirrubina. Se puede mostrar histologicamente, aunque las lesiones no son específicas, reflejando un acúmulo de la droga en el hígado, dependiendo del metabolismo del sistema citocromo P450 y de la excreción biliar. Aquellos fármacos que utilizan este sistema (ketokonazol, eritromicina,...), sobre todo si existe alteración hepática, van a aumentar los niveles de CyA y, por tanto, el riesgo de toxicidad.
- * **Carcinogénesis.** Es el efecto secundario potencialmente más preocupante ^{245,283}. Los más frecuentes son los linfomas no Hodgkin, aunque también aparecen sarcomas de Kaposi y tumores de piel y mucosas. Dada la agresividad de estos tumores hay que reducir las dosis de inmunosupresión y dar tratamientos específicos.
- * **Otros.** Nauseas, vómitos, diarrea, anorexia, etc.

En el Tx hepático la CyA ha permitido doblar la cifra de supervivencia de un 30% a un 65% a los 5 años ³⁰¹, reduciéndose la incidencia de rechazo del 65% al 25% ²⁴⁸. Así mismo, ha reducido la incidencia de sepsis y no ha aumentado la incidencia de infecciones víricas ⁷⁸. Sin embargo, la aparición de efectos secundarios es todavía alta, por lo que se propugna en la actualidad el uso simultáneo de varios fármacos, basado en la posibilidad de usar dosis más bajas de CyA, sin caer la inmunosupresión, por el uso sinérgico de estos fármacos ^{176,247}.

La CyA tiene un efecto antifúngico que, aunque no tiene valor clínico, tiene un valor potencial farmacológico.

En los pacientes adultos, en los primeros 10 días del trasplante la sustitución de la CyA por gammaglobulina antilinfocítica no ha supuesto diferencia significativa en cuanto a la tasa de rechazo e infecciones, con la ventaja de una menor incidencia de HTA y nefrotoxicidad, aplicable sobre todo a los pacientes con mala función renal.

Tanto la CyA como la sepsis severa interfieren en la inmunidad celular. Hart y cols. demostraron que la dosis de CyA y su nivel sérico pueden ser reducidos en los pacientes sépticos, sin que esto implique un mayor riesgo de rechazo agudo ¹²⁹.

1.3.2.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES

En 1975 fueron publicados los primeros trabajos experimentales sobre técnicas de hibridación ¹⁶⁶. Esto supuso un gran avance en el campo de la inmunología, ya que permitía la selección, aislamiento y estabilización de anticuerpos monoclonales específicos. Los primeros anticuerpos de este tipo descritos fueron los de la serie OKT. El OKT3 es el tercero de la serie y ha sido aplicado con éxito en el rechazo agudo del trasplante renal ⁵⁶. Al contrario que el suero antilinfocítico policlonal, que actúa sobre todos los linfocitos T, los Ac monoclonales solo actúan sobre un subtipo celular. Esto da lugar a una acción más selectiva y también más potente, pudiendo revertir rechazos resistentes a ATG-ALG ^{56,172}.

El OKT3 se desarrolló mediante técnicas de hibridoma ¹⁰⁴, a partir de la unión de un linfocito B secretor estimulado con un Ag determinado y una célula miomatosa no secretante. De la unión de estas células resultan otras que pueden ser cultivadas y así disponer de grandes cantidades del producto secretado, es decir, de un Ac específico. Esta técnica permite una gran pureza en el preparado, superior al 95% ¹¹⁹.

El OKT3 actúa "in vitro" neutralizando los linfocitos T existentes en sangre periférica, ya que reacciona específicamente con el Ag T3 presente en los linfocitos T, bloqueando y anulando el papel que juega esta región en el reconocimiento de antígenos extraños. De esta manera se evita la generación y multiplicación de células T citotóxicas. "In vivo" se ha

demostrado que opsoniza los L T circulantes, permitiendo su captación y anulación por las células del sistema retículo-endotelial. Esta acción se desarrolla en muy pocos minutos y es pasajera, por lo que si se suspende la administración de OKT3 aparecen rápidamente linfocitos T con Ag T3 ¹⁷².

El OKT3 se ha utilizado tanto en el tratamiento ⁶⁰ como en la profilaxis del rechazo. Se administra durante 10-14 días por vía i.v., una vez al día, y a la dosis de 5 mg cuando el peso del paciente es mayor de 30 kg, y de 2.5 cuando es menor ^{101,207}. Se pueden medir los niveles plasmáticos durante el período de tratamiento, pero es difícil y pocos laboratorios pueden realizarla (RIA). Se ha visto que con un nivel de 1 µgr/ml es posible bloquear las funciones de los linfocitos T estimulados ¹³. Previo a la administración de la primera dosis hay que dar esteroides (500 mg de metilprednisolona). Su aplicación más importante son los rechazos agudos resistentes al tratamiento convencional, tanto de riñón, como hígado y corazón. También se está utilizando como profilaxis del Rz agudo ^{104,172}.

Los efectos secundarios son ^{56,101,278}:

- * Fiebre.
- * Dolor torácico.
- * Diarrea.
- * Reacciones alérgicas.
- * Muerte por edema agudo de pulmón.

Sus limitaciones más importantes son: su gran potencia, que puede producir efectos muy importantes por sobreinmunosupresión; la formación de Ac contra el OKT3, que imposibilite seguir con el tratamiento o el poder realizar nuevos tratamientos antirrechazo; y, las recidivas del Rz tras su supresión ¹⁰⁴.

En Tx hepático, ya ha sido demostrada la eficacia del OKT3 en el tratamiento del rechazo agudo, con un éxito del 79%, con una menor morbi-mortalidad e índice de retrasplantes así como un aumento en la supervivencia del injerto ¹⁰¹.

La medición de los niveles de OKT3 en sangre se ha mostrado de superior eficacia a la de las células CD3+ para valorar el efecto de la profilaxis del rechazo ²⁰⁷.

Estos anticuerpos monoclonales han sido más eficaces que los esteroides en la reversión del rechazo, reduciendo la necesidad del retrasplante incluso dentro del grupo de receptores cuyo rechazo ha fracasado con los corticoides ⁶⁰. Los enfermos que reciben durante 14 días el OKT3 para prevenir el rechazo presentan una reducción en el número de éstos durante el período de administración, siendo la tasa similar después de las 2 semanas. Asimismo, la tasa de infecciones es similar con respecto a la utilización de CyA, preservándose mejor la función renal cuando se utiliza el OKT3 ²⁰⁷.

1.3.2.6. FK-506

Se trata de un antibiótico macrólido extraído de la fermentación del hongo *streptomyces tsukubaensis*. Su nombre genérico es *tacrolimus*. Aunque su estructura (péptido cíclico) es diferente a la de la CyA, exhibe una actividad antilinfocítica selectiva casi idéntica a ésta, inhibiendo la producción de IL-2. Además, el FK-506 es 10-100 veces más potente que la CyA. Existe cierta evidencia de una posible acción inhibidora postranscripcional del FK 506 sobre la expresión de los receptores IL-2 en los linfocitos humanos ³²¹.

El FK-506 se metaboliza completamente antes de su eliminación. La absorción después de la administración oral es variable e incompleta, necesitando la monitorización de los niveles

plasmáticos (ELISA), no a diario, para mantener niveles óptimos en sangre y evitar el Rz ³³³.

En presencia de disfunción hepática moderada-severa (bilirrubina mayor de 2 mg/100 ml), la vida media del FK 506 se prolonga, su aclaramiento se reduce y, por tanto, es preciso disminuir sus dosis. Sin embargo, el clampaje del tubo de Kher no altera la absorción de este medicamento ¹⁴⁹.

Las dosis i.v. de FK 506 son las siguientes: 0.15 mg/kg durante 1-2 horas el primer día y 0.075 mg/kg/12 horas el segundo y tercer días. La vía oral se utiliza normalmente al 4º día, cuando se inicia la tolerancia oral, a la dosis de 0.15 mg/kg/12 horas. Existe un período de solapamiento de la vía oral con la i.v. de 12-36 horas de duración. Con este tratamiento, la CyA se retira o se disminuye de dosis. La azatioprina también se suspende, reduciéndose la dosis de esteroides y suspendiéndose en algunos casos ¹⁴⁹.

En los ensayos clínicos realizados hasta ahora, el FK 506 ha supuesto una mejoría en el funcionamiento del injerto y ausencia de fallo primario ²⁹⁵, así como la ausencia de infecciones por CMV ⁸.

Entre los efectos secundarios se han referido los siguientes ²⁹⁵:

- * Neurológicos. Cefalea, temblor, parestesias, insomnio, etc.
- * Nefrotoxicidad. Elevación de la creatinina sérica por reducción de la filtración glomerular. Es reversible.
- * Hipertensión arterial (18-27%).
- * Hiperkaliemia. En tratamientos prolongados.
- * Toxicidad hematológica. Trombopenia.
- * Toxicidad cardíaca. Alteraciones de la onda T y ST. Arritmia.
- * Nauseas, vómitos, anorexia, enrojecimiento, etc.

Estos efectos secundarios aparecen principalmente con la administración i.v.. La nefrotoxicidad y neurotoxicidad son similares a la CyA, pero otros efectos secundarios como hiperplasia gingival, hirsutismo, ginecomastia, etc no se aprecian con el FK506. Tampoco se ha demostrado un mayor incidencia de infecciones importantes ni procesos linfoproliferativos.

1.3.3. PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESION

La primera inmunosupresión realizada en el TH tuvo lugar dentro del campo de la experimentación, fue en 1959 y consistió en la irradiación del receptor o del hígado donante, pero la mortalidad fue del 100% ²⁹¹.

Tras la demostración del mecanismo inmunológico del rechazo y el estudio del efecto de los esteroides ³⁰³ el siguiente avance fue la utilización de la azatioprina, asociada con la prednisona, comprobándose el efecto sinérgico de la asociación. Posteriormente se introdujo el suero antilinfocítico, que se asoció a los dos fármacos anteriores ³⁰³ y un tiempo después surgió el descubrimiento de la CyA, esta última ha supuesto un gran avance en el tratamiento inmunosupresor, con una mejora evidente en los resultados, por lo que pasó a ser, asociada a los corticoides, la inmunosupresión basal de casi todos los protocolos de Tx ^{11,122,247,300}.

La asociación de corticoides con ciclosporina y azatioprina es utilizada por el sinergismo y la flexibilidad en las dosis utilizadas cuando aparecen efectos secundarios de alguno de ellos, principalmente: diabetes, hipertensión arterial y úlcus péptico con los corticoides; leucopenia con la azatioprina; y, nefrotoxicidad e hipertensión arterial con la ciclosporina.

Con la triple inmunosupresión (esteroides, CyA y AZT) ha habido una menor incidencia de rechazo, tanto agudo como crónico, que con la doble de esteroides y CyA ¹²².

Recientemente se ha publicado que la asociación de esteroides y ALG, durante los primeros 10-14 días del trasplante, seguida de esteroides y CyA, ha supuesto una incidencia de Rz similar a la de la cuádruple terapia (EST, CyA, AZT y ALG), sin variar la incidencia de complicaciones (infecciones) y con el beneficio adicional de no afectarse la función renal ²⁰⁷.

Otra combinación es la asociación de EST con AZT y OKT3 durante los primeros 14 días del postoperatorio, para ser sustituido el OKT3 por la CyA, con una menor tasa de RZA precoz, similar número de infecciones y menor afectación renal ²⁰⁷.

En otras ocasiones el OKT3 se añade a la inmunosupresión basal cuando se presenta un episodio de RZA. Puede utilizarse para el tratamiento de ese rechazo ⁶⁰ o como sustituto de los bolos de corticoides ^{11,122,207}, cuando el RZA es corticorresistente. Puede sustituirse el OKT3 por ALG en la terapia de este último tipo de RZA ^{11,207}.

1.3.4. ANATOMIA PATOLOGICA DEL RECHAZO

La biopsia hepática en el enfermo con TH puede ser utilizada en ⁵¹:

- * Indicación del trasplante. Ofrece datos sobre la etiología de la lesión hepática, la actividad inflamatoria y el estadio evolutivo de la hepatopatía.
- * Estadio previo del injerto. La biopsia de «tiempo 0» informa de la posible existencia de lesiones anteriores que pudieran favorecer un fracaso y/o dificultar la interpretación de las biopsias posteriores ²⁸⁶.
- * Diagnóstico de la disfunción hepática. La biopsia puede diagnosticar o sugerir con altos índices de sensibilidad y de especificidad la patología que subyace en un episodio de disfunción hepática ¹⁰³.

- * Control del tratamiento inmunosupresor. La biopsia puede diagnosticar con precisión el RzA, determinar lo adecuado de la inmunosupresión y valorar la respuesta al incremento de la terapia farmacológica ²⁸⁶. Actualmente es menor el riesgo de la biopsia que una alta dosis innecesaria de inmunosupresión.
- * Evolución del injerto. El Rz prolongado y el RzC pueden ser diagnosticados histológicamente y algunas lesiones microscópicas pueden predecir la supervivencia del hígado trasplantado ^{286,287,288}.

Los riesgos de la biopsia hepática son:

- 1) Posible error de muestra debido a la focalidad de algunas lesiones (infartos, etc.).
- 2) La morbilidad inherente a una técnica que es invasiva y puede producir hemorragias, hematomas intrahepáticos, hemobilias, hemotorax. Pero, su incidencia es escasa y el riesgo es menor que el exceso de inmunosupresión.

En la histopatología del Rz se separan dos términos: Rz agudo, temprano o celular, que suele suceder en los primeros 100 días del Tx con mayor frecuencia; y, Rz crónico, tardío o fibrosante, que aparece después ^{68,189}. Sin embargo, las lesiones características del RzA pueden observarse ocasionalmente después del período de 100 días, por lo que el límite cronológico puede inducir a confusión. El término Rz prolongado ²⁸⁶ sería aquel que no mejora con la terapia inmunosupresora adicional y el Rz hiperagudo ^{286,288} el que se produce de modo inmediato a la revascularización del injerto. Este último es excepcional en el hígado ^{286,287}.

1.3.4.1. RECHAZO HIPERAGUDO

Es una forma rápida de Rz, atribuible a una reacción inmune humoral. Excepcional en TH.

En los casos descritos ²⁸⁶ se demuestran depósitos de inmunoglobulinas y fibrina en el hígado, que pueden interpretarse como una reacción humoral masiva de Ag y Ac por la existencia de una sensibilización previa. Estos órganos presentan extensa necrosis de carácter isquémico, necrosis centrolobulillares y confluentes y proliferación colangiolar con infiltrado inflamatorio neutrofilico.

1.3.4.2. RECHAZO AGUDO

El cuadro microscópico hepático en la disfunción por ataque inmunitario puede variar en la intensidad y cualidad de las lesiones, pero se han descrito cambios bastante constantes que permiten un alto grado de especificidad en el diagnóstico.

La triada diagnóstica ^{68,286,288} está formada por:

1) **Infiltrado inflamatorio portal** de células redondas (linfocitos grandes y pequeños, células plasmáticas y macrófagos) o mixto, pero con pocos polimorfonucleares. A veces hay eosinófilos y la lamina limitante suele estar conservada, aunque se han descrito roturas o interrupciones de la interfase con necrosis periportal y desbordamiento parenquimatoso del infiltrado portal.

2) **Endotelitis**. Es producida por la adherencia de linfocitos al endotelio de las venas centrales y/o portales. A veces hay hiperplasia de células endoteliales e infiltrado inflamatorio subintimal de venas centrales o portales (flebitis).

3) **Lesiones degenerativas del epitelio de los ductos biliares** (hinchazón o eosinofilia citoplasmática, picnosis, mitosis displasia y/o desorden nuclear). Aparece necrosis celular en las células ductales e infiltración por linfocitos y monocitos.

Además de las lesiones descritas en el espacio porta, también el lobulillo suele presentar lesiones, aunque son menos relevantes y características. Es muy constante la evidencia histológica de pigmento biliar que aparece en los hepatocitos, en las células de Kupffer y en los canálculos ⁶⁸. Un tercio de las biopsias presentan fenómenos degenerativos o necroinflamatorios hepatocitarios, de carácter focal y, más infrecuente, aparecen necrosis confluentes lobulillares. La balonización o cambio hidrópico de los hepatocitos, cuando se acompaña de necrosis confluyente o de pérdida celular relevante, constituye una imagen indicativa de mala evolución del injerto ²⁸⁸.

Tanto el endotelio como el epitelio biliar, a diferencia del hepatocito, expresan antígenos de histocompatibilidad. Por lo que son diana del ataque celular inmunitario. La presencia de endotelitis es lo más específico, ya que las lesiones del ducto pueden ser similares a las debidas a otras complicaciones (colangitis, obstrucción biliar, hepatitis, etc.) ⁶⁸, pero estas lesiones ductales son de mayor significación funcional que las endoteliales ¹⁰.

La primera lesión en aparecer es el infiltrado, compuesto por linfocitos T citotóxicos supresores, helper, macrófagos, y ocasionalmente algún linfocito B, pocas células plasmáticas y algún linfocito granular; los neutrófilos pueden ser abundantes; en ocasiones hay eosinófilos y células inflamatorias en mitosis ¹⁸⁸. Debido a este infiltrado los sinusoides pueden estrecharse y en ultimo termino ocluirse lo cual puede producir isquemia centrolobulillar y necrosis; en casos muy severos esta necrosis centrolobulillar puede evolucionar hacia la necrosis *mediozonal* ¹¹⁸.

El tratamiento suele hacer revertir las lesiones. Hay una forma de rechazo en que los ductos biliares no se regeneran y si la destrucción es mayor del 75% conduce a una rápida evolución que hace preciso un trasplante en pocos meses.

En un tercio de las biopsias hay fenómenos degenerativos hepatocitarios y también es muy constante la presencia de pigmento biliar ²⁷³. Puede haber colestasis centrolobulillar y canalicular que aún no tienen una explicación fisiopatológica.

Snover ²⁸⁸ ha clasificado los rechazos, según la intensidad de las lesiones microscópicas, en:

* **Compatible:**

- + Infiltrado inflamatorio portal.
- + Ausencia de endotelitis.
- + Lesiones en el epitelio biliar en < 50% de los ductos.

* **Rechazo grado 1:**

- + Triada lesional característica.

* **Rechazo grado 2:**

- + Triada lesional característica.
- + Lesión de > 50% de los ductos.

* **Rechazo grado 3:**

- + Triada lesional característica.
- + Arteritis y/o necrosis confluyente y/o desaparición-destrucción de ductos.

Con el adecuado tratamiento las lesiones son reversibles. Lo primero en desaparecer es la endotelitis y la flebitis, seguidas del infiltrado portal y, por último, se regeneran los ductos biliares, aunque persisten durante más tiempo ^{159,341}. Todas las lesiones anatomopatológicas pueden desaparecer en el plazo de una semana desde el inicio de la terapia, pero lo habitual es que persista cierto grado de lesión ductal y de inflamación portal ¹⁰.

Además de hacia la curación, el RZA puede tener otras evoluciones ⁵¹:

- 1) rechazo prolongado. La terapéutica disminuye el infiltrado inflamatorio, pero se

desarrollan lesiones de fibrosis portal acompañando a proliferación ductulillar.

2) ausencia de respuesta. Con empeoramiento progresivo y daño isquémico hepatocelular.

1.3.4.3. RECHAZO CRONICO

En la mayoría de los enfermos el RzA desaparece, pero en algunos (6%) las lesiones celulares típicas perduran mucho tiempo, coexistiendo una colestasis y lesiones vasculares de rechazo crónico ^{288,341}.

En general las lesiones de rechazo crónico suelen aparecer a partir de los 2-3 episodios de RzA, adoptando la forma de una colestasis progresiva ^{67,159,341}.

Las lesiones características son:

- * Infiltrado mononuclear leve-moderado del tracto portal.
- * Lesión y pérdida de los conductillos biliares pequeños.
- * Engrosamiento, hialinización o cambios en las arterias de mediano tamaño.

Existe superposición de lesiones microscópicas, con respecto al Rz agudo.

Las lesiones vasculares consisten en una hiperplasia miointimal y esclerosis subendotelial, que provocan una endarteriopatía fibroproliferativa que progresivamente reduce el diámetro intraluminal, contribuyendo a ello un acúmulo de macrófagos espumosos subintimal ^{51,52,159}. Esta obliteración produce isquemia crónica progresiva, que origina atrofia hepatocitaria y aumento de la fibrogénesis hepática.

Se observan necrosis segmentarias del epitelio biliar e infiltración por células mononucleares (ocasionalmente aparece algún neutrófilo), que conducen a la destrucción total del ducto afecto, la lesión de los conductos biliares se atribuye a dos mecanismos: lesión isquémica y ataque

inmunológico directo ²³⁸.

Hay un infiltrado inflamatorio portal leve o moderado, que suele ser muy focal. Es de células mononucleares, no tiene neutrófilos, aunque puede haber algún eosinófilo. El infiltrado es lo único que revierte con tratamiento antirrechazo ⁶⁸. Los espacios porta experimentan una ampliación fibrosa que interrumpe, irregularmente, la lamina limitante, aunque la penetración de la inflamación en los lobulillos es escasa. Esta fibrosis puede progresar hacia el establecimiento de puentes conectivos e incluso a la cirrosis ²⁸⁸.

Entre los escasos cambios lobulillares del RzC, los más relevantes son la atrofia hepatocitaria y la colestasis centrales, además de las células espumosas.

Cuanto más severo es el rechazo crónico más acentuada es la colestasis.

El diagnóstico anatomopatológico de rechazo crónico por biopsia percutánea es difícil, ya que habitualmente no se encuentran arterias y conductos biliares grandes, donde puedan observarse los signos típicos ¹⁵⁹.

Al igual que en el rechazo agudo, Kemnitz y cols. ¹⁵⁹ han propuesto una clasificación del Rz crónico:

- * Rechazo crónico leve. Infiltrado portal de predominio linfocitario, arquitectura lobulillar intacta, infiltrado mononuclear del epitelio ductal y colestasis intracelular centrolobulillar.

- * Rechazo crónico moderado. Arquitectura lobulillar distorsionada, trabécula limitante portal alterada, infiltrado linfocitario y parcial plasmocítico del tracto portal y áreas periportales, necrosis erosiva, pequeños acúmulos de macrófagos espumosos, colestasis que puede afectar al canalículo, cariopícnosis, cariorresis y pleomorfismo de los conductos biliares.

* Rechazo crónico severo. Alteración estructural del parénquima hasta el grado de cirrosis, colestasis más avanzada y destrucción de los ductos hasta su total desaparición.

El Rz crónico o el Rz prolongado que no cede con el tratamiento, se debe retrasplantar, evitando estados de sobreinmunosupresión ²⁸⁰.

1.3.5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL Rz AGUDO

El Rz agudo suele aparecer entre los 7 y 10 días postrasplante y posteriormente aparece con menor frecuencia, aunque todavía se produce en los primeros meses ^{3,163,287,288}. En todos los casos de disfunción hepática durante este período se deben estudiar y confirmar o excluir otras causas de disfunción del injerto ⁵¹.

La biopsia puede detectar en un elevado porcentaje la presencia de Rz agudo. La absoluta discrepancia entre los datos clínicos y la existencia de Rz es manifiesta, no solo en el Rz, sino también en otras entidades. Fiebre, dolor en hipocondrio derecho, ictericia y alteración en los test bioquímicos pueden ser ocasionados por múltiples procesos ^{192,345}.

Las entidades con las que se debe de hacer el diagnóstico diferencial de Rz en el postoperatorio precoz son:

1) Hipertransaminasemias en relación con daño hepático durante la extracción, preservación y/o instalación del injerto. Según los niveles de transaminasas el daño se divide en leve, moderado y severo. Las formas leves son pasajeras y duran 3-4 días, el injerto está en buena situación (buena coagulación, buena producción de bilis en calidad y cantidad...) y junto con el descenso de las cifras de transaminasas confirman la buena evolución.

2) Fallo primario del injerto. Es provocado por daño hepático irrecuperable durante la extracción, preservación y/o instalación del injerto. El hígado no llega a funcionar. Se manifiesta con una insuficiencia hepática global, el paciente no se recupera de la anestesia por encefalopatía severa, importante alteración de la coagulación, hipoglucemia, etc.

3) Trombosis precoz de la arteria hepática. Causa una isquemia masiva, con necrosis hepática y gran riesgo de sobreinfección de estos focos de necrosis. Aunque es muy grave, la alteración no es tan catastrófica como el fallo primario del injerto ⁷⁵.

La biopsia hepática puede diagnosticar, además del Rz, otros procesos ⁷⁰:

- * Infecciones: colangitis, hepatitis por CMV, etc.
- * Enfermedad recurrente: hepatitis viral, etc.
- * Síndrome de Budd-Chiari.
- * Toxicidad por drogas: CyA, etc.

Histologicamente se puede hacer el diagnóstico diferencial del Rz agudo con ⁵¹:

* Infecciones virales. Las alteraciones fundamentales son en el lobulillo sin afectación ductal. En pacientes con antecedentes de hepatitis con replicación activa, la aparición de una alteración hepatocitaria debe hacer sospechar la reinfección del injerto.

El virus de la hepatitis B se caracteriza por un predominio de la lesión en los hepatocitos, con ausencia de daño ductal.

El citomegalovirus es el virus más frecuentemente detectado; se caracteriza por la presencia de citomegalias con cuerpos de inclusión intranucleares y/o citoplasmáticos. Aunque sin estas inclusiones el CMV debe sospecharse cuando existen acúmulos inflamatorios mixtos discretos y netos, distribuidos al azar (sin localización preferente por una zona lobulillar). Ante estos hallazgos se deben buscar las inclusiones en otros cortes o recurrir a la inmunocitoquímica.

El virus herpes simple produce afectación inflamatoria focal, con necrosis coagulativa rodeada de neutrófilos, diseminada en los lobulillos de manera irregular y, a veces, con inclusiones intranucleares esmeriladas ²⁵⁸.

El adenovirus presenta un infiltrado crónico o granulomatoso, más que necrosis coagulativa.

* Complicaciones vasculares. La isquemia se manifiesta en el hígado con necrosis tisulares que no suelen ser difusas, sino infartos de localización y tamaño irregulares, por lo que la biopsia puede o no ser diagnóstica. Ante la sospecha de una isquemia se debe confirmar mediante el estudio de la arteria hepática. Es posible la presencia de infartos hepáticos sin oclusión vascular, esto puede ocurrir en situaciones de shock o hipotensión mantenida. En caso de obstrucción de las venas suprahepáticas, se evidencia hemorragia trabecular y dilatación sinusoidal centrolobulillar ²⁷³.

* Complicaciones biliares. La obstrucción biliar y/o colangitis son el segundo grupo de diagnósticos más frecuentes en las biopsias postrasplante hepático. La complicación biliar es un diagnóstico diferencial histopatológico muy difícil en el hígado trasplantado ³⁴⁵.

Colestasis inespecíficas funcionales o inexplicadas es un término utilizado para describir algunos síndromes ictericos postrasplante, estas colestasis pueden presentar pigmento biliar y existe edema hepatocelular, pero no se evidencia infiltrado inflamatorio o es muy escaso. Suelen resolverse espontáneamente y su etiopatogenia es desconocida, no habiéndose puesto en relación con el rechazo ³⁴⁵.

* Toxicidad farmacológica. Si hay eosinófilos es por reacción tóxica idiosincrásica. La CyA es hepatotóxica, aunque las lesiones no son características. La AZT también puede producir lesiones con un cuadro de congestión y dilatación sinusoidales centrolobulillares, que pueden llegar a desarrollar imágenes de peliosis. La presencia de estas lesiones desaconseja su

utilización en ese paciente ¹⁴⁵.

Múltiples factores se han puesto en relación con el diagnóstico precoz del RzA: reactantes de fase aguda, receptores solubles de IL-2 y neopterinina, niveles de IL-1, IL-2, IF, beta-2-microglobulina, relación colesterol/lipoproteínas de alta densidad, etc. Pero ninguno de ellos se ha adoptado de rutina, ni ha desplazado la utilización de la biopsia hepática para el diagnóstico de RzA, ya que no son específicos ³.

En el control del tratamiento inmunosupresor las biopsias hepáticas pueden determinar lo adecuado de esta inmunosupresión y valorar la respuesta al tratamiento. Actualmente el riesgo de la biopsia hepática es menor que el riesgo de una alta dosis de terapia que favorezca el desarrollo de infecciones oportunistas y que no sea precisa ¹⁰³. En la evolución, la biopsia puede diagnosticar el Rz prolongado y el Rz crónico, pudiendo predecir la supervivencia del injerto ²⁸⁸.

Por todo lo anterior, la biopsia hepática debe realizarse en todos los episodios de disfunción hepática en que se sospeche rechazo.

1.3.6. TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO

No hay descrito un tratamiento óptimo, aceptado universalmente, para el RzA.

La mayoría de los autores utilizan bolos de esteroides y cuando es resistente se recurre al ATG o al OKT3 ^{4,114,163,202,213,279,322}. Otros autores utilizan directamente el OKT3 como tratamiento inicial del Rz agudo ^{60,101}, habiéndose obtenido una buena respuesta en el 79% (54% total y 25% parcial), con un aumento significativo de la supervivencia del injerto y una reducción de la incidencia de retrasplante del 22% al 12%. Cossimi y cols ^{57,59} inicialmente

utilizaron ATG con buenos resultados, pero con frecuentes efectos secundarios (fiebre y trombopenia), encontrando Rz irreversible en el 9%; posteriormente utilizaron OKT3 con el que obtuvieron una tasa de remisión del 94%, aunque con importantes efectos secundarios: fiebre (73%), disnea (21%), dolor torácico (11%), edema pulmonar, náuseas y vómitos (29%).

En una serie del grupo de Pittsburgh ¹⁰⁰ se ha utilizado OKT3, con un control del 75% y un índice de recidiva del 25%, tras la supresión del fármaco. Este efecto rebote es similar al que aparece con el ATG, aunque más manifiesto. Estas recidivas han respondido bien al tratamiento con corticoides posteriormente ⁵⁵.

El OKT3 no parece que aumente la incidencia de neoplasias ni la mortalidad, aunque sí incrementa el número de infecciones virales ^{57,298}.

Actualmente están en estudio nuevos fármacos con posibles efectos inmunosupresores: RS-61443, talidomida, rapamicina, 15-deoxi-espergualina, anticuerpos monoclonales específicos (frente a IL-1, TNF, LFA-1); pero su utilización se limita, por el momento, a la experimentación animal ²²⁰. En la práctica humana se han utilizado como inmunosupresores para el tratamiento del RzA: EST, ATG/ALG, OKT3, FK506, ciclosporina, metotrexate, Ac frente a los receptores de IL-2 (CD25), prostaglandina E, etc ⁴.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El trasplante hepático ha sido, en los últimos años, una forma válida y eficaz en el tratamiento de los enfermos afectos de una insuficiencia hepática (aguda o crónica) en estadio terminal, que anteriormente estaban destinados a una tormentosa supervivencia y, en último término, la muerte ^{213,287,288}.

Sin embargo, el hígado trasplantado puede presentar una serie de disfunciones, siendo la causa más frecuente de las mismas el rechazo (60%) ^{213,230,287,288}. Además, existen múltiples causas de disfunción hepática que incluso pueden presentarse de forma simultánea en el postoperatorio del trasplante hepático y, a veces, no pueden ser diferenciadas por métodos no invasivos ^{33,68,114,271}. Por otro lado, la histopatología del Rz ha sido bien definida (infiltrado portal inflamatorio, lesión de ductos biliares y endotelitis venosa portal), y es mediante la biopsia hepática como se realiza el diagnóstico de certeza de Rz ^{4,68,220,313}.

Los datos que pueden hacer sospechar la presencia de un RZA son múltiples: fiebre, astenia, eosinofilia, linfocitosis, hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas, elevación de las enzimas de colestasis, etc. Pero en otras ocasiones, el rechazo es clínicamente asintomático y con escasa repercusión analítica ^{3,114,213,279}.

Generalmente, ante la sospecha clínica y/o analítica de rechazo agudo, se realiza una biopsia hepática que tiene como finalidad confirmar y hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades ^{33,114,271,277}.

Una vez realizado el diagnóstico de RzA se procede al tratamiento que puede ser variable, según los autores ^{33,114,279,313}:

- * corticoides
- * inmunoglobulinas antilinfocíticas
 - inespecíficas (ATG, ALG)
 - específicas (OKT3)
- * FK506
- * Otros (Ac frente a receptores IL-2, prostaglandina E, etc.)

Se considera que el mejor tratamiento contra el RzA, contrastado actualmente, son los corticoides y el OKT3 ⁴.

Cuando se realiza el tratamiento mediante bolos de corticoides existe un porcentaje elevado (10-40%) ^{3,11,64,163,230} de falta de respuesta a este tratamiento, lo cual se ha relacionado con diversos factores: solución de preservación empleada ⁴⁴, tratamiento inmunosupresor postoperatorio ³²³, predominio clínico de la fiebre e hiperbilirrubinemia ¹²⁰, grado histológico de rechazo ^{4,120,203}, alteraciones anatomopatológicas específicas ^{68,163,287,288} (arteritis, degeneración hepatocitaria balonizante, pobreza de ductos biliares), etc. La determinación de los factores que afectan a esta respuesta es importante, ya que pudiera ser factible iniciar una terapia más agresiva, sin la utilización previa de los bolos de corticoides, ante la presencia de un RzA que cumpliera esa o esas características determinadas. Con esta actitud podrían evitarse las potenciales complicaciones inherentes al tratamiento con altas dosis de corticoides ⁴ y, en su caso, aumentar el número de buenas respuestas en estos enfermos al iniciar un

tratamiento más intensivo y precoz del episodio de RzA ^{10,159}.

Por todo lo anteriormente expuesto, en el presente estudio pretendemos realizar un análisis de los factores que pudieran afectar a la respuesta del RzA tratado con corticoides. Para ello vamos a incluir todos los RzA que cumplan las siguientes características:

- * Trasplante realizado en el H. 12 de Octubre (mismo equipo).
- * Biopsia demostrativa de RzA.
- * Existencia de la mayoría de los datos que se precisan en el presente trabajo (se omiten aquellos pacientes en que falta alguno de los datos y no es posible adquirirlos nuevamente).
- * Exclusión de enfermos pediátricos (mantener homogéneo el grupo de estudio).
- * Todos los RzA han sido tratados mediante bolos de 6-metil-prednisolona intravenosos diarios durante varios días sucesivos, con una pauta posterior de descenso.
- * Evidencia clara de la buena o mala respuesta al tratamiento (no consideramos imprescindible la confirmación histológica cuando la respuesta clínica y bioquímica es claramente positiva o negativa).

Los factores que vamos a analizar en todos los casos serán los referidos a continuación:

1) Factores dependientes del donante:

- Características generales (edad, sexo,...)
- Causa de la muerte

- Estancia en UCI
- Drogas vasoactivas, pitresina.
- Episodios de hipotensión
- Episodios de hipoxemia
- Parada cardio-respiratoria
- Datos de laboratorio
- Tipaje HLA

2) Factores peroperatorios:

- Líquido de perfusión utilizado
- T° de isquemia caliente
- T° de isquemia fría
- Utilización de Bypass veno-venoso
- Cantidad de sangre, plasma, plaquetas y crioprecipitados perfundidos.
- Compatibilidad ABO y Rh
- Crossmatch y tipaje HLA
- Biopsia de "tiempo 0"

3) Factores dependientes del receptor:

- Preoperatorios:
 - + Características generales (edad, sexo,...)
 - + Clasificación de Child-Pugh
 - + Datos de laboratorio basales

- + Trombosis portal
- + Indicación del TH
- Postoperatorios:
 - + Inmunosupresión basal
 - + Niveles de ciclosporina
 - + Características de los rechazos previos
 - + Tratamientos inmunosupresores anteriores
 - + Respuestas a los tratamientos anteriores
- 4) Factores en relación con el episodio de rechazo agudo:
 - Datos clínicos (Tª, dolor, días postrasplante, etc)
 - Datos analíticos: días VII-IV-III-II-I-0 previos al RzA
 - Datos analíticos: días 1-2-3-4-5-6-ALTA tras al RzA
 - Porcentajes de variación en los datos analíticos pre y postratamiento con bolos de corticoides
 - Datos anatomopatológicos de la biopsia hepática:
 - + Grado de RzA
 - + Arquitectura del lobulillo
 - + Grado de infiltración portal
 - + Grado de infiltración lobulillar
 - + Alteraciones de la vena porta
 - + Alteraciones de la art. hepática
 - + Alteraciones de la vena central

- + Grado de colestasis histológica
- + Semicuantificación de los neutrófilos y eosinófilos del infiltrado
- + Otras alteraciones detectadas

5) Supervivencia de paciente e injerto

Los datos de laboratorio de donante, receptor y episodio de RzA incluyen: hematología (leucocitos, fórmula leucocitaria, Hb, Hto), bioquímica (creatinina, proteínas totales, albúmina, bilirrubina total, GOT, GPT, FA, GGT, LDH) y coagulación (recuento de plaquetas, actividad de protrombina, tiempo de cefalina, fibrinógeno).

Por tanto, el objetivo de este estudio es el análisis de los factores del donante, receptor y del injerto trasplantado (anatomopatológicos, bioquímicos y de histocompatibilidad) que pudieran determinar la buena o mala respuesta al tratamiento, mediante bolos de corticoides intravenosos, del hígado trasplantado con RzA demostrado, y que puedan ser obtenidos antes del inicio del tratamiento del mismo. Como objetivo adicional estudiaremos la posibilidad de determinar, para una situación concreta de RzA demostrado histológicamente, la probable respuesta al tratamiento con bolos de corticoides intravenosos, realizando para ello un estudio de regresión logística y un análisis discriminante.

3. PACIENTES, MATERIALES **Y METODO**

3.1. MUESTRA

En el período comprendido entre el 22 de Abril de 1986 y el 30 de Marzo de 1992 se realizaron en el H^{al} 12 de Octubre de Madrid 258 trasplantes hepáticos ortotópicos en 205 pacientes: 176 adultos y 29 pediátricos. Se hizo retrasplante en 53 ocasiones.

En este mismo período se han obtenido 279 biopsias con el diagnóstico de rechazo agudo o compatible con RZA, en 108 Tx hepáticos.

Para el estudio hemos incluido los episodios de RZA que han cumplido las premisas:

- * Trasplante hepático ortotópico realizado en el H. 12 de Octubre.
- * Biopsia demostrativa de rechazo agudo.
- * Exclusión de enfermos pediátricos (menores de 14 años), para mantener homogéneo el grupo de estudio.
- * Todos los RZA han sido tratados inicialmente mediante bolos de 6-metil-prednisona intravenosos, con una pauta posterior de descenso.
- * Evidencia clara de la buena o mala respuesta al tratamiento anterior (no consideramos imprescindible la confirmación histológica cuando la respuesta es claramente positiva o negativa).
- * Existencia de la mayoría de los datos que se precisan en el presente trabajo (Se omiten aquellos pacientes en que faltan gran número de datos y no es posible adquirirlos nuevamente).

Con estas características hemos encontrado 106 episodios de rechazo agudo en 66

pacientes con 72 trasplantes hepáticos (11 retrasplantes, 6 de ellos en el grupo de estudio), todos ellos se han incluido como muestra para este estudio.

3.1.1. GRUPOS DE ESTUDIO

Con los 106 episodios de RzA del período antes indicado, con diagnóstico anatomopatológico, hemos realizado dos grupos de estudio, que han sido distintos en función de las características de los datos a analizar.

1) **Estudio de histocompatibilidad.** Está formado por los pacientes que tienen un estudio HLA de donante y/o de receptor. Consta de 48 pacientes: 51 trasplantes y 6 retrasplantes (51 donantes y 48 receptores, ya que 3 de los pacientes estaban retrasplantados al ser incluidos en el estudio). En este caso los grupos se han formado atendiendo al primer episodio de RzA con confirmación anatomopatológica y tratado mediante bolos de corticoides i.v.:

- * **Grupo A.** RzA corticorresistente. 21 donantes. 19 receptores.

- * **Grupo B.** RzA no corticorresistente. 30 donantes. 29 receptores.

2) **Estudio bioquímico y general del episodio de rechazo.** Formado por todos los casos de la muestra. Consta de 106 episodios de RzA en 66 pacientes, 72 trasplantes, y 11 Retrasplantes.

- * **Grupo A.** 59 RzA corticorresistentes.
- * **Grupo B.** 47 RzA no corticorresistentes.

3) **Estudio anatomopatológico.** Formado por todos los RzA que presentan estudio anatomopatológico de biopsias realizadas en las 24 horas anteriores al inicio de la terapia inmunosupresora con bolos de corticoides intravenosos. Consta de 73 episodios de RzA en 55 pacientes: 57 trasplantes y 6 retrasplantes.

- * **Grupo A.** 37 RzA corticorresistentes.
- * **Grupo B.** 36 RzA no corticorresistentes.

4) **Estudio del donante, receptor y supervivencia.** Está formado por todos los enfermos de la muestra. Consta de 66 pacientes: 72 trasplantes y 11 retrasplantes (72 donantes y 66 receptores, ya que 5 de los pacientes estaban retrasplantados al ser incluidos en el estudio). Los grupos se han realizado atendiendo al primer episodio de RzA con confirmación anatomopatológica y tratado con bolos de corticoides intravenosos:

- * **Grupo A.** RzA corticorresistente. 36 donantes. 32 receptores.
- * **Grupo B.** RzA no corticorresistente. 36 donantes. 34 receptores.

3.2. METODOLOGIA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA

3.2.1. METODOLOGIA EN LA SELECCION DE DONANTES

La selección de donantes se hizo de acuerdo con el protocolo de Trasplante Hepático del Hospital 12 de Octubre, elaborado para el comienzo del programa en 1986. Según el mismo, los donantes deberían presentar las siguientes características:

- Pacientes con muerte cerebral, cumpliendo los requisitos legales previstos en nuestro país en el Real Decreto 426/1980, del 22 de Febrero, que desarrolla la Ley 30/1979 sobre extracción y trasplante de órganos.
- Edad comprendida entre 6 meses y 60 años.
- Causa de muerte cerebral:
 - a) Traumatismo craneoencefálico.
 - b) Hemorragia intracraneal.
 - c) Anoxia cerebral.
 - d) Tumor cerebral primario.
- Criterios de función renal y estabilidad hemodinámica:
 - a) Presión arterial > de 100 mmHg.
 - b) Presión venosa central > de 5 cm H₂O.
 - c) Presión parcial de O₂ y saturación de Hb aceptables.
 - d) Diuresis > de 50 ml/h y creatinina sérica normal al ingreso; o bien alteración de estos parámetros que responda a hidratación agresiva.
 - e) En caso de requerir agentes vasopresores, la dopamina es el fármaco de

elección, no debiendo sobrepasar la dosis de 10 μ gr/kg/min.

- f) En caso de que se requiera pitresina para tratar una diabetes insípida secundaria al TCE, este agente debe ser administrado con precaución, ya que puede disminuir el flujo esplácnico.

- Contraindicaciones:

- a) Enfermedad hepatobiliar primaria o secundaria preexistente.
- b) Traumatismo hepático y/o rotura visceral (deben valorarse) o infección intraabdominal.
- c) Intoxicación.
- d) Parada cardíaca.
- e) Períodos prolongados de hipotensión (según Calne, menos de 60 mmhg durante más de 20 minutos contraindican la extracción) o hipoxia previos a la muerte.
- f) Estancia en UCI mayor de 7 días (a valorar).
- g) Aumento de la bilirrubina directa y/o transaminasas por encima de sus límites normales (a valorar).
- h) Cirugía abdominal o hepatobiliar previa (a valorar).

La edad media de los donantes fue de 30.5 ± 15.6 años y la causa más frecuente de mortalidad fue el traumatismo craneoencefálico (68.1%), seguido por la hemorragia cerebral (29.8%) y tumor encefálico (2.1%). El tiempo medio de permanencia del donante en la U.C.I. fue de 2.79 ± 1.80 días, con un mínimo de 12

horas y un máximo de 9 días. Sólo en 22.44% de los donantes fue necesaria la administración de dopamina a dosis superiores a los 10 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$ para mantener una adecuada situación hemodinámica y 44.8% no la precisaron.

3.2.2. METODOLOGIA EN LA SELECCION DE RECEPTORES

La selección de los receptores se hizo atendiendo a la etiología de su enfermedad, informes previos, situación actual y pronóstico. Esta selección fue realizada conjuntamente entre los Servicios de Cirugía General del Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, Medicina del Aparato Digestivo (en adultos) y Gastroenterología Pediátrica (en niños). Posteriormente, los pacientes fueron estudiados según el protocolo preoperatorio de trasplante y, finalmente, se contó también con la opinión de los Servicios de Anestesiología y Reanimación, Cuidados Intensivos y Hematología.

3.2.2.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO PREOPERATORIO

El protocolo de estudio preoperatorio del receptor está formado por las siguientes pruebas y análisis:

- Evaluación clínica general y por sistemas. Valoración de la historia previa y complicaciones.

- Estudio del aparato respiratorio: exploración, pruebas de función respiratoria, gasometría arterial basal, radiografía de tórax.
- Estudio cardio-circulatorio: exploración, electrocardiograma, consulta a Cardiología.
- Estudio urogenital: ecografía, exploración ginecológica.
- Estudio neurológico: consulta a Oftalmología.
- Estudio maxilofacial: ortopantografía y consulta a Cirugía Maxilofacial.
- Estudio inmunológico: tipaje HLA.
- Estudio digestivo: endoscopia si lo precisa, ecografía-Doppler abdominal, angiografía abdominal en caso necesario, TAC en determinados casos (imprescindible en etiología tumoral).
- Estudio del aparato locomotor: exploración, radiografía de columna lumbo-sacra y manos.
- Estudios de laboratorio:
 - + Hematología:
 - * Sistemático de sangre (H-6000)
 - * Estudio de coagulación
 - + Bioquímica:
 - * SMAC.
 - * Alfa-fetoproteína
 - * CEA (en enfermos tumorales).
 - * Amilasemia.

- * Magnesio, Cobre y Zn en sangre y orina de 24 horas.

- * Proteinograma.

- * Colinesterasa.

- * Amoniemia.

- * Aclaramiento de creatinina.

- * Sistemático de orina.

+ Microbiología:

- * Serología de Hepatitis A, B, D y, desde 1990, hepatitis C.

- * Serología de sífilis: RPR y hemaglutinación.

- * Serología CMV, Herpes (simple y varicela-zóster), Epstein-Barr, Toxoplasma, HIV.

- * Tuberculina.

- * Cultivos de heces, orina, frotis faríngeo, sangre, vagina.

- En pacientes tumorales se realizó también gammagrafía ósea y TAC cerebral.

En la mayoría de los casos se ha utilizado el injerto completo, excepto en 3 casos (8,33%) del Grupo A y ninguno del Grupo B.

La edad media de los receptores de la muestra fue 43.32 ± 12.70 años (rango: 16-63). El peso medio fue 65.14 ± 11.79 Kg (rango: 43-100).

3.2.2.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO Y MANEJO

3.2.2.2.1. INDICACIONES DE TRASPLANTE

En el conjunto de la muestra, el trasplante hepático fue indicado por cirrosis alcohólica en 24 casos (33.33%), cirrosis criptogénica en 11 casos (15.28%), rechazo crónico en 8 casos (11.11%), hepatitis fulminante en 7 casos (9.72%), cirrosis postnecrótica vírica en 6 casos (8.33%), tumor hepático en 5 casos (6.94%), cirrosis biliar primaria en 4 casos (5.56%), cirrosis biliar secundaria en 3 casos (4.17%), fallo primario del injerto en 2 casos (2.78%), hemangioma hepático en 1 caso (1.39%) y síndrome de Budd-Chiari en 1 caso (1.39%).

3.2.2.2.2. DETERMINACION PREOPERAT.: LABORATORIO

En todos los casos de ambos grupos se realizaron determinaciones preoperatorias del HTO (VN: 40-45 % en hombres y 34-47% en mujeres), Hb (VN: 12-17 gr/100ml en hombre y 11-15 en mujeres), leucocitos (VN: 5.000-10.000/mm³) y plaquetas (VN: 150.000-350.000/mm³) para valorar la función sanguínea, y de la creatinina (VN: 0.5-1.3 mg/100 ml) para obtener información sobre la función renal. La función hepática se evaluó por las cifras de la bilirrubina total (VN: 0.2-1 mg/100 ml), transaminasa glutamicooxalacética (VN: 5-32 mU/ml), glutamicopirúvica (VN: 7-33 Mu/ml), lactodeshidrogenasa (VN: 130-500 Mu/ml), gammaglutaryl-transpeptidasa (VN: 10-41 Mu/ml), fosfatasa alcalina (VN: 30-110 Mu/ml), actividad de protrombina (VN:

> 85%), tiempo de cefalina-kaolín (VN: alargamiento <7 s), fibrinógeno (VN: 200-400 mg/100 ml), albúmina (VN: 3.5-5 g/100 ml) y proteínas tot. (VN: 6-8 g/100ml).

3.2.2.2.3. CLASIFICACION DE CHILD-PUGH.

Atendiendo a un conjunto de signos exploratorios (encefalopatía y ascitis) y a valores de laboratorio (bilirrubina total, actividad de protrombina y albúmina), a los cuales se asignó un valor numérico, se constituyó un baremo para cada enfermo. Esta clasificación de Child, modificada posteriormente por Pugh y cols.²⁵⁷ se muestra en la **TABLA I**, y se utiliza para valorar, de modo general, la función hepática de los receptores. Según la puntuación final, los enfermos se clasificaron por grados:

- 1) Grado A: 5-6 puntos;
- 2) Grado B: 7-9 puntos;
- 3) Grado C: 10-15 puntos.

TABLA I. Clasificación de Child-Pugh. Permite la valoración de la función hepática de los receptores de trasplante hepático. CBP= cirrosis biliar primaria.

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Grado de encefalopatía	NO	1 y 2	3 y 4
Ascitis	AUSENTE	LEVE	MODERADA
Bilirrubina Total (mg/100ml)	1-2	2-3	MAS de 3
Alargamiento Tº Protromb. (s)	1-4	4-6	MAS de 6
Albúmina (g/100ml)	3.5	2.8-3.5	MENOS de 2.8
Bilirrubina (en CBP) (mg/100ml)	1-4	4-10	MAS de 10

3.2.2.2.4. PREPARACION PREOPERATORIA

Una vez decidida la realización del TH, los enfermos se mantuvieron en dieta absoluta, iniciándose la preparación: cateterización de una vía venosa periférica y administración de sueroterapia i.v., solución oral antimicrobiana, enemas de limpieza con paramomicina, rasurado de cuello, axilas, tórax, abdomen, pubis, ingles y muslos, lavado general con solución jabonosa de yodo-povidona y toma de muestras de sangre para estudio sistemático de sangre, estudio de coagulación, perfil hepático, gasometría, electrolitos (Na^+ , K^+), serología de hepatitis A, B, C y D, CMV, HS, HZ, EBV, Toxoplasma y HIV, y cultivos de sangre, orina, heces y frotis faríngeo.

3.2.2.2.5. ANESTESIA

Fue idéntica para todos los enfermos. Debido a que el trasplante hepático se plantea como una urgencia, los pacientes no fueron premedicados en la planta y la inducción de la anestesia fue de secuencia rápida, manejándose como si los pacientes presentaran el estómago lleno.

Tras la preoxigenación durante 10' y la administración de una dosis subparalítica de 10 mg de atracurium, se realizó la inducción anestésica con fentanilo 5 $\mu\text{gr/kg}$ y etomidato 0.3 mg/kg. Una vez perdida la consciencia, se procedió a la intubación orotraqueal previa administración de succinilcolina (1.5 mg/kg). El mantenimiento de

la anestesia se realizó con fentanilo, besilato de atracurio, midazolam e isofluorano a demanda.

Los pacientes fueron ventilados mecánicamente, con una fracción inspirada de oxígeno del 50%. Los parámetros ventilatorios se ajustaron para conseguir una PaCO₂ entre 30 y 35 mmhg. Con objeto de minimizar el riesgo de embolismo aéreo y las microatelectasias pulmonares, se aplicó a todos los pacientes una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cm de H₂O.

Durante la fase anhepática se intentaron mantener las presiones de llenado (PVC y PCP) entre 5 y 7 mmhg, mediante la administración de cristaloides, sangre y plasma a un ritmo de 15-20 ml/kg/h. Si con este volumen no se consiguió mantener una presión arterial media de 60 mmhg o mayor (siempre que no existiera hipocalcemia), se asoció dopamina a la dosis de 3-10 µgr/kg/min y/o dobutamina a dosis entre 5-10 µgr/kg/min. Un minuto antes de la reperusión del injerto se administró 0.5 mEq/kg de CO₃HNa y 500 mg de cloruro cálcico (Cl₂Ca), en forma de bolo, a todos los pacientes.

Diez minutos antes de la reperusión se aumentó un 25% el volumen corriente en todos los pacientes.

3.2.2.2.6. MEDIDAS GENERALES

Una vez inducida la anestesia, en todos los pacientes se canalizó por la técnica de

la doble punción, la vena yugular interna derecha con dos catéteres: uno del calibre 8.5 French para introducir en arteria pulmonar un catéter de fibra óptica (Oximetrix, Opticath R) y otro de 3 lúmenes para la administración de fármacos.

Se canalizaron dos venas de grueso calibre con catéteres de 6 French para administración de volumen (venas yugular externa izquierda y antecubital del miembro superior derecho). También se canularon las dos arterias radiales, una para monitorización continua de la tensión arterial y la otra para la extracción de muestras sanguíneas arteriales.

A todos los pacientes se les practicó un clampaje de prueba de la vena cava inferior suprahepática para valorar si iban a tolerar la fase anhepática en estas condiciones. A los pacientes en los que con esta maniobra descendieron las presiones de llenado (PVC y PCP) por debajo de 5 cm de H₂O y si la presión arterial media cayó por debajo de 60 mmhg, se les infundió volumen (sangre, plasma y cristaloideos) hasta conseguir valores superiores a esas cifras, en caso contrario se procedió al bypass veno-venoso.

El resto de la monitorización incluyó sonda vesical y control de diuresis, sonda nasogástrica, estetoscopio y termómetro esofágico. Todos los pacientes fueron colocados en la mesa operatoria sobre una manta térmica, mantenida entre 38-39°C.

3.2.2.2.7. TECNICA QUIRURGICA DEL TRASPLANTE

3.2.2.2.7.1. EXTRACCION HEPATICA

La técnica utilizada fue la de extracción multiorgánica ³⁰². La incisión fue xifopubiana, con o sin esternotomía (según los órganos a extraer), y con ampliación transversa bilateral de la laparotomía.

Liberación del colon derecho hacia la línea media, dejando a la vista la aorta y la vena cava, colocando ligaduras alrededor de estos vasos para la posterior perfusión. Se realizó una amplia maniobra de Kocher, se identificó la arteria mesentérica superior y se controló mediante una ligadura alrededor.

Disección del hilio hepático, identificación y sección del colédoco distal con lavado de la vía biliar mediante suero fisiológico desde la vesícula, disección de la arteria hepática, ligando y seccionando las arterias gastroduodenal y gástrica derecha, y visualización de la vena porta.

La disección del tronco celíaco se acompañó de ligadura y sección de las arterias gástrica izquierda y esplénica. Tras la sección del istmo pancreático y de la vena coronaria estomáquica, se liberó la vena porta hasta más allá de la unión espleno-mesentérica.

Aislamiento de la aorta yuxtadiafragmática, pasando dos ligaduras fuertes alrededor.

Canulación de la vena esplénica para la perfusión portal del hígado. Fue el momento de la administración sistémica de heparina sódica a razón de 3-5 mg/kg. En los primeros 111 trasplantes se utilizó "precooling" o enfriamiento lento a través de la vena porta con Ringer Lactato (300-700 cc. según el volumen del hígado) durante unos 5 minutos. La colocación de cánulas en aorta y cava infrarrenales permitió la perfusión

aórtica del hígado y riñones, y la salida de sangre fuera del campo por la cava. Después del "precooling" se inició la perfusión con solución de Eurocollins (aproximadamente unos 6 litros en adultos) por vía portal y aórtica simultáneamente, tras ligar la arteria y vena mesentérica superior (Técnica de Benichou) ¹⁸. En ese momento se detuvo el soporte anestésico. La utilización de solución de Belzer (UW, Universidad de Wisconsin), a partir del TH 112, se hizo sin "precooling", utilizando dos litros por aorta y otros dos por porta, aproximadamente, en adultos. Durante la perfusión se liberaron los distintos ligamentos hepáticos, y después se seccionaron la aorta yuxtadiafragmática, la vena cava suprahepática con un parche de diafragma, se liberaron la cara posterior del hígado y la aorta hasta sobrepasar la arteria mesentérica, y se seccionó la cava infrahepática justo por encima de las venas renales, concluyendo así la hepatectomía.

En ningún caso se empleó la técnica rápida, en la que sólo se precisa ligar y seccionar la arteria mesentérica inferior, disecar y rodear la aorta supracelíaca (a nivel diafragmático) y disecar y canular la aorta abdominal distal. Sólo se precisan 15-20 minutos para iniciar la perfusión y 30-60 minutos para completar la extracción, que se realiza como en la técnica estándar ³⁰⁵.

3.2.2.2.7.2. PREPARACION DEL INJERTO EN BANCO

Se procedió a la disección minuciosa de las estructuras vasculo-biliares, así como

a la búsqueda de anomalías anatómicas para subsanarlas durante esta fase del proceso de trasplante hepático.

3.2.2.2.7.3. INTERVENCION EN EL RECEPTOR

Se realizó mediante una incisión subcostal bilateral con prolongación media en dirección craneal (tipo "*Mercedes*"). Se colocaron valvas tractoras subcostales para la preparación del campo y, tras la exploración abdominal, se inició la liberación del hilio hepático, aislando la vía biliar, arteria hepática y vena porta. Las dos primeras se ligaron y seccionaron para permitir un acceso adecuado a la vena porta y facilitar la hepatectomía posteriormente. Después se liberaron la vena cava inferior infrahepática y suprahepática.

En los enfermos que precisaron bypass se disecaron en esta fase las venas femoral y axilar izquierdas, con el objeto de colocar las cánulas correspondientes. Se colocó la cánula en la vena porta, conectada en "Y" con la cánula de la vena femoral izquierda, para formar el brazo aferente de la Biopump. La sangre es devuelta a la circulación sistémica por el brazo eferente de la bomba, que es conectada a la cánula de la vena axilar izquierda. La circulación extracorpórea se inició inmediatamente antes de clampar la vena cava inferior suprahepática. Una vez clampadas la vena cava inferior supra e infrahepática, se extrajo el hígado del receptor y se realizó una hemostasia cuidadosa del lecho.

En los pacientes sin bypass, tras un clampaje de prueba de la vena cava inferior, se realizó la hepatectomía total. Es conveniente que en estos pacientes la liberación del hígado del receptor sea máxima y la hemostasia meticulosa, para que la fase anhepática sea lo más breve posible.

La colocación del injerto se inició por la vena cava suprahepática (sutura continua de polipropileno de 3/0). Después se suturó la infrahepática con 5/0 y, más tarde, la vena porta con 7/0. En los enfermos con bypass, una vez anastomosada la cava inferior supra e infrahepática, se clampa el brazo portal del circuito extracorpóreo con el fin de poder anastomosar la vena porta del receptor con la del donante, llamándose esta fase de bypass parcial, ya que solamente funciona el brazo femoral.

Habitualmente, después de terminar las anastómosis venosas se retiraron los clamps vasculares, con reperusión hepática. La reconstrucción de la arteria hepática se hizo con material trenzado de 7/0 en puntos sueltos. Una vez finalizada, se esperó durante 60' para realizar hemostasia y valorar la función del injerto (producción de bilis).

La reconstrucción de la vía biliar se hizo fundamentalmente mediante una de estas dos técnicas: la colédoco-coledocostomía y la hepático-yeyunostomía. Se utilizaron puntos entrecortados de sutura reabsorbible de 5/0.

Se colocaron 3 drenes aspirativos de Jackson-Pratt en los espacios subfrénico derecho, subhepático y en celda esplénica.

3.2.2.2.8. TIEMPOS DE ISQUEMIA FRÍA Y CALIENTE

El tiempo de isquemia fría se cronometró desde el momento en que se clampó la aorta en el donante hasta que se inició la reimplantación del injerto, finalizando la estancia del injerto en solución de preservación fría. Se definió el tiempo de isquemia caliente como aquél en el que permaneció el hígado fuera de la inmersión en la solución de preservación, período que transcurrió en el campo quirúrgico hasta que se concluyeron las anastómosis cava-cava y porto-portal, momento en que se procedió a desclampar ambos vasos, iniciándose la reperfusión del órgano. El tiempo de isquemia total es la suma de los anteriores.

3.2.2.2.9. MANEJO POSTOPERATORIO

3.2.2.2.9.1. POSTOPERATORIO EN U.C.I.

Se llevó a cabo una monitorización, mediante catéter de Swan-Ganz, de la presión arterial pulmonar, capilar pulmonar y venosa central, y del gasto cardíaco por termodilución; se analizaron periódicamente los valores de las resistencias vasculares pulmonar y sistémica, y el consumo, transporte y extracción tisular de oxígeno. El tratamiento de la hipertensión arterial sistémica se realizó cuando la presión arterial media fue mayor de 110 mmhg, mediante nifedipina por vía sublingual, o hidralazina por vía i.v., en caso de fracaso de la primera.

Inicialmente, los pacientes se mantuvieron en ventilación mecánica controlada y,

tras despertar de la anestesia, pasaron a la mandatoria intermitente sincronizada. Cuando los criterios gasométricos, radiológicos y espirométricos (fuerza inspiratoria mayor de 20 cm H₂O, volumen tidal de al menos 5 ml/kg, capacidad vital igual o superior a 10 ml/kg), el paciente fue extubado.

La evaluación neurológica se realizó mediante la escala de Glasgow, valorándose la existencia de alteraciones neurológicas secundarias a trastornos de las funciones hepática, renal y metabólica, y a trastornos electrolíticos.

La profilaxis de la úlcera gastroduodenal se realizó mediante la administración de ranitidina a la dosis de 50 mg/iv/8h.

Se vigiló a diario la cantidad y calidad (aspecto) de los drenajes de Jackson-Pratt y del tubo en T de Kehr.

Se midió el aclaramiento de creatinina, iones y osmolaridad, cada 48 horas. Se utilizó precozmente furosemida en dosis crecientes de 20-40-80 mg, administrados por vía i.v., según respuesta, si las presiones capilar pulmonar o venosa central eran mayores de 12 mmhg.

Se tomaron muestras de sangre los tres primeros días cada 8 horas y los siguientes, salvo complicaciones, cada 12 y 24 horas para control de hematocrito, hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria, iones (Na, K, Cl, Ca), electrolitos (Zn, Mg, Cu, P, Fe), glucemia, proteínas, creatinina, amonio, enzimas hepáticas (GOT, GPT, LDH, GGT, FA), bilirrubina, triglicéridos, colesterol, estudio de coagulación (AP, tiempo de cefalina, plaquetas, fibrinógeno), gasometría arterial y venosa mixta.

Dada la importancia de la nutrición como factor de riesgo en cualquier procedimien-

to de cirugía mayor, se comenzó con nutrición parenteral en las primeras 24 horas, mediante soluciones de aminoácidos esenciales y no esenciales al 50% (1.000 ml/24 h) y dextrosa al 5% (1.000 ml/24 h). En pacientes con evolución tórpida del injerto se usaron soluciones de aminoácidos con menor proporción de aromáticos. No se utilizaron lípidos durante los 10 primeros días. En cuanto se resolvió el íleo paralítico postoperatorio se reanudó la alimentación oral.

La profilaxis de las infecciones se realizó mediante antibióticos parenterales, como la ceftazidima (1gr/12h) y ampicilina (1gr/6h) durante 48 horas, y descontaminación oro-rino-gástrica compuesta por nistatina (2.100.000 UI), polimixina (100 mg), vancomicina (100 mg) y gentamicina (80 mg), administrándose el 50% por boca y fosas nasales y el otro 50% por sonda nasogástrica cada 6 horas durante 20 días.

Se tomaron cultivos de sangre, orina, secreciones bronquiales, bilis y drenajes a su ingreso y cada 72 horas, aún en ausencia de fiebre u otros signos infecciosos. Se retiraron precozmente los medios invasivos, sustituyendo las múltiples vías de abordaje venoso por una única de triple luz en subclavia, el Swan-Ganz, a las 48 horas; la vía intraarterial, al tercer día, la sonda urinaria, al cuarto día, y los drenajes abdominales, al séptimo día.

3.2.2.2.9.2. INMUNOSUPRESION

La terapia inmunosupresora utilizada fue la asociación de ciclosporina A, corticoides

y globulina antitimocítica (ATG) o azatioprina. La elección entre estos dos últimos fármacos dependió del número de plaquetas o de leucocitos circulantes y del estado de la función renal. En receptores con trombocitopenia, leucopenia y mala función renal se mantuvo la inmunosupresión sólo con ciclosporina y esteroides.

Con el restablecimiento del tránsito intestinal y el pinzamiento del tubo de Kehr (en los casos en los que se colocó), la ciclosporina pasó a administrarse por vía oral.

La AZT se mantuvo como tratamiento hasta los tres meses de la cirugía, salvo que hubiera episodios de rechazo frecuentes o intensos. El ATG se utilizó durante los 10-14 primeros días post-trasplante.

Si aparece insuficiencia renal que limita el uso de ciclosporina, se emplean sueros antilinfocíticos más o menos específicos (ATG, OKT3), lo cual no fue necesario en ningún caso.

En ningún caso fue utilizado el OKT3 en la inmunosupresión postoperatoria, reservándose para los episodios de rechazo agudo resistente a corticoides o con antecedentes de haberlo sido en episodios anteriores. Actualmente se emplea el OKT3 en la inmunosupresión postoperatoria en retrasplantes por Rz crónico, durante 14 días.

A finales de 1989 se comenzó a utilizar la ciclosporina de forma más tardía, de manera que se administró sólo a partir de las 36 horas después de la cirugía en los casos con buena función renal, con la esperanza de reducir las alteraciones renales producidas por el fármaco y las complicaciones subsiguientes.

Actualmente, la pauta es de no administrar ningún inmunosupresor en el preoperatorio inmediato, comenzando intraoperatoriamente con 500 mg de metilprednisolona al

principio de la intervención, 500 mg tras la reperfusión y, a continuación, 250 mg cada 6 horas. Durante el primer día de postoperatorio se administra metilprednisolona a la dosis de 1mg/kg/12h y azatioprina 1-2 mg/kg/12h. Al 2º día se añade ciclosporina a razón de 1mg/kg/12h. A partir del tercer día se comienza el descenso de esteroides hasta alcanzar una dosis de 1 mg/kg/24h al 6º y 0.75 mg/kg/24h al 10º día. En caso de utilizar ATG en vez de AZT, se administra a dosis de 10 mg/Kg/día durante 10-14 días, suspendiéndose después.

La prednisona se utiliza tras el postoperatorio a dosis de 20 mg/12 h hasta el tercer mes, 20 mg/24 h hasta el año y 10 mg/24 h de forma indefinida. La azatioprina se prescribe a razón de 50 mg/12 h hasta su retirada a los 2-3 meses.

Los niveles de ciclosporina se midieron por RIA. Los niveles que se trataron de mantener fueron: 600-800 ng/ml hasta el primer mes; 500-700 ng/ml hasta el sexto mes; 400-600 ng/ml hasta el primer año y 300-500 ng/ml a partir de este período.

3.2.2.2.10. RECHAZO AGUDO

3.2.2.2.10.1. DIAGNOSTICO

Ante la sospecha de un rechazo agudo por la clínica (dolor, molestias abdominales, fiebre etc) y/o laboratorio (leucocitosis, hiperbilirrubinemia, aumento de GOT, GPT, GGT, FA) se ingresó al enfermo (si no estaba previamente ingresado) para la

realización de una biopsia hepática, que fue condición indispensable para ser incluido en este grupo de estudio. En el postoperatorio, a menudo, el RZA se manifiesta únicamente por una sostenida elevación de las cifras de bilirrubina, por lo que ante la sospecha o duda diagnóstica, se procedió a la realización de una biopsia hepática percutánea.

Los criterios histológicos de rechazo agudo (tríada diagnóstica) fueron los siguientes:

- Infiltrado inflamatorio portal mixto.
- Lesiones ductales.
- Endotelitis/flebitis.

La gradación histológica fue la siguiente:

- Compatible con rechazo: infiltrado inflamatorio portal mixto o linfocitario y menos del 50% de los ductos lesionados, sin endotelitis (se interpreta clínicamente como rechazo si no existe otra causa de disfunción hepática).
- Grado I: tríada diagnóstica.
- Grado II: más del 50% de los ductos lesionados.
- Grado III: cualquiera de los anteriores más arteritis o escasez de ductos o necrosis confluyente lobulillar.

3.2.2.2.10.2. TRATAMIENTO

El rechazo agudo se trató inicialmente con metilprednisolona en forma de bolos de 10-15 mg/kg/día durante uno a tres días (actualmente se dan siempre durante tres días), seguido de una pauta de descenso en 5-6 días. Se han utilizado dos pautas de descenso de 6-metil-prednisolona: a) 500-250 mg; 300-250 mg; 200-150 mg; 100-50 mg; 40-20 mg; 20-20 mg; b) 250-200 mg; 150-100 mg; 75-50 mg; 40-20 mg; 20-20 mg; 15-15 mg. Cuando la dosis a administrar es de 20 mg se utiliza la prednisona oral. Si este tratamiento resulta ineficaz (tras su administración durante dos días, al menos), se utiliza suero antilinfocítico (ATG) a dosis de 10 mg/Kg/día u OKT3 a dosis de 5-7.5 mg/día (con control de anticuerpos anti-OKT3 y del porcentaje de expresión del CD3 de los linfocitos, mediante el estudio de subpoblaciones linfocitarias, manteniéndolas por debajo del 10%) según los casos. Ambos tratamientos se mantienen durante 10-14 días y, si hubiera resistencia a ellos, se emplea un nuevo ciclo de corticoides intravenosos. En la actualidad, si hay antecedentes de tratamientos previos fallidos con corticoides, se tiende a la utilización, de entrada, de OKT3 o de ATG. En caso de utilizar OKT3 o ATG no se modifica la inmunosupresión basal que estuviera tomando el enfermo.

3.2.2.2.10.3. PARAMETROS ANALITICOS

Durante el episodio de rechazo agudo se han realizado múltiples análisis que incluyen hematología (fórmula y recuento leucocitario, hemoglobina, hematocrito),

bioquímica (creatinina, proteínas totales, albúmina), perfil hepático (bilirrubina total, GOT, GPT, FA, GGT, LDH) y estudio de coagulación (recuento plaquetario, actividad de protrombina, tiempo de cefalina y fibrinógeno).

Para este estudio hemos incluido los datos analíticos correspondientes a los *días VII, IV, III, II y I* previos al inicio del tratamiento con bolos de corticoides intravenosos, los del día en que se inició el tratamiento (*día 0*) y los de los *días 1, 2, 3, 4, 5 y 6* posteriores a este. Asimismo hemos dispuesto del último estudio analítico realizado el *día del ALTA* y el último disponible antes de la sospecha diagnóstica de rechazo agudo (*día PREV.*).

3.2.2.2.10.4. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS

Todos los episodios de rechazo han sido diagnosticados mediante biopsia obtenida por punción percutánea. La muestra ha sido enviada al laboratorio de anatomía patológica, donde se procesó mediante su fijación en formol tamponado al 10%, inclusión en parafina, y posteriormente fueron cortadas a un grosor de cuatro micras. Los cortes se tiñeron con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, impregnación para reticulina de Wilder, azul de Perls, orceina-Shikata y PAS (ácido periódico de Schiff) previa digestión por diastasa.

Todas las muestras han sido procesadas y analizadas por el mismo personal, por lo que las valoraciones de variables semicuantitativas han podido ser realizadas de forma

homogénea.

Para el análisis estadístico únicamente se han tenido en consideración aquellas muestras anatomopatológicas obtenidas en las 24 horas previas al inicio del tratamiento con bolos de corticoides intravenosos, con el fin de obtener un grupo homogéneo sin interferencias con el tratamiento del episodio de RzA.

Para la valoración del estudio histológico se han considerado las siguientes características:

- * **Severidad del episodio.** Ha sido considerada la clasificación del grado anatomopatológico de rechazo agudo: compatible con RzA (**Fig. 8**), RzA grado 1, RzA grado 2 (**Fig. 9**) o RzA grado 3.
- * **Arquitectura lobulillar.** Se valoró la pérdida de la relación espacial entre venas centrales y espacios porta. Fue dividido en dos categorías: normal o alterado.
- * **Infiltrado portal.** Se ha valorado de forma semicuantitativa, dividido en tres grupos, según la intensidad del infiltrado: leve (**Fig. 8 y 10**), moderado (**Fig. 9 y 11**) o intenso (**Fig. 12 y 13**).
- * **Infiltración lobulillar.** Valoración semicuantitativa: ausente o presente.
- * **Endotelitis portal.** Valoración semicuantitativa en dos grupos: ausente o presente. (**Fig. 10, 11, 12, 13 y 14**)
- * **Afectación vena central.** Valoración semicuantitativa en tres grupos: normal, endotelitis o fibrosis (**Fig. 15**).
- * **Arteriopatía.** Valoración semicuantitativa en dos grupos: ausente o presente.

- * **Lesión ductal.** Tres categorías, en función del número de ductos afectados: menos del 50%, más del 50% y próximo al 100%. (Fig. 9 y 13)
- * **Colestasis.** Valoración semicuantitativa en cuatro grupos: inexistente, central, mediozonal o periportal (Fig. 9).
- * **Infiltración neutrófila.** Valoración semicuantitativa en tres grupos: escasos, frecuentes o abundantes.
- * **Infiltración eosinófila.** Valoración semicuantitativa en cuatro grupos: ausentes, escasos, frecuentes o abundantes.
- * **Otras alteraciones.** Se incluyen otros tipos de lesiones no especificadas anteriormente, pero que han sido observadas en las muestras: necrosis hepatocitaria (Fig. 15), degeneración acidofílica, hiperplasia de Kupffer, siderosis de Kupffer y proliferación ductulillar.

En todos los casos se ha analizado también la biopsia de «tiempo 0» (tomada antes del cierre de la laparotomía tras la implantación del injerto) y procesada de igual forma que la anterior. En ella se ha valorado:

- * Grado de lesión de preservación y/o recolección. Dividido en: leve, moderado o severo; en función de la presencia de leucocitos en las interfases periportal y pericentral, el número de necrosis diseminadas por el lobulillo y la existencia de necrosis hemorrágica pericentral.
- * Grado de esteatosis existente. Dividido en cuatro grupos, según el porcentaje de infiltración de la esteatosis: ausente, menor del 15%, entre 15 y 30% y mayor del 30% (Fig. 16).

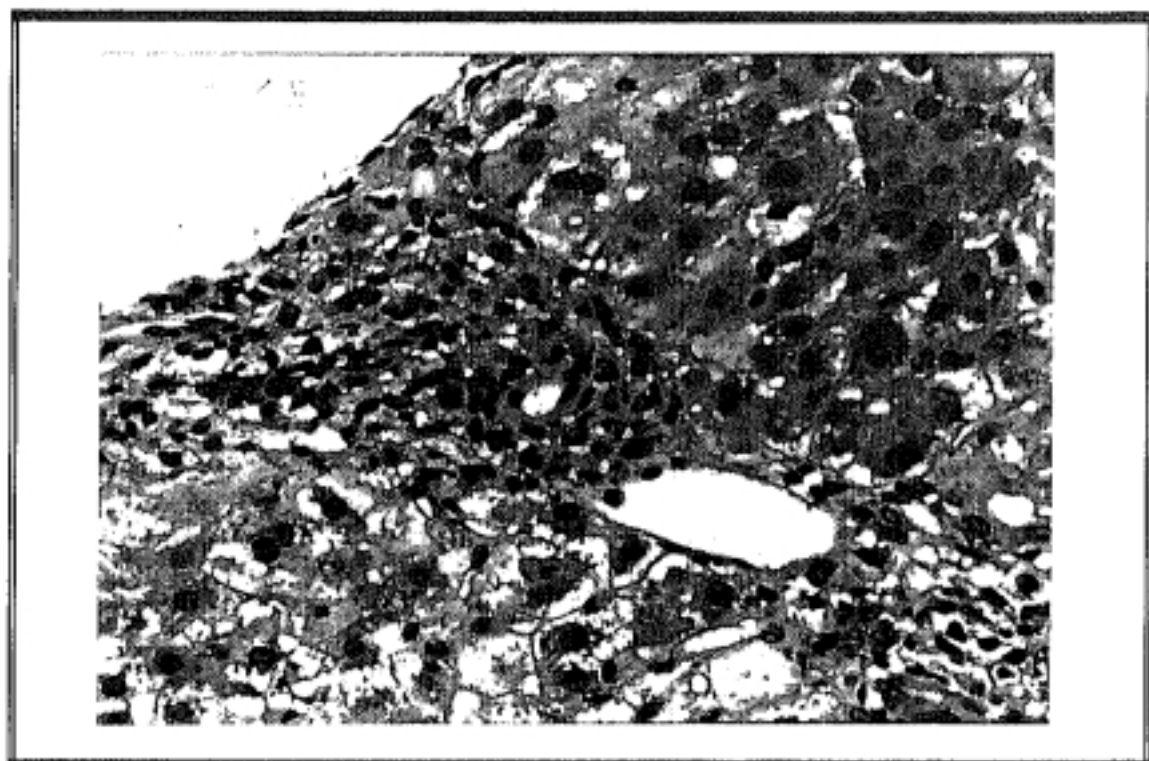


Fig. 8. *Espacio porta con leve infiltrado y una lesión ductal. No se aprecia endotelitis por lo que fue diagnosticado histologicamente como compatible con RZA. (HE, x100).*

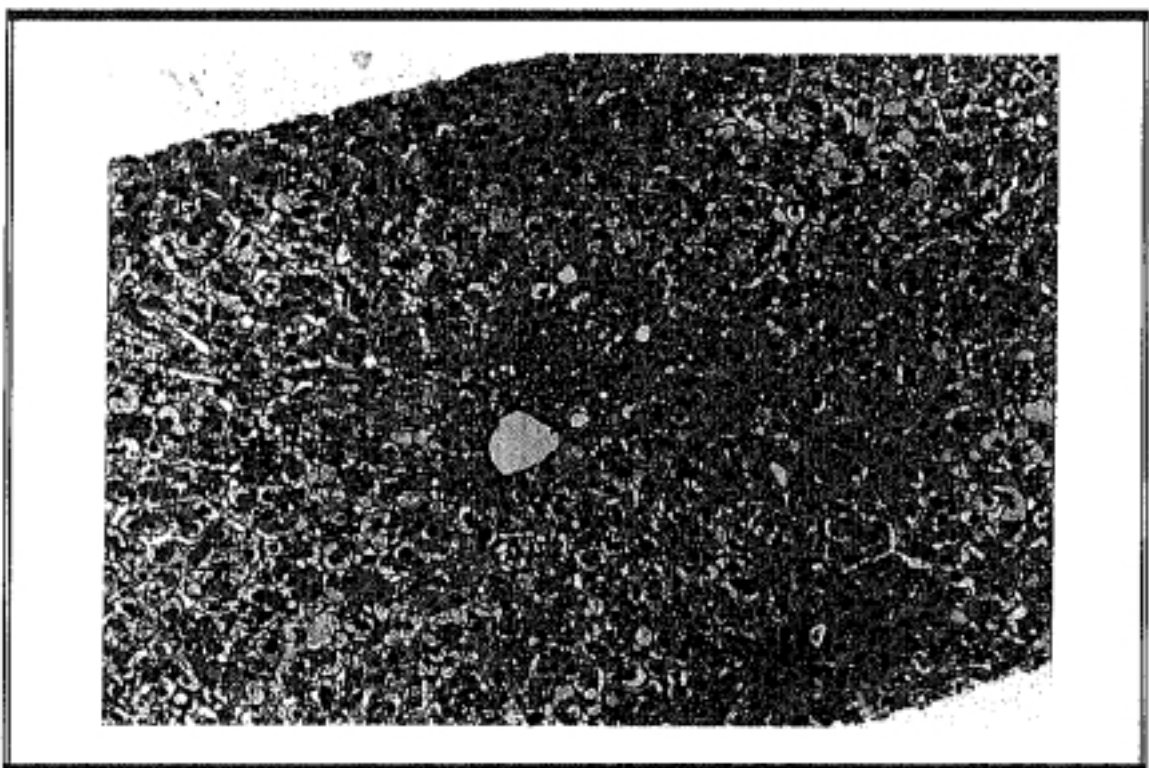


Fig. 9. *Espacio porta con moderado infiltrado inflamatorio. Lesión ductal del 100% (RZA grado 2). Degeneración "plumosa" hepatocitaria, significativa de colestasis. (HE, x40).*

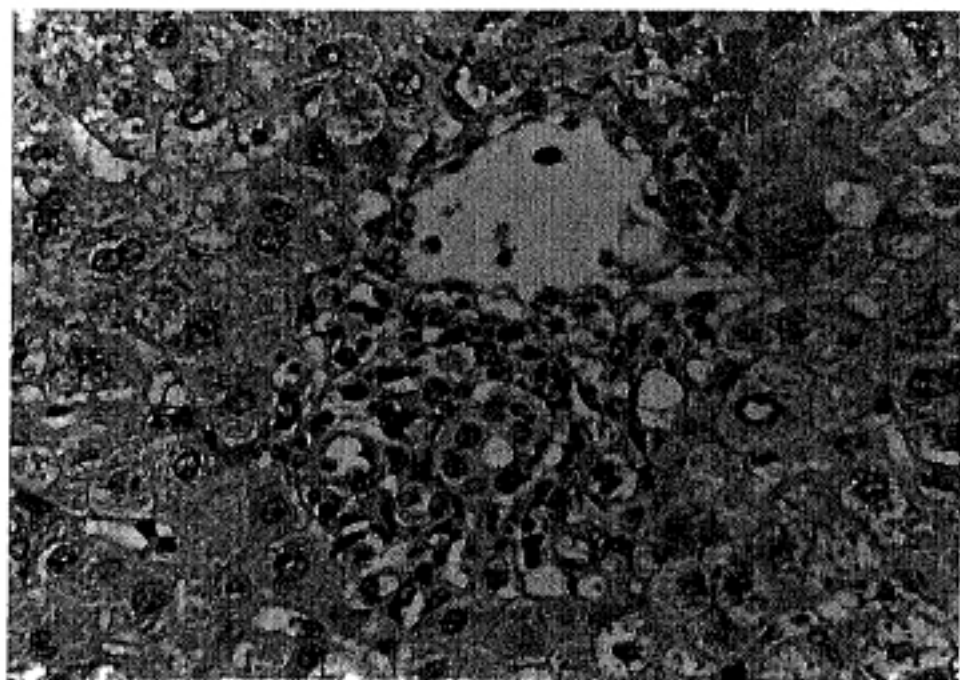


Fig. 10. *Infiltrado portal leve, mínima endotelitis. Un leucocito ha penetrado en el epitelio ductal. (HE, x100).*

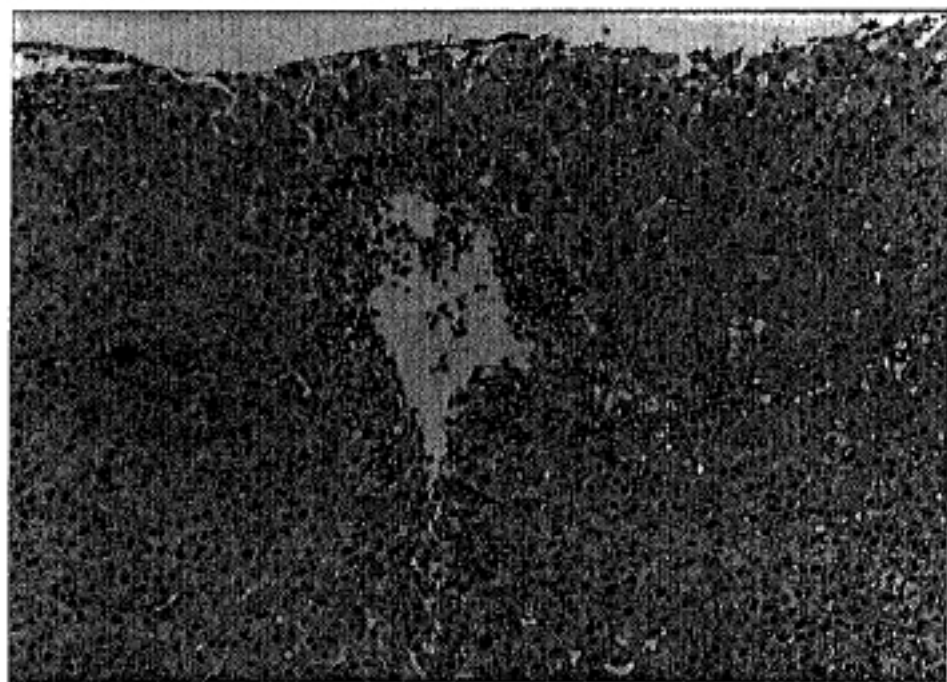


Fig. 11. *Espacio porta con infiltrado inflamatorio moderado. A pesar de ello la endotelitis es muy intensa. (HE, x40).*

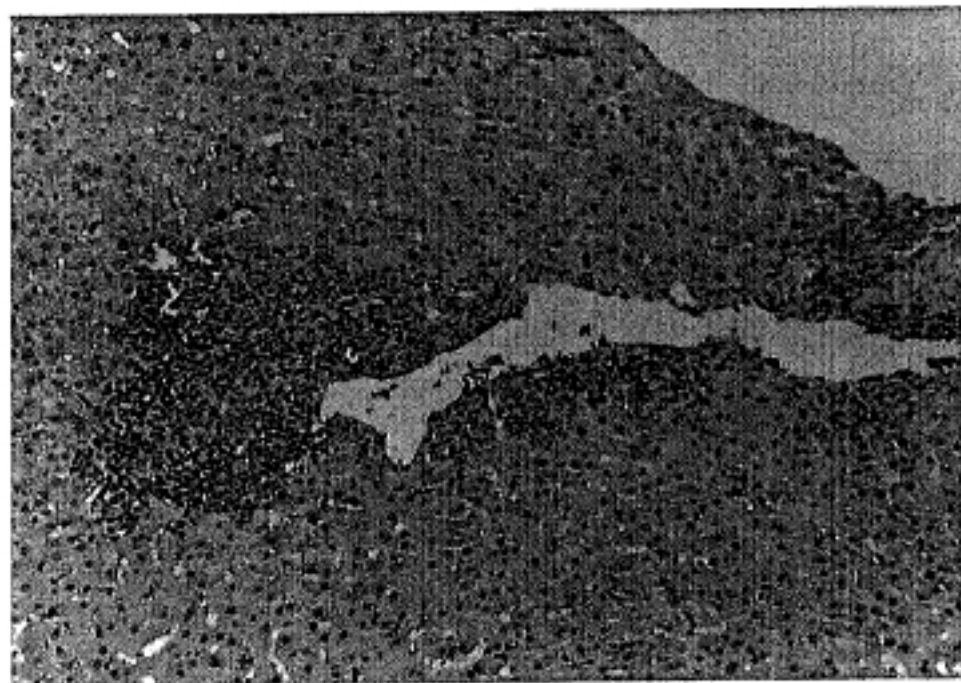


Fig. 12. *Espacio porta con infiltrado inflamatorio intenso, que "borra" los límites de los ductos interlobulillares. Se observa endotelitis. (HE, x40).*

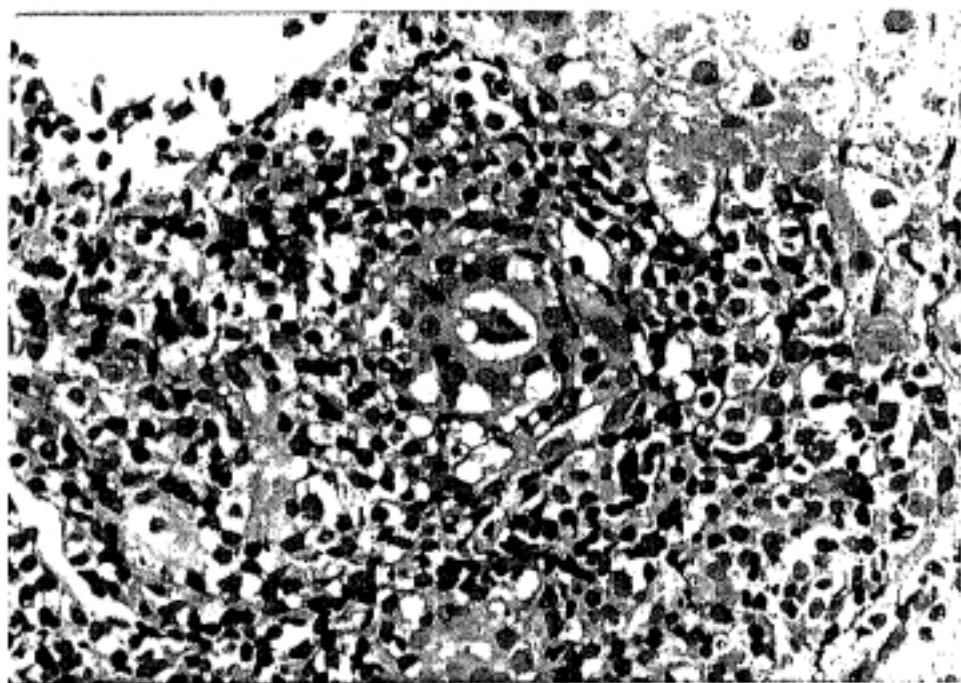


Fig. 13. *Ducto biliar con límites imprecisos y epitelio desordenado y vacuolado. Linfocitos interepiteliales. Espacio porta con intenso infiltrado de predominio mononuclear. Endotelitis. (HE, x40).*

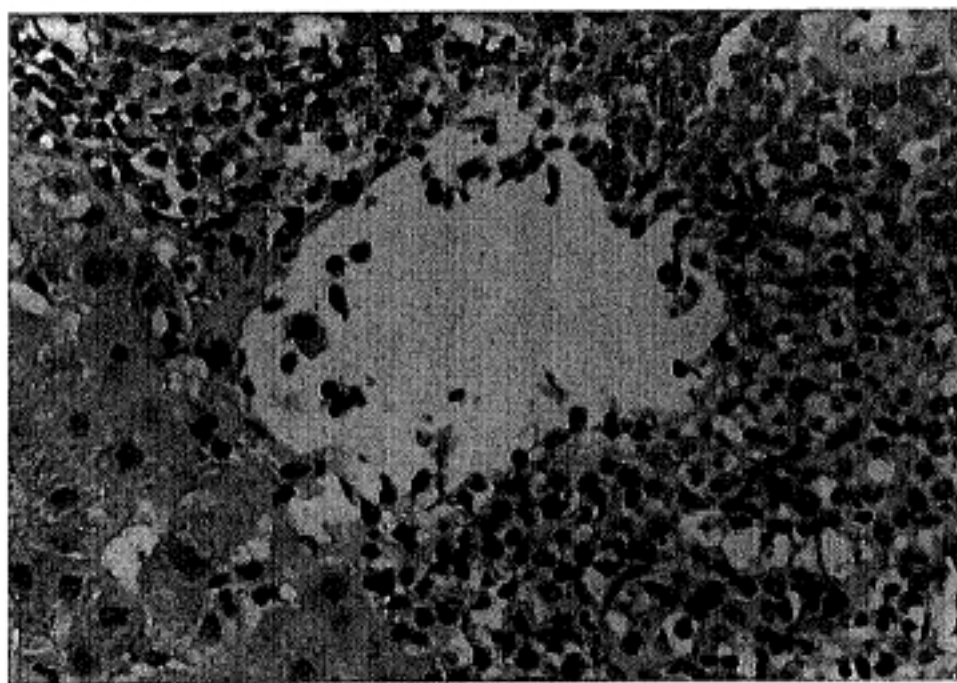


Fig. 14. *Endotelitis portal. En la luz de una vena porta se observan abundantes linfocitos. Muchos de ellos se hallan adheridos al endotelio o infiltran la pared venosa. (HE, x100).*

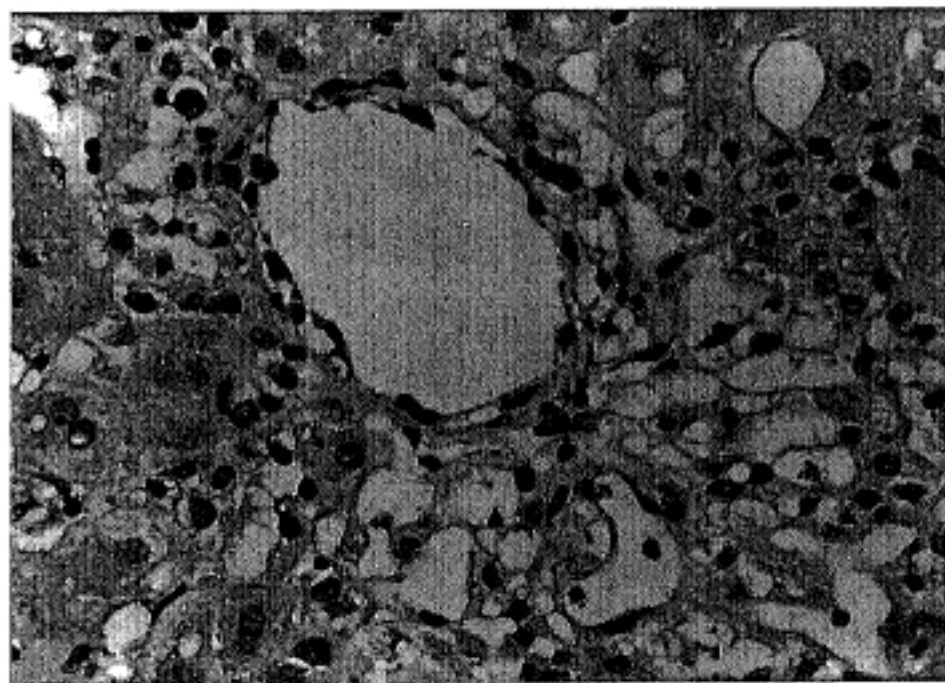


Fig. 15. *Necrosis centrolobulillar. Vena central con endotelitis. Ausencia de hepatocitos que han dejado libres las trabéculas, limitadas por sinusoides revestidos por células de Kupffer (HE, x100).*

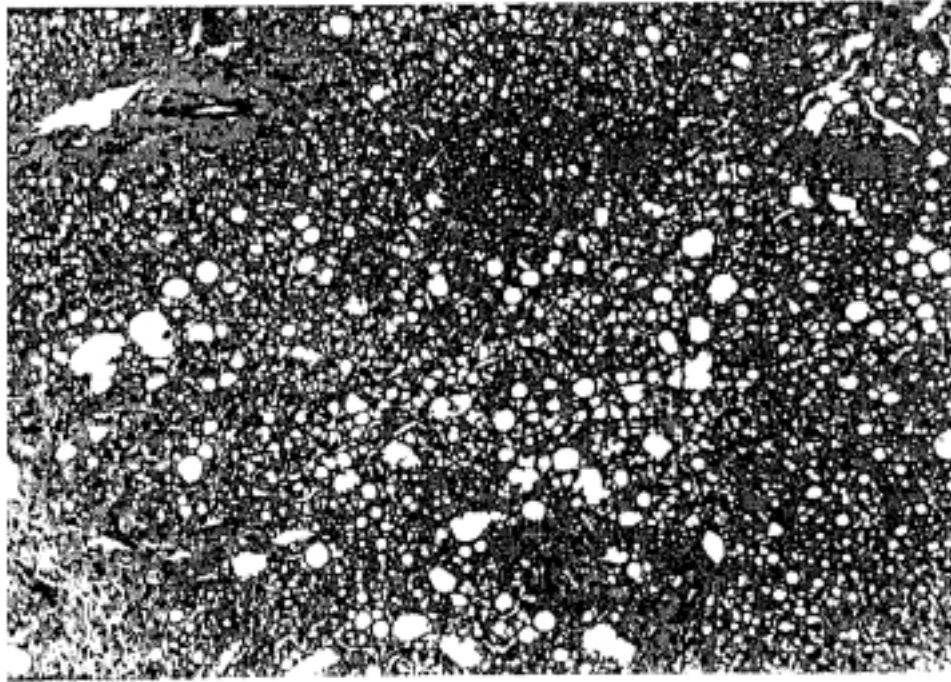


Fig. 16. *Esteatosis de más del 30% de los hepatocitos. El tamaño de las vacuolas (ópticamente vacías) es irregular, existiendo macro y microgotulación. (HE, x40).*

3.2.2.2.10.5. EVOLUCION

Tras la instauración del tratamiento con bolos de corticoides i.v., la evolución puede ser hacia la normalización de los parámetros analíticos de forma clara o bien hacia un empeoramiento o dudosa mejoría. En estos dos últimos casos se ha procedido a realizar una nueva biopsia, con lo que se ha podido observar la evolución anatomopatológica, que puede ser: persistencia del RzA y/o presencia de algún otro proceso sobreañadido. En el primer caso hemos considerado estos episodios como corticorresistentes, en el segundo como corticosensibles.

3.2.2.2.11. HISTOCOMPATIBILIDAD

Unicamente se han incluido en este estudio aquellos casos en que hemos dispuesto del estudio HLA de donante y/o receptor, excluyendo el resto de los pacientes.

3.2.2.2.11.1. DETERMINACION DEL HLA

La realización del estudio se obtuvo mediante el tipaje de moléculas HLA tipo I (A, B y C) y II (DR y DQ) por técnicas estandar de microlinfocitotoxicidad en dos pasos, en linfocitos T o B, respectivamente, usando alosueros o anticuerpos monoclonales previamente conocidas sus especificidades en reuniones nacionales e internacionales de histocompatibilidad.

Este tipaje se determina utilizando linfocitos obtenidos a partir de sangre venosa periférica, en la mayoría de los casos desfibrinada y en ocasiones heparinizada. La sangre desfibrinada tiene la ventaja de sufrir una pérdida importante de plaquetas, con las que se podría inhibir posteriormente la prueba de microlinfocitotoxicidad. La sangre desfibrinada o heparinizada se diluyó a la mitad con la solución de Hanks. El aislamiento de linfocitos del resto de las células sanguíneas se realizó añadiendo la sangre diluida sobre una solución de Metrizoato Sódico (Lymphoprep®, Nycomed, Noruega), que tenía, aproximadamente, el 40% del volumen final (Sangre + Lymphoprep®), procurando que no se mezclasen las dos fases, formándose un gradiente

discontinuo de densidad. Posteriormente se centrifugó a 600g (g = valor de la aceleración de la gravedad) durante 40 minutos. Los linfocitos se recogieron entonces de la interfase (Lymphoprep®/suero-plasma diluido) y se hizo un primer lavado, añadiendo al volumen recogido otro igual de solución de Hanks, siendo centrifugado otros 10 minutos a 400g. Una vez eliminado el sobrenadante, las células se volvieron a suspender en el medio apropiado, según fueran a determinarse Ag HLA de clase I o II. En cualquier caso se realiza al menos otro lavado (nuevo medio, 400g, 10 min) y hasta tres lavados más cuando la muestra es de sangre heparinizada, con el fin de eliminar las plaquetas.

Para la determinación de los Ag HLA clase II se han empleado linfocitos B, ya que estos antígenos no se encuentran en todos los tipos celulares. La proporción de estos linfocitos en sangre periférica es del 10-20% respecto a los L totales, por lo que fue necesario enriquecer la población celular en L B, para hacer posible la prueba de microlinfocitotoxicidad, para lo cual se utilizó un método basado en la adherencia de los L B a la lana de nylon.

La determinación de los Ag HLA A, B, C y Bw4/Bw6 se realizó mediante un ensayo de microlinfocitotoxicidad en dos etapas. Conociendo las especificidades de los antisueros que reaccionaron, se dedujo el tipaje HLA de las series A, B, C y Bw4/Bw6 de los distintos individuos (donantes y receptores). Las reacciones (células muertas) se midieron en porcentajes, siendo positivo a partir del 40% de células muertas.

El tipaje de los Ag HLA DR y DQ (clase II) se realizó de modo similar al anterior,

pero con tiempos de incubación mayores. La única diferencia es que los sueros han sido previamente absorbidos con un pool de plaquetas con el objeto de eliminar anticuerpos anti-HLA clase I que estorbarían este tipaje, debido a que las células B expresan también Ag de clase I.

Al no disponer de todos los antisueros existentes en algunas series no han podido determinarse los dos alelos. Las especificaciones disponibles han sido: HLA-A (1, 2, 3, 11, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33 y 34); HLA-B (7, 8, 13, 14, 17, 18, 27, 35, 37, 38, 39, 41, 44, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63 y 70; además de Bw4/bw6); HLA-C (w1, w2, w3, w4, w5, w6, w7 y w8); HLA-DR (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13; además de DR52/DR53); HLA-DQ (1, 2, 3, 7 y 8).

El grado de asociación entre el genotipo HLA de donante y receptor con la presencia o no de RzA corticorresistente fue estudiado individualmente, primero con el HLA del donante y posteriormente con el del receptor. También hemos realizado un análisis estadístico según el número de concordancias en el HLA de donante y receptor individualizando los distintos subtipos de HLA y en su conjunto.

Las distintas clases de HLA han sido tomadas del 11th *International Histocompatibility Workshop* (Yokohama, Noviembre 1991).

En todos los casos en que se pudo determinar el HLA de donante y receptor se realizó el Crossmatch (prueba cruzada), mediante el enfrentamiento del suero pretrasplante del receptor, enfrentado a linfocitos T, linfocitos B y monocitos del donante; este enfrentamiento se realiza a 4°C y a 25°C. Con ello se detecta la

presencia de Ac fríos y calientes, respectivamente, en el receptor frente a los linfocitos T, linfocitos B y monocitos del donante (HLA). Se considera positivo cuando hay reacción, es decir mortalidad de las células, con cualquiera de las pruebas mencionadas anteriormente.

3.2.2.2.11.2. COMPATIBILIDAD HLA

Para estudiar el grado de compatibilidad donante/receptor, con respecto a la presencia de RzA corticorresistente, se ha realizado un estudio comparativo enfrentando a los pacientes con el primer RzA corticorresistente frente a los que presentan el primer RzA corticosensible, analizando:

- * Crossmatch (Prueba cruzada).
- * Concordancia de alelos, tanto individualmente dentro de cada serie HLA como en el conjunto de las clases.

3.2.2.2.12. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES E INJERTOS

Ha sido analizada, en ambos grupos de estudio y en la muestra, la supervivencia del paciente y la del injerto, mediante el método de Kaplan-Meier. Se incluyen todos los casos, ya que se dispone de su seguimiento hasta la fecha de finalización del presente trabajo.

3.3.- METODO ESTADISTICO

Todos los datos recogidos de los pacientes y episodios de rechazo se introdujeron en el programa estadístico "R-Sigma" de *Horus Hardware*.

Los valores numéricos se expresaron mediante la media $\pm$ la desviación estándar.

Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student, cuando las varianzas son homogéneas y la F de Fisher cuando las varianzas no son homogéneas (en este último caso los grados de libertad son corregidos mediante la *corrección de Welch*).

Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba del χ^2 , utilizando la corrección de Yates cuando el tamaño de la muestra fue pequeño.

Dentro del estudio estadístico se incluye un análisis de regresión logística para la valoración de la dependencia entre un proceso analizado (RzA corticorresistente) y un conjunto de variables explicativas. La ecuación matemática que define dicha relación es la ecuación de regresión, que puede ser simple o múltiple según el número de factores explicativos. El tamaño de muestra mínimo adecuado para la utilización del modelo logístico se acepta que es de 10 veces el número de variables incluidas en la ecuación, por lo que en nuestro estudio solo podemos emplear 9-10 variables que seleccionaremos entre las que han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio, atendiendo a la importancia clínica y accesibilidad.

También se ha realizado un análisis discriminante entre los dos grupos de estudio

con el fin de establecer reglas para discriminar entre sujetos de diferentes grupos, de acuerdo al conocimiento de una serie de variables medidas en cada caso, es decir, se trata de establecer un diagnóstico diferencial entre ambos grupos. Se adjunta la probabilidad de clasificación errónea de la prueba. Al igual que en el estudio de regresión logística el número de variables que pueden utilizarse es de 9-10 y serán aquellas que han presentado significación estadística en el estudio comparativo y que pueden determinarse antes del inicio del tratamiento con corticoides.

Las supervivencias del paciente e injerto se calcularon mediante el método del producto de Kaplan-Meier, y el estudio comparativo de ambas entre los dos grupos mediante la prueba de Mantel-Haenszel (Logrank).

El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo, mientras que cuando p es superior a este valor se consideró como no significativo (N.S.). Se han destacado los valores de $p < 0.01$ y $p < 0.001$, por su mayor significación.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES

4.1.1. EDAD

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución por grupos de edad, **Fig. 17.** La edad media de los donantes fue de 30.5 ± 15.6 años; grupo A $31,2 \pm 15.5$ años; y, grupo B 29.8 ± 16.1 años; no se detectaron diferencias significativas. **TABLA III.**

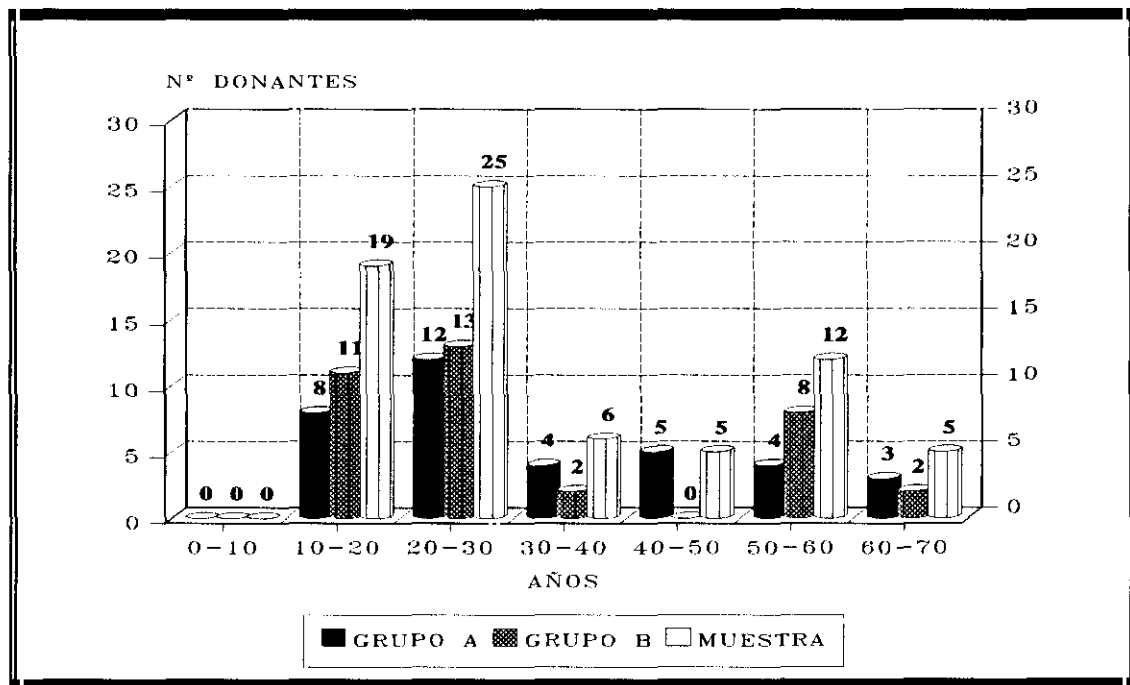


Fig. 17. Distribución de la edad de los donantes. No hay diferencias significativas.

4.1.2. SEXO

No ha habido diferencias significativas en la distribución por sexos entre los dos grupos de estudio. **TABLA III.**

4.1.3. CAUSAS DE MUERTE

No ha habido diferencias estadísticamente significativas en la etiología de la muerte de los donantes. **TABLA II.**

TABLA II. *Etiología de la muerte de los donantes.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
T.C.E. CERRADO	23 (63.9%)	26 (72.22%)	49(68.05%)	N.S.
A.C.V.A.	11 (30.55%)	10 (27.78%)	21 (29.17%)	
TUMOR CEREBRAL	2 (5.55%)	-	2 (2.78%)	

4.1.4. ESTANCIA EN U.V.I.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. **TABLA III.**

4.1.5. PARADA CARDIO-RESPIRATORIA

No ha habido diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia y duración en minutos de parada cardiorrespiratoria de ambos grupos de donantes. **TABLA III.**

4.1.6. ADMINISTRACION DE DOPAMINA

No ha habido ninguna significación estadística entre los grupos en cuanto a la utilización o no de dopamina y la dosis necesaria para mantener la hemodinámica del donante. **TABLA III.**

4.1.7. DIABETES INSIPIDA

No ha habido diferencias significativas en cuanto a la necesidad de utilizar pitresina para la corrección de la diabetes insípida de los donantes. **TABLA III.**

TABLA III. Características de los donantes. C-R= cardiorrespiratoria.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
EDAD (años)				
Media	31.25 ± 15.44	29.79 ± 16.05	30.52 ± 15.60	N.S.
Rango	10-61	11-65	10-65	
PESO (Kg)				
Media	73.06 ± 17.7	67.33 ± 16.24	70.20 ± 16.95	N.S.
Rango	40-120	40-95	40-120	
SEXO				
Varón	27 (75%)	23 (63.89%)	50 (69.44%)	N.S.
Hembra	9 (25%)	13 (36.11%)	22 (30.56%)	
DIAS EN UCI				
Media	2.84 ± 2.12	2.73 ± 1.43	2.79 ± 1.80	N.S.
Rango	0.5-9	0.5-6	0.5-9	
PARADA C-R (min)				
Media	0.48 ± 2.02	-	0.24 ± 1.45	N.S.
Rango	0-10	-	0-10	
HIPOENSION (h)				
Media	1.48 ± 2.41	0.81 ± 1.63	1.15 ± 2.07	N.S.
Rango	0-10	0-6	0-10	
HIPOXEMIA (h)				
Media	0.56 ± 2.12	0.18 ± 0.64	0.37 ± 1.57	N.S.
Rango	0-10	0-3	0-10	
DOPAMINA (µg/Kg/min)				
Ausente	16 (44.44%)	16 (44.44%)	32 (44.44%)	N.S.
Menos de 5	10 (27.78%)	5 (13.89%)	15 (20.83%)	
Entre 5 y 10	3 (8.33%)	6 (16.67%)	9 (12.5%)	
Más de 10	7 (19.44%)	9 (25%)	16 (22.22%)	
PITRESINA	14 (38.89%)	9 (25%)	23 (31.94%)	N.S.
TEMPERATURA				
Afebril	29 (80.56%)	23 (63.89%)	52 (72.22%)	N.S.
Febrícula	-	1 (2.78%)	1 (1.39%)	
Más de 37°C	7 (19.44%)	11 (30.56%)	18 (25%)	
Más de 38°C	-	1 (2.78%)	1 (1.39%)	

4.1.8. HIPOTENSION E HIPOXEMIA

No hemos encontrado diferencias en la duración de la hipotensión e hipoxemia. **TABLA III.**

4.1.9. DATOS DE LABORATORIO

No ha habido diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a ninguno de los datos hematológicos, bioquímicos ni electrolíticos analizados en los donantes, previos a la extracción hepática. Los resultados se pueden observar en la **TABLA IV.**

TABLA IV. *Análisis de laboratorio de los donantes. Se incluyen todos los datos analizados, de carácter bioquímico y hematológico.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
LEUCOCITOS (cel/mm ³)				
Media (x 1.000)	11.13 ± 11.2	11.37 ± 44.8	11.27 ± 3.40	N.S.
Rango (x 1.000)	10.1-12.5	4-15	4-15	
HEMOGLOBINA (gr/100ml)				
Media	8.36 ± 1.49	9.58 ± 1.75	8.89 ± 1.68	N.S.
Rango	6-10.8	7-12.1	6-12.1	
HEMATOCRITO (%)				
Media	30.3 ± 6.75	30.61 ± 3.74	30.43 ± 5.55	N.S.
Rango	24-48	26-37.4	24-48	
CREATININA (mg/100ml)				
Media	1.12 ± 0.52	1.06 ± 0.61	1.09 ± 0.55	N.S.
Rango	0.4-2.3	0.5-2.7	0.4-2.7	
PROTEINAS T. (gr/100ml)				
Media	5.24 ± 1.11	5.84 ± 0.92	5.48 ± 1.06	N.S.
Rango	3.7-8.4	3.6-6	3.6-8.4	
BILIRRUBINA T. (mg/100ml)				
Media	0.96 ± 0.91	0.95 ± 0.61	0.95 ± 0.76	N.S.
Rango	0.15-4.22	0.1-2.57	0.1-4.22	
GOT (mU/ml)				
Media	70.57 ± 98.2	115.6 ± 122.1	93.1 ± 111.78	N.S.
Rango	4-405	14-500	4-500	

GPT (mU/ml) Media Rango	52.8 ± 52.1 7-23	78.35 ± 69.9 4-240	65.6 ± 62.2 4-240	N.S.
GGT (mU/ml) Media Rango	46.7 ± 65.46 5-262	24.7 ± 12.24 11-64	36.5 ± 49.4 5-262	N.S.
FA (mU/ml) Media Rango	113 ± 61.6 8-285	106.2 ± 61.5 27-242	110.1 ± 60.5 8-285	N.S.
LDH (mU/ml) Media Rango	418.6 ± 413.2 3.8-1507	552.3 ± 382.4 69-1439	476.7 ± 396.9 3.8-1507	N.S.
PLAQUETAS (/mm³) Media (x 1.000) Rango (x 1.000)	153.9 ± 90.6 40-379	135.5 ± 71.2 56-281	144.4 ± 80.6 40-379	N.S.
ACT-PROTROMBINA (%) Media Rango	64 ± 18.55 30-100	69.67 ± 16.4 36-100	66.68 ± 17.57 30-100	N.S.
T^o CEFALINA (s) Media Rango	53 ± 27.52 33-93	30.2 ± 6.95 24-40	41.62 ± 22.2 24-93	N.S.
FIBRINOGENO (mg/100ml) Media Rango	185.7 ± 143.8 90-351	218 ± 22.63 202-234	198.6 ± 103.8 90-351	N.S.
SODIO (mEq/l) Media Rango	149.8 ± 13.2 117-174	147.9 ± 9.7 128-168	148.9 ± 11.6 117-174	N.S.
POTASIO (mEq/l) Media Rango	3.55 ± 0.82 2.2-5.8	3.82 ± 0.77 2.5-5.2	3.68 ± 0.8 2.2-5.8	N.S.

4.2. CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES

4.2.1. INDICACIONES

En la **TABLA V** se muestran las indicaciones del trasplante hepático de ambos grupos de

estudio y de la muestra. No ha habido diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados. Destaca, como indicación más importante en ambos grupos, la cirrosis de etiología etílica (30.56% en A y 36.31% en B), con un total de 24 pacientes (33.33%) en el conjunto de la muestra.

TABLA V. *Indicaciones para la realización del trasplante hepático.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
CIRR. ETILICA	11 (30.56%)	13 (36.11%)	24 (33.33%)	N.S.
CIRR. CRIPTOGENETICA	4 (11.11%)	7 (19.44%)	11 (15.28%)	N.S.
RECHAZO CRONICO	5 (13.89%)	3 (8.33%)	8 (11.11%)	N.S.
HEPATITIS FULMINANTE	4 (11.11%)	3 (8.33%)	7 (9.72%)	N.S.
CIRR. VIRICA	4 (11.11%)	2 (5.56%)	6 (8.33%)	N.S.
TUMOR HEPATICO	3 (8.33%)	2 (5.56%)	5 (6.94%)	N.S.
CIRR. BIL. PRIMARIA	-	4 (11.11%)	4 (5.56%)	N.S.
CIRR. BIL. SECUNDARIA	2 (5.56%)	1 (2.78%)	3 (4.17%)	N.S.
FALLO PRIMARIO DEL INJERTO	1 (2.78%)	1 (2.78%)	2 (2.78%)	N.S.
SIND. DE BUDD-CHIARI	1 (2.78%)	-	1 (1.39%)	N.S.
HEMANGIOMA HEP.	1 (2.78%)	-	1 (1.39%)	N.S.

4.2.2. EDAD

En la Fig 18 se puede ver la distribución de la edad de los receptores de los dos grupos de estudio y de la muestra, distribuida por décadas; no hemos detectado diferencias estadísticamente significativas. La edad media fue de 43.3 ± 12.7 años: la del grupo A, 42.1 ± 12.6 años y la del grupo B, 44.6 ± 12.9 años; no hubo diferencias estadísticamente significativas.

TABLA VI.

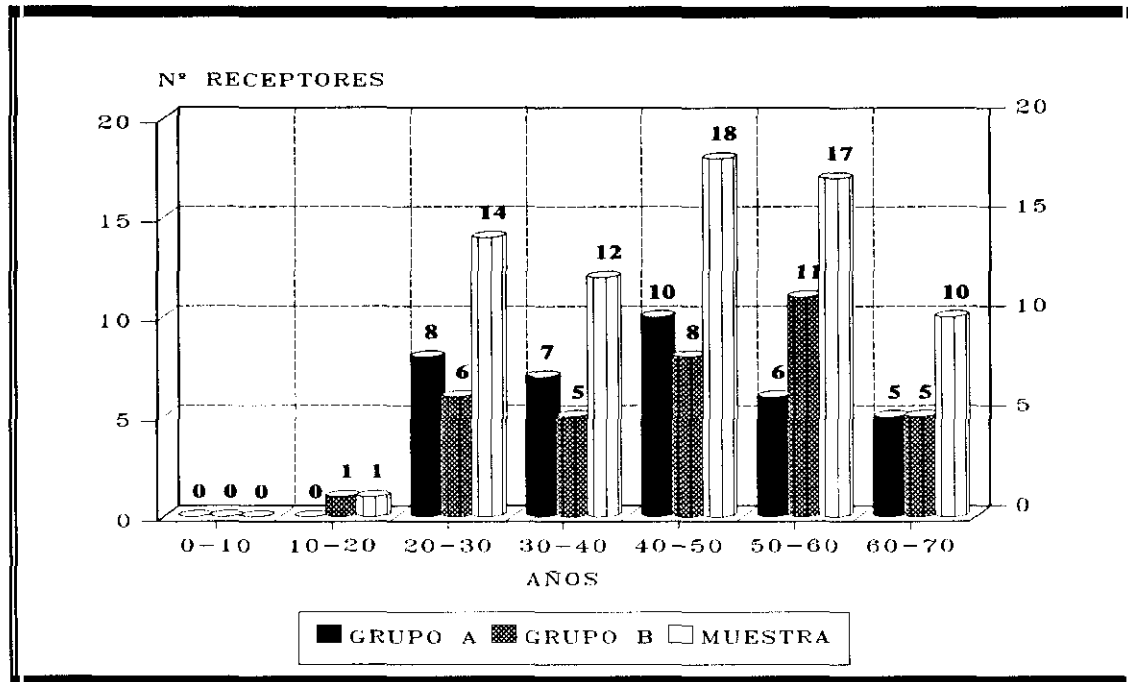


Fig 18. Distribución de la edad de los receptores. No hay diferencias estadísticamente significativas.

4.2.3. SEXO

Los resultados se muestran en la **TABLA VI**. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

TABLA VI. Características generales de los receptores de trasplante hepático.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
RETRASPLANTE	7 (19.44%)	4 (11.11%)	11 (15.28%)	N.S.
TRASPLANTE PARCIAL	3 (8.33%)	-	3 (4.17%)	N.S.
TROMBOSIS PORTAL				
Parcial	2 (5.55%)	-	2 (2.78%)	N.S.
Total	1 (2.78%)	2 (5.55%)	3 (4.17%)	N.S.

EDAD (años): Media Rango	42 ± 12.57 21-62	44.58 ± 12.9 16-63	43.32 ± 12.7 16-63	N.S.
PESO (Kg): Media Rango	66.5 ± 13.63 43-100	63.7 ± 9.45 47-82	65.15 ± 11.9 43-100	N.S.
SEXO: Hombre Mujer	27 (75%) 9 (25%)	20 (55.56%) 16 (44.44%)	47 (65.28%) 25 (34.72%)	N.S.
BYPASS	7 (19.44%)	10 (27.78%)	17 (23.61%)	N.S.
SOL. PRESERVACION Eurocollins Belzer	12 (33.33%) 24 (66.67%)	12 (33.33%) 24 (66.67%)	24 (33.33%) 48 (66.67%)	N.S.

4.2.4. CLASIFICACION DE CHILD-PUGH

Puede verse en la **TABLA VII** la clasificación de Child-Pugh de los receptores de trasplante hepático. No hay diferencias estadísticamente significativas en el análisis comparativo entre los grupos objeto del estudio.

TABLA VII. *Clasificación de Child-Pugh.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
GRUPO A	10 (27.78%)	2 (5.56%)	12 (16.67%)	N.S.
GRUPO B	10 (27.78%)	11 (30.55%)	22 (30.56%)	N.S.
GRUPO C	16 (44.44%)	23 (63.89%)	39 (54.17%)	N.S.

4.2.5. DATOS PREOPERATORIOS DE LABORATORIO

En la **TABLA VIII** se pueden observar los resultados de los análisis hematológicos, bioquímicos y de coagulación, de los receptores. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio, excepto en el valor absoluto de linfocitos y monocitos, previos a la realización del trasplante hepático.

TABLA VIII. Análisis de laboratorio de los receptores, el día del trasplante hepático. Se incluyen datos de carácter bioquímico y hematológico.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
LEUCOCITOS (cel/mm ³)	6189 ± 2977	5247 ± 2918	5767 ± 2974	N.S.
NEUTROFILOS (cel/mm ³)	3997 ± 2462	3411 ± 2279	3742 ± 2390	N.S.
% Fórmula	62.9 ± 12	66.3 ± 12	64.4 ± 12.1	N.S.
LINFOCITOS (cel/mm ³)	1426 ± 728	1031 ± 643	1255 ± 716	<0.01
% Fórmula	25.4 ± 10.4	23.1 ± 11.3	24.5 ± 10.8	N.S.
MONOCITOS (cel/mm ³)	434.3 ± 272.1	322.1 ± 239.8	385.6 ± 263.3	<0.05
% Fórmula	6.8 ± 2.9	6.2 ± 3.1	6.5 ± 2.9	N.S.
EOSINOFILOS (cel/mm ³)	128.5 ± 132.3	91.2 ± 79.1	112.3 ± 113.4	N.S.
% Fórmula	2.2 ± 1.9	2.1 ± 2	2.1 ± 1.9	N.S.
HEMOGLOBINA (gr/100ml)	11.7 ± 2.1	12.1 ± 1.9	11.8 ± 2	N.S.
HEMATOCRITO (%)	35.5 ± 6.3	35.6 ± 5.6	35.5 ± 5.9	N.S.
CREATININA (mg/100ml)	0.93 ± 0.4	1.02 ± 0.53	0.97 ± 0.46	N.S.
ALBUMINA (mg/100ml)	3.24 ± 0.59	3.41 ± 0.69	3.32 ± 0.65	N.S.
PROTEINAS T. (gr/100ml)	6.49 ± 0.82	6.51 ± 0.92	6.5 ± 0.86	N.S.
BILIRRUBINA T. (mg/100ml)	12.93 ± 17.26	11.33 ± 16.45	12.21 ± 16.84	N.S.
GOT (mU/ml)	248.8 ± 372.7	164.2 ± 207.6	211.3 ± 312.1	N.S.
GPT (mU/ml)	227.1 ± 362.6	202.8 ± 493.8	216.3 ± 423.8	N.S.
GGT (mU/ml)	174.2 ± 276.3	240.9 ± 513.8	203.1 ± 396.1	N.S.
FA (mU/ml)	282.1 ± 314	314 ± 329.9	296.2 ± 320	N.S.
LDH (mU/ml)	264.9 ± 232.7	243.7 ± 141.8	255.7 ± 197.8	N.S.
PLAQUETAS (x 1.000/mm ³)	119.6 ± 74.6	113 ± 83.1	116.7 ± 78.2	N.S.
ACT-PROTROMBINA (%)	55.3 ± 27	59.1 ± 22.1	57 ± 24.9	N.S.
T^o CEFALINA (s)	49.6 ± 36.6	40.8 ± 18.9	45.6 ± 30	N.S.
FIBRINOGENO (mg/100ml)	242.1 ± 118.4	259.8 ± 120.3	250.4 ± 119	N.S.

4.3. TECNICA DE TRASPLANTE

4.3.1. BYPASS VENOS-VENOSO

En la **TABLA VI** se muestran los resultados del análisis estadístico en cuanto a la utilización o no de bypass veno-venoso durante la implantación del injerto en el trasplante hepático de los dos grupos estudiados. No hubo diferencias estadísticamente significativas. La frecuencia en la utilización del bypass fue de 7 (19.44%) en el grupo A, 10 (27.78%) en el grupo B y 17 (23.61%) en la muestra completa.

4.3.2. TIEMPOS DE ISQUEMIA

Pueden verse los tiempos de isquemia caliente y fría en la **TABLA IX**. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En el grupo A hay un tiempo de isquemia caliente máximo de 300 minutos, debido a que en ese caso fue necesario realizar inicialmente la anastomosis arterial por problemas técnicos con la anastomosis portal (necesidad de rehacer esta anastomosis por mala perfusión hepática tras desclampar).

TABLA IX. *Tiempos de isquemia caliente y fría.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
Tº ISQU. FRIA (min)				
Media	267.6 ± 166.4	265.6 ± 105.8	266.59 ± 138	N.S.
Rango	77-1057	50-555	50-1057	
Tº ISQU. CALIENTE (min)				
Media	72.31 ± 41.6	64.75 ± 10.6	68.48 ± 30.2	N.S.
Rango	50-300	50-100	50-300	

4.3.3. SOLUCION DE PRESERVACION

Los resultados se muestran en la **TABLA VI**. No ha habido diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio.

4.3.4. PERFUSION DE HEMODERIVADOS EN EL RECEPTOR

Se pueden ver en la **TABLA X**. No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la cantidad de sangre, plasma, plaquetas y crioprecipitados perfundidos.

TABLA X. *Sangre y hemoderivados perfundidos en el receptor durante el acto quirúrgico del trasplante hepático.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
SANGRE (l)				
Media	6.07 ± 5.5	5.01 ± 3.78	5.53 ± 4.69	N.S.
Rango	3.37-26.95	0.87-21.75	0.87-26.95	
PLASMA (l)				
Media	4.76 ± 3.01	4.13 ± 2.55	4.44 ± 2.78	N.S.
Rango	0.55-13.47	0.7-9	0.55-13.47	
PLAQUETAS (l)				
Media	0.68 ± 0.67	0.73 ± 0.48	0.71 ± 0.57	N.S.
Rango	0-2.8	0-2	0-2.8	
CRIOPRECIPITADOS (l)				
Media	0.46 ± 0.39	0.53 ± 0.65	0.49 ± 0.54	N.S.
Rango	0-1.5	0-3	0-3	

4.3.5. TROMBOSIS PORTAL

En la **TABLA VI** se muestran los resultados obtenidos en los grupos de estudio y en la muestra analizada. No ha habido diferencias estadísticamente significativas.

4.3.6. LESIONES DE PRESERVACION

En la **TABLA XI** se pueden observar los grados de lesión anatomopatológica, estudiados en el momento de la finalización del TH (también conocida como biopsia de "Tiempo 0"), debidas a la preservación y/o manipulación (extracción, transporte, instalación) del hígado donante, anteriores a la finalización de la instalación del nuevo órgano en el receptor.

TABLA XI. Lesiones de preservación observadas en la biopsia de "Tiempo 0", realizada inmediatamente antes del cierre de la laparotomía en el TH.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
AUSENTE	7(19.44%)	5 (13.89%)	12 (16.67%)	N.S.
LEVE	19 (52.78%)	17 (47.22%)	36 (50%)	N.S.
MODERADA	8 (22.22%)	9 (25%)	17 (23.61%)	N.S.
SEVERA	2 (5.56%)	5 (13.89)	7 (9.72%)	N.S.

4.3.7. ESTEATOSIS DEL HIGADO DONANTE

En la **TABLA XII** se muestra el grado de esteatosis de los hígados donantes, detectados en la biopsia de "tiempo 0". No hubo diferencias significativas.

TABLA XII. Grado de esteatosis del hígado donante, en el momento de la extracción.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
AUSENTE	30 (83.33%)	30 (83.33%)	60 (83.33%)	N.S.
MENOS DEL 15%	6 (16.67%)	5 (13.89%)	11 (15.28%)	N.S.
MENOS DEL 30%	-	-	-	-
MAS DEL 30%	-	1 (2.78%)	1 (1.39%)	N.S.

4.4. COMPATIBILIDAD ABO Y Rh

En las **TABLAS XIII, XIV y XV** se pueden observar los grupos sanguíneos y los factores Rh , tanto de los donantes como de los receptores, así como la compatibilidad ABO y Rh de los dos grupos de estudio analizados. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

TABLA XIII. *Grupo sanguíneo y factor Rh del donante.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
GRUPO SANGUINEO				
Grupo O	11 (30.56%)	16 (44.44%)	27 (37.5%)	N.S.
Grupo A	19 (52.78%)	12 (33.33%)	31 (43.06%)	
Grupo B	6 (16.67%)	6 (16.67%)	12 (16.67%)	
Grupo AB	-	2 (5.56%)	2 (2.78%)	
FACTOR Rh				
Positivo	29 (80.56%)	32 (88.89%)	61 (84.72%)	N.S.
Negativo	7 (19.44%)	4 (11.11%)	11 (15.28%)	

TABLA XIV. *Grupo sanguíneo y factor Rh del receptor.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
GRUPO SANGUINEO				
Grupo O	11 (30.55%)	15 (41.67%)	26 (36.11%)	N.S.
Grupo A	18 (50%)	13 (36.11%)	31 (43.06%)	
Grupo B	5 (13.89%)	6 (16.67%)	11 (15.28%)	
Grupo AB	2 (5.56%)	2 (5.56%)	4 (5.56%)	
FACTOR Rh				
Positivo	31 (86.11%)	31 (86.11%)	62 (86.11%)	N.S.
Negativo	5 (13.89%)	5 (13.89%)	10 (13.89%)	

TABLA XV. *Compatibilidad ABO y Rh.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
GRUPO SANGUINEO				
Isogrupo	31 (86.11%)	35 (97.22%)	66 (91.67%)	N.S.
Compatible	3 (8.33%)	1 (2.78%)	4 (5.56%)	
Incompatible	2 (5.56%)	-	2 (2.78%)	
FACTOR Rh				
Idéntico	25 (69.44%)	29 (80.56%)	54 (75%)	N.S.
Donante +	5 (13.89%)	4 (11.11%)	9 (12.5%)	
Receptor +	6 (16.67%)	3 (8.33%)	9 (12.5%)	

4.5. INMUNOSUPRESION POSTOPERATORIA

En la **TABLA XVI** se muestra la inmunosupresión postoperatoria utilizada en los dos grupos de estudio. No hubo diferencias estadísticamente significativas, aunque el Grupo B tiene mayor número de pacientes con doble terapia (11.11%) que el A (2.78%).

TABLA XVI. *Inmunosupresión postoperatoria.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
EST + CyA + AZT	31 (86.11%)	26 (72.22%)	57 (79.17%)	N.S.
EST + CyA + ATG	4 (11.11%)	6 (16.67%)	10 (13.89%)	
EST + CyA	1 (2.78%)	4 (11.11%)	5 (6.94%)	

4.6. SUPERVIVENCIA

4.6.1. PACIENTE

La supervivencia del paciente, según el método de Kaplan-Meier, se muestra en la **Fig 19**.

La supervivencia a 1, 2, 3, y 4 años es, respectivamente: muestra, 79%, 72.9%, 67.7% y 67.7%; grupo A, 75.5%, 70.5%, 58.8% y 58.8%; grupo B, 82.5%, 75.1%, 75.1% y 75.1%. No hubo diferencias estadísticamente significativas según el análisis de Mantel-Haenszel (Logrank).

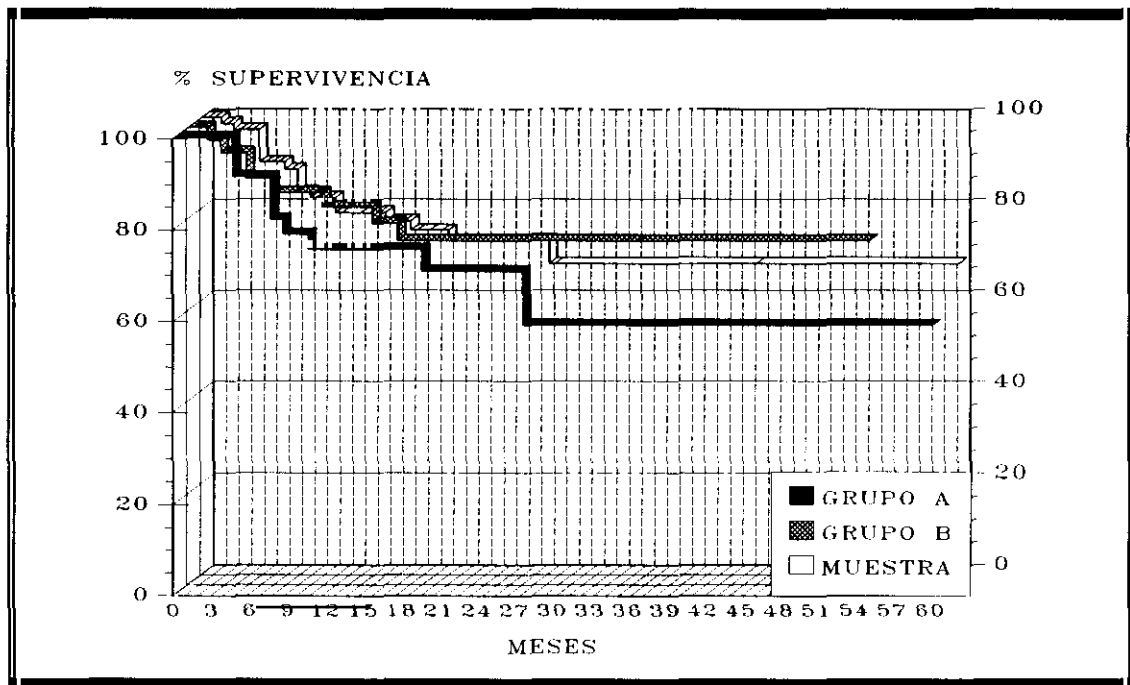


Fig 19. Supervivencia del paciente según el método de Kaplan-Meier. La comparación de Logrank entre los dos grupos no fue significativa.

4.6.2. INJERTO

La supervivencia del injerto según el método de Kaplan-Meier se muestra en la Fig 20. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas (método de Mantel-Haenszel). La supervivencia del injerto a 1, 2, 3 y 4 años es, respectivamente: muestra, 67.2%, 61.2%, 56.5% y 56.5%; grupo A, 57.9%, 57.9%, 46.3% y 46.3%; y grupo B, 76.5%, 64.7%, 64.7% y 64.7%.

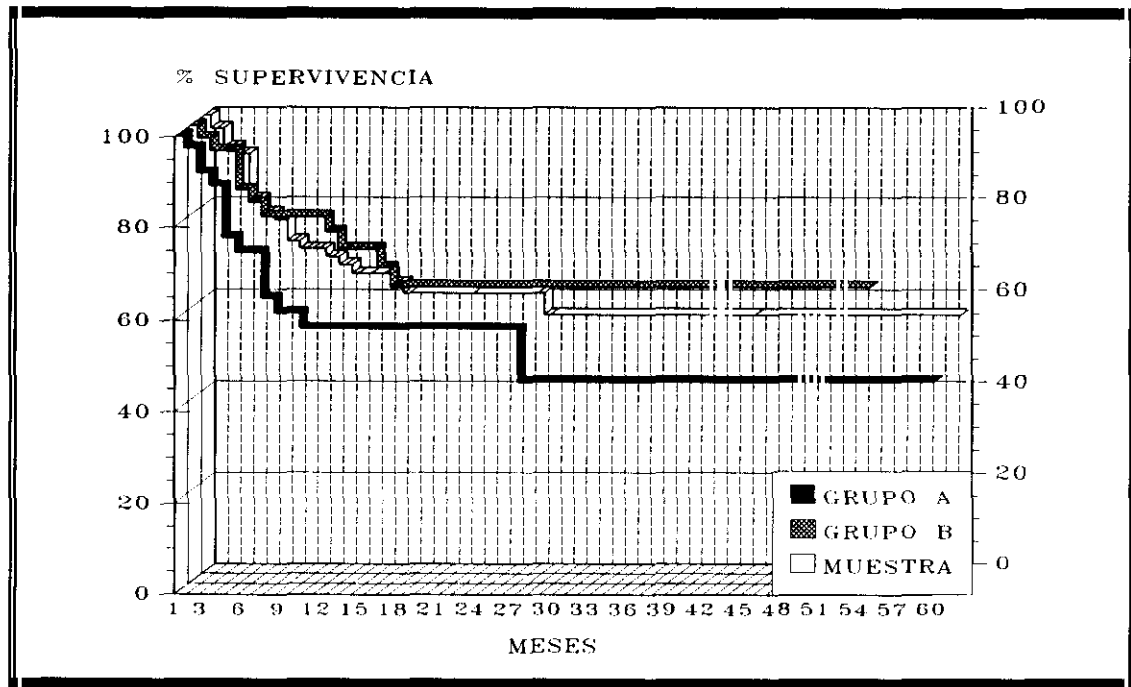


Fig 20. Tabla de supervivencia del injerto (Kaplan-Meier). Comparación de Logrank no significativa.

4.7. ANALISIS DEL EPISODIO DE RECHAZO AGUDO

4.7.1. DIAS POSTOPERATORIOS

En la TABLA XVII se muestran los resultados de ambos grupos de estudio en cuanto a los días postoperatorios en que tuvo lugar el episodio de rechazo agudo. No hubo diferencias significativas.

TABLA XVII. Días postoperatorios en que tiene lugar el episodio de RZA.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIAS POSTOPERATORIOS				
Media	98.25 ± 143.8	86.45 ± 134.28	93.02 ± 139.1	N.S.
Rango	6-621	5-567	5-621	

4.7.2. CARACTERISTICAS DE LOS RECHAZOS PREVIOS

Las características de los RZA, previos al episodio que es motivo de estudio, se expresan en la TABLA XVIII. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

TABLA XVIII. Características de los rechazos previos al episodio en estudio y de los días transcurridos desde el último RZA.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
Nº RZA PREVIOS				
Media	0.51 ± 0.75	0.3 ± 0.62	0.41 ± 0.7	N.S.
Rango	0-3	0-3	0-3	
Nº RZA PREVIOS CORT-RESISTENTES				
Media	0.2 ± 0.45	0.21 ± 0.59	0.21 ± 0.51	N.S.
Rango	0-2	0-3	0-3	
DIAS DESDE EL ULTIMO RZA				
Media	113.6 ± 136.3	97.1 ± 80.6	108.1 ± 119.5	N.S.
Rango	6-579	17-219	6-579	
DIAS DESDE EL ULT. RZA CORT-RESISTENTE				
Media	76.8 ± 77.5	80.3 ± 88.3	78.1 ± 78.7	N.S.
Rango	6-232	17-219	6-232	

4.7.3. INMUNOSUPRESION

4.7.3.1. PREVIA AL EPISODIO DE RZA

En la TABLA XIX se muestran los inmunosupresores utilizados antes del episodio de RZA, tanto las veces empleadas en todos, como las dosis totales utilizadas de corticoides. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

TABLA XIX. *Inmunosupresores utilizados (además de la inmunosupresión basal) antes del episodio de RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
ATG (N° Veces utilizado)				
Media	0.017 ± 0.13	0.043 ± 0.2	0.028 ± 0.16	N.S.
Rango	0-1	0-1	0-1	
OKT3 (N° Veces utilizado)				
Media	0.29 ± 0.59	0.15 ± 0.42	0.23 ± 0.52	N.S.
Rango	0-3	0-2	0-3	
CORTICOIDES				
N° bolos utilizados				
Media	2.66 ± 2.88	1.79 ± 2.37	2.27 ± 2.69	N.S.
Rango	0-12	0-11	0-12	
Gramos totales utiliz.				
Media	2.55 ± 2.82	1.79 ± 2.57	2.21 ± 2.73	N.S.
Rango	0-12	0-11	0-12	

4.7.3.2. BASAL EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE RzA

En la **TABLA XX** se muestra la inmunosupresión que estaba siendo utilizada en el momento del diagnóstico de rechazo agudo. El tratamiento inmunosupresor en cuanto a niveles de ciclosporina, dosis basal de azatioprina y de esteroides en ese momento se pueden ver en la **TABLA XXI**. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos análisis estadísticos.

TABLA XX. *Inmunosupresión basal utilizada en el momento del diagnóstico de RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
EST + CyA + AZT	40 (67.8%)	31 (65.96%)	71 (66.98%)	N.S.
EST + CyA + ATG	2 (3.39%)	3 (6.38%)	5 (4.72%)	
EST + CyA	17 (28.81%)	13 (27.66%)	30 (28.3%)	

TABLA XXI. Dosis diaria de EST y AZT y niveles de CyA en los días previos al diagnóstico de RZA.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
EST/DIA (mg)				
Media	33.94 ± 23.2	33.72 ± 20.9	33.85 ± 22.1	N.S.
Rango	10-100	10-100	10-100	
AZT/DIA (mg)				
Media	62.63 ± 47.6	60.21 ± 46.5	61.56 ± 46.9	N.S.
Rango	0-140	0-150	0-150	
NIVELES DE CyA				
Normales	28 (47.45%)	25 (53.19%)	53 (50%)	N.S.
Elevados	5 (8.47%)	8 (17.02%)	13 (12.26%)	
Bajos	14 (23.73%)	8 (17.02%)	22 (20.75%)	
Muy bajos	12 (20.34%)	6 (12.77%)	18 (16.98%)	

4.7.3.3. DEL EPISODIO DE RZA

En la **TABLA XXII** se muestran las dosis y días de administración de EST tras el diagnóstico de RZA, es decir las dosis utilizadas para el TTO del episodio. Hubo diferencias en cuanto a la dosis por bolo utilizada (956.8 mg en A y 905.4 en B) y en cuanto a la dosis total de corticoides empleada (2844.9 mg en A y 2655.3 en B), pero sin significación.

TABLA XXII. Características de la administración de corticoides como tratamiento del RZA.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DOSIS POR BOLO (mg)				
Media	956.8 ± 124.4	905.4 ± 150.4	934 ± 138.3	N.S.
Rango	500-1000	500-1000	500-1000	
Nº BOLOS				
Media	2.96 ± 0.26	2.91 ± 0.35	2.94 ± 0.3	N.S.
Rango	2-4	1-3	1-4	
TOTAL DOSIS (mg)				
Media	2844.9 ± 462.3	2655.3 ± 558.8	2761 ± 513.7	N.S.
Rango	1000-4000	500-3000	500-4000	
DESCENSO				
Rápido	43 (72.88%)	32 (68.09%)	75 (70.75%)	N.S.
Lento	16 (27.12%)	15 (31.91%)	31 (29.25%)	

4.7.4. CARACTERISTICAS CLINICAS

En la **TABLA XXIII** se muestran las características clínicas presentadas por los enfermos en el momento del diagnóstico de rechazo agudo. No hubo diferencias significativas.

TABLA XXIII. *Características clínicas de los receptores en el momento del episodio de RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
FIEBRE (°C)				
Ausente	39 (66.1%)	36 (76.6%)	75 (70.75%)	N.S.
Febrícula	6 (10.17%)	4 (8.51%)	10 (9.43%)	
Más 37°C	6 (10.17%)	3 (6.38%)	9 (8.49%)	
Más 38°C	8 (13.56%)	4 (8.51%)	12 (11.32%)	
ASTENIA	3 (5.08%)	3 (6.38%)	6 (5.66%)	N.S.
ANOREXIA	3 (5.08%)	3 (6.38%)	4 (3.77%)	N.S.
DOLOR				
Ausente	56 (94.92%)	41 (87.23%)	97 (91.5%)	N.S.
Abdominal	2 (3.39%)	5 (10.64%)	7 (6.6%)	
Generalizado	1 (1.69%)	1 (2.13%)	2 (1.89%)	

4.7.5. DATOS DE LABORATORIO

4.7.5.1. HEMATOLOGIA

4.7.5.1.1. LEUCOCITOS

En la **Fig. 21** se muestra la evolución de las cifras de leucocitos en sangre antes y después del tratamiento del RzA. En las **TABLAS XXIV-A, -B, -C, -D** y **XXV-A, -B** se muestran las diferencias entre los leucocitos en los distintos días de evolución.

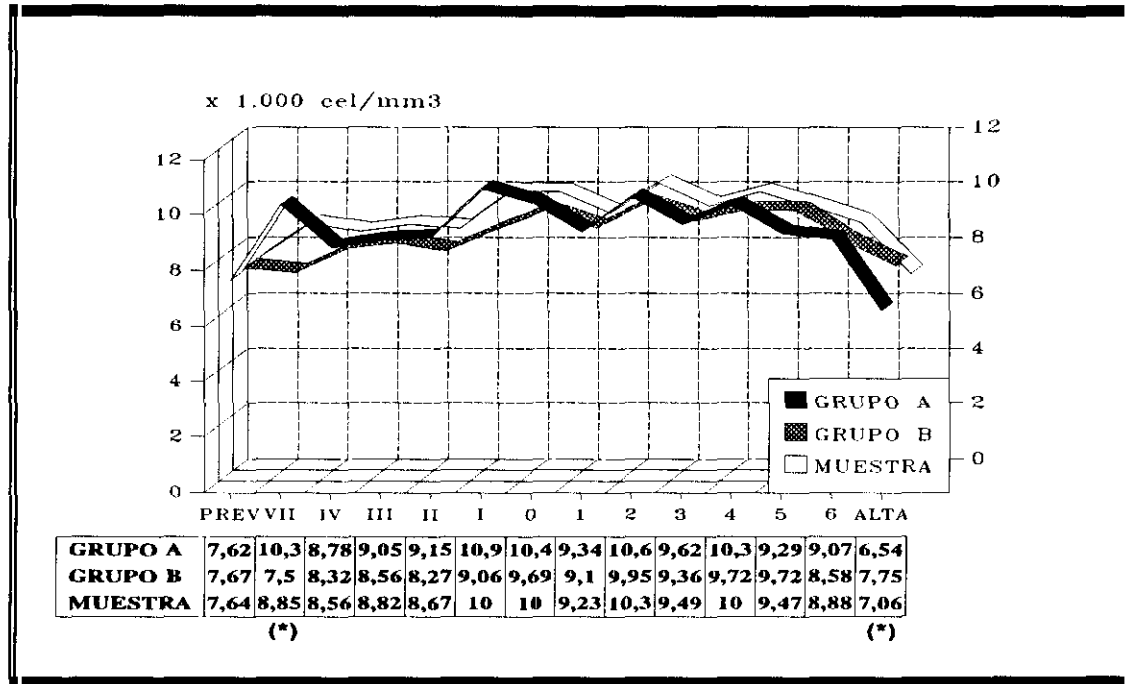


Fig. 21. Distribución de los leucocitos a lo largo del tiempo de estudio. (*) = $p < 0.05$

TABLA XXIV-A. Valores medios y diferencias porcentuales de leucocitos obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en cel/mm^3 y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-3182 ± 4788 161.3 ± 81.7	510 ± 3650 98.9 ± 49.8	-1095 ± 4529 126.1 ± 71.9	<0.01 <0.01
PREV-DIA IV porcentaje	-1095 ± 3037 125 ± 54.8	-500 ± 3506 112.5 ± 45.2	-789 ± 3255 118.6 ± 49.8	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-1633 ± 4366 133.9 ± 69.6	-354 ± 3818 108.4 ± 41.9	-897 ± 4044 119.2 ± 55.9	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-556 ± 4087 116.9 ± 59.7	-741 ± 3936 118.3 ± 60.2	-676 ± 3950 117.8 ± 59.4	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-2967 ± 8578 164.3 ± 165.1	-1741 ± 4245 133.3 ± 66.9	-2329 ± 6636 148.2 ± 123.7	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-1794 ± 5704 141.8 ± 104.9	-1484 ± 4759 134.5 ± 95.2	-1627 ± 5166 137.8 ± 98.9	N.S. N.S.

TABLA XXIV-B. *Continuación de la TABLA anterior.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	1694 ± 2647 90.9 ± 29.3	-394 ± 3550 120.8 ± 60.3	674 ± 3259 105.6 ± 48.9	<0.05 <0.05
DIA VII-DIA III porcentaje	1872 ± 2953 89.3 ± 32.8	-954 ± 3235 126.1 ± 51.3	418 ± 3375 108.2 ± 46.6	<0.05 <0.05
DIA VII-DIA II porcentaje	1693 ± 3201 90.4 ± 35.4	-2168 ± 3738 141.6 ± 58.6	-605 ± 3982 120.8 ± 56.1	<0.01 <0.01
DIA VII-DIA I porcentaje	-864 ± 7918 115.4 ± 62.2	-3047 ± 3431 162.3 ± 75.8	-2089 ± 5859 141.7 ± 73.2	N.S. <0.05
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-1670 ± 5577 120.4 ± 56.8	-3705 ± 5112 187.1 ± 135.1	-2762 ± 5364 156.2 ± 110.3	N.S. <0.05

TABLA XXIV-C. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	252 ± 1907 98.8 ± 24.6	-540 ± 2007 108.7 ± 33.2	-117 ± 1962 103.5 ± 28.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	91 ± 2928 102.4 ± 33.5	-1110 ± 2999 115.9 ± 40.9	-629 ± 2987 110.5 ± 38.2	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-2675 ± 7662 125.7 ± 74.8	-2297 ± 4467 134.9 ± 63.8	-2497 ± 6273 130 ± 69	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-2472 ± 5410 124.3 ± 51.2	-2181 ± 5857 131.2 ± 68.5	-2335 ± 5540 127 ± 38.1	N.S. N.S.

TABLA XXIV-D. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-1448 ± 2234 118.7 ± 26.6	-344 ± 2166 108.9 ± 32.9	-798 ± 2230 112.9 ± 30.5	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-3086 ± 7353 126 ± 58.8	-1867 ± 3692 133.8 ± 61.4	-2443 ± 5666 130.1 ± 59.4	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-2824 ± 5275 130.9 ± 57.8	-1801 ± 5196 144.4 ± 113.1	-2259 ± 5186 138.3 ± 91.7	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	-2081 ± 7784 123.5 ± 83.1	-790 ± 2470 112.2 ± 28.4	-1339 ± 5375 117 ± 57.8	N.S. N.S.

DIA II-DIA 0	-1897 ± 5708	-1005 ± 3933	-1351 ± 4665	N.S.
porcentaje	122.2 ± 60.7	119.7 ± 43.3	120.7 ± 50.2	N.S.
DIA I-DIA 0	318 ± 5820	-607 ± 2653	-144 ± 4499	N.S.
porcentaje	101.9 ± 27.3	108.3 ± 26.5	105.1 ± 26.7	N.S.

TABLA XXV-A. Valores medios y diferencias porcentuales de leucocitos obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en cel/mm³ y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado a la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1	-8 ± 3366	310 ± 3766	155 ± 3552	N.S.
porcentaje	103 ± 32.4	107.4 ± 38.3	105.3 ± 35.4	N.S.
DIA 0-DIA 2	1539 ± 4566	1208 ± 3813	1376 ± 4180	N.S.
porcentaje	130.4 ± 50.8	119.9 ± 43.4	125.2 ± 47.2	N.S.
DIA 0-DIA 3	-163 ± 5281	427 ± 4213	137 ± 4734	N.S.
porcentaje	104.9 ± 43.9	109.9 ± 45.7	107.5 ± 44.5	N.S.
DIA 0-DIA 4	1132 ± 5271	499 ± 5404	833 ± 5294.4	N.S.
porcentaje	113.8 ± 45.6	104.4 ± 44.1	109.4 ± 44.7	N.S.

TABLA XXV-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2	1737 ± 3486	970 ± 2951	1392 ± 3256	N.S.
porcentaje	130.7 ± 40.8	119.6 ± 40.5	125.7 ± 40.8	N.S.
DIA 1-DIA 3	60 ± 3056	58 ± 2510	-59 ± 2786	N.S.
porcentaje	106 ± 32.7	101.6 ± 31.8	103.9 ± 32.1	N.S.
DIA 1-DIA 4	836 ± 3632	325 ± 3491	600 ± 3549	N.S.
porcentaje	116.8 ± 46.6	104.2 ± 33.4	110.9 ± 41.2	N.S.
DIA 2-DIA 3	-1424 ± 2996	-377 ± 3014	-933 ± 3027	N.S.
porcentaje	87.2 ± 21.6	98.4 ± 38.2	92.4 ± 30.8	N.S.
DIA 2-DIA 4	-697 ± 3967	-742 ± 4386	-716 ± 4117	N.S.
porcentaje	92.8 ± 28.1	90.7 ± 35.2	91.9 ± 31.1	N.S.
DIA 3-DIA 4	747 ± 2888	-40 ± 3028	418 ± 2949	N.S.
porcentaje	106.7 ± 22.7	99.2 ± 26.1	103.2 ± 24.5	N.S.

4.7.5.1.2. NEUTROFILOS

En las Fig. 22 y 23 se muestra la evolución de las cifras de neutrófilos, tanto en valor absoluto como en el porcentaje dentro de la fórmula leucocitaria. En las TABLAS XXVI-A, -B, -C, -D, XXVII-A, -B, XXVIII-A, -B, -C, -D, XXIX-A, -B se muestran las diferencias entre los neutrófilos (valor absoluto y porcentual) entre los distintos días de evolución.

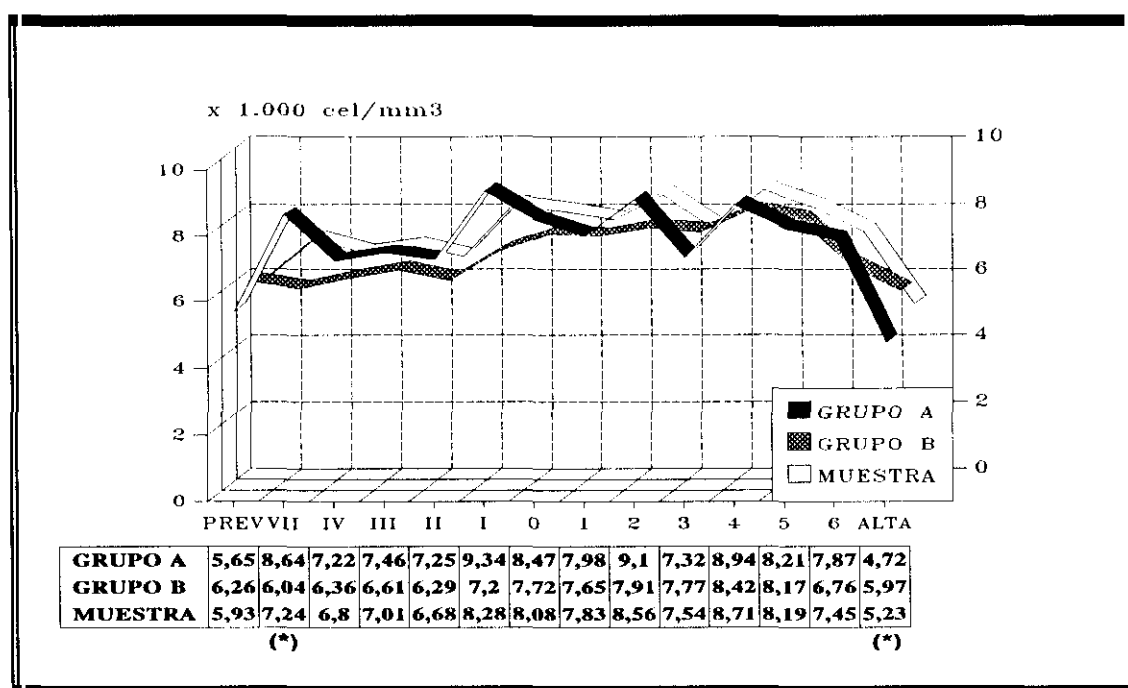


Fig. 22. Evolución del valor absoluto de los neutrófilos. (*) = $p < 0.05$.

TABLA XXVI-A. Valores medios y diferencias porcentuales de neutrófilos obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en cel/mm³ y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII	-2877 ± 5155	839 ± 3540	-802 ± 4662	<0.05
porcentaje	201.8 ± 174.3	97.3 ± 59.9	143.5 ± 133.2	<0.05

PREV-DIA IV porcentaje	-929 ± 3224 136.1 ± 80.6	316 ± 3097 99.6 ± 42.1	-270 ± 3127 116.8 ± 64.8	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-1284 ± 4800 172.9 ± 166.7	556 ± 3655 99.5 ± 45.4	-241 ± 4215 131.4 ± 118.3	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	289 ± 3781 102.5 ± 55.5	192 ± 1195 110.5 ± 61.4	154 ± 3577 108.2 ± 59.2	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-2855 ± 8929 189.2 ± 225.3	-1034 ± 3600 131.9 ± 70.5	-1858 ± 6542 157.8 ± 160.6	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-1423 ± 4860 155.8 ± 156.9	-589 ± 4404 128.3 ± 100.6	-971 ± 4587 140.9 ± 128.7	N.S. N.S.

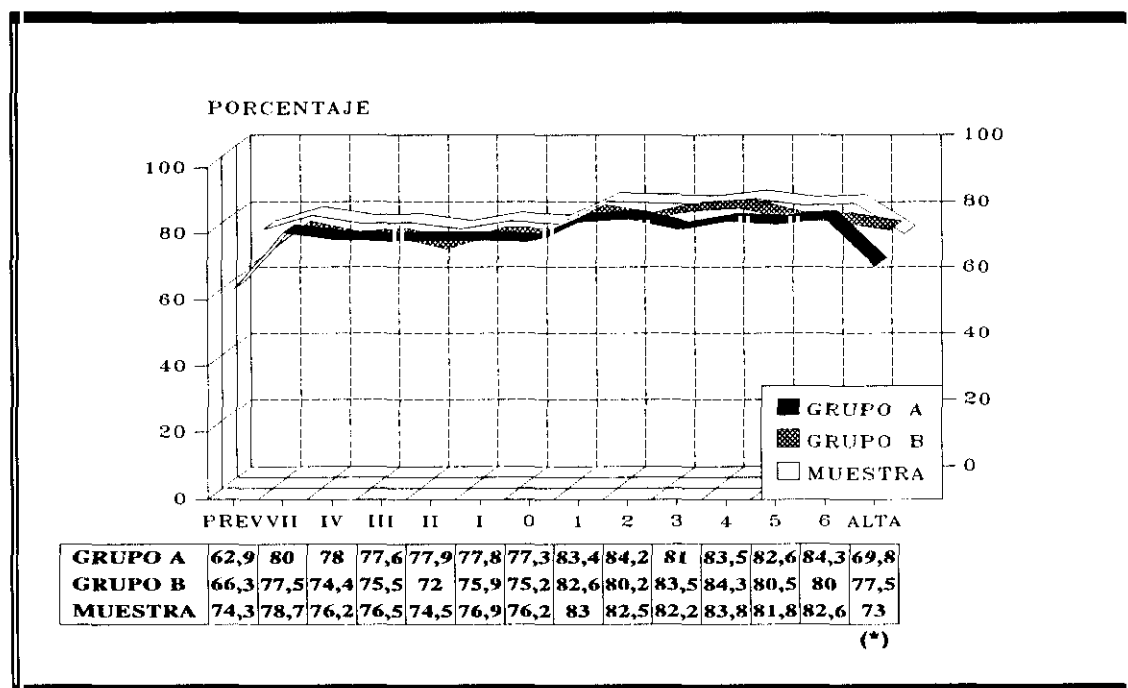


Fig. 23. Evolución del % de neutrófilos en la fórmula leucocitaria. (*)= $p < 0.05$.

TABLA XXVI-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	1808 ± 2649 86.3 ± 26.9	93 ± 3127 111.7 ± 53.1	951 ± 2988 98.9 ± 43.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	2109 ± 2579 81.7 ± 25.6	-179 ± 2790 113.6 ± 46.5	854 ± 2894 99.2 ± 41.2	<0.05 <0.05

DIA VII-DIA II porcentaje	1879 ± 3289 87.7 ± 40.2	-1334 ± 3357 127.7 ± 50.7	-65 ± 3651 111.9 ± 50.3	<0.01 <0.05
DIA VII-DIA I porcentaje	-1030 ± 8953 117.6 ± 75.8	-2024 ± 2666 148.9 ± 65.5	-1655 ± 5737 137.2 ± 70.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-2155 ± 5063 131.1 ± 53.7	-2495 ± 4729 175.2 ± 146.3	-2359 ± 4794 157.5 ± 119.1	N.S. N.S.

TABLA XXVI-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	448 ± 1720 93.7 ± 20.3	-337 ± 1974 107.3 ± 28.1	68 ± 1857 100.3 ± 24.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-30 ± 2750 105.3 ± 34.9	-621 ± 2249 110.3 ± 36	-399 ± 2422 108.4 ± 35.2	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-2918 ± 8031 133.5 ± 89.8	-1682 ± 3885 134.3 ± 69.8	-2300 ± 6238 133.9 ± 79.2	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-2612 ± 5439 131.1 ± 63.2	-1254 ± 5007 128.3 ± 83.3	-1909 ± 5172 124.1 ± 65.1	N.S. N.S.

TABLA XXVI-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-1357 ± 2370 122.6 ± 34.3	-163 ± 1915 104.2 ± 24.9	-641 ± 2153 111.5 ± 29.9	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-3586 ± 7136 135.7 ± 60.5	-1548 ± 3015 135.5 ± 64.8	-2474 ± 5307 135.6 ± 61.9	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-2669 ± 5175 135.6 ± 65.3	-1593 ± 4726 151.3 ± 139.9	-2036 ± 4868 144.8 ± 114.1	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	-1973 ± 8279 122.9 ± 97.4	-515 ± 2017 110.8 ± 31.7	-1084 ± 5353 115.6 ± 64.8	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	-2030 ± 6380 134.2 ± 76.8	-447 ± 3611 115 ± 38.5	-961 ± 4667 121.2 ± 53.7	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	911 ± 6091 97.7 ± 30.7	-567 ± 2748 111.5 ± 36.1	101 ± 4571 105.3 ± 34.1	N.S. N.S.

TABLA XXVII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de neutrófilos obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en cel/mm³ y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	371 ± 3341 117.3 ± 47.7	801 ± 3243 121.6 ± 46.4	602 ± 3263 119.6 ± 46.6	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	1837 ± 4838 156.5 ± 84.9	1666 ± 3464 140.9 ± 71.4	1756 ± 4131 148.3 ± 77.6	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-894 ± 5514 111 ± 56.2	1137 ± 4125 132.1 ± 75.2	298 ± 4798 123.4 ± 68.1	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	988 ± 4521 128.8 ± 70.7	1611 ± 4664 124.4 ± 60.4	1300 ± 4553 126.6 ± 65	N.S. N.S.

TABLA XXVII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	1713 ± 3075 134.3 ± 42.1	710 ± 2588 118 ± 43.6	1262 ± 2887 126.9 ± 43.1	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-491 ± 2570 103.6 ± 34.1	34 ± 2535 103.1 ± 35.2	-228 ± 2545 103.3 ± 34.3	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	1012 ± 3505 120.5 ± 51.1	793 ± 2811 109 ± 36.3	916 ± 3194 115.5 ± 45.2	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-1989 ± 2533 83.3 ± 19.8	-226 ± 2086 100.9 ± 35.6	-1091 ± 2461 92.2 ± 30	<0.01 <0.05
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-452 ± 3663 92.8 ± 30.7	-298 ± 3196 92.3 ± 32.2	-386 ± 3441 92.6 ± 31.1	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	1323 ± 3566 115.6 ± 32.9	219 ± 2311 100.3 ± 26.5	782 ± 3039 108.1 ± 30.6	N.S. N.S.

TABLA XXVIII-A. Valores medios y diferencias porcentuales del % de neutrófilos en la fórmula leucocitaria obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en porcentaje y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-4.6 ± 16.95 112.9 ± 41.3	4.88 ± 7.98 94.4 ± 9.8	0.69 ± 13.44 102.5 ± 29.5	<0.05 N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	1.5 ± 11.79 100.7 ± 22.4	7.29 ± 8.55 91.5 ± 9.9	4.57 ± 10.47 95.8 ± 17.3	N.S. N.S.

PREV-DIA III porcentaje	-3.3 ± 20.71 115.4 ± 50.2	9.21 ± 11.35 89.7 ± 13.2	3.79 ± 16.98 100.9 ± 36.1	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	1.76 ± 7.78 98.1 ± 9.9	6.65 ± 11.64 93.47 ± 18	5.21 ± 10.79 94.8 ± 16.1	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-2.74 ± 14.73 107.9 ± 27.9	6.29 ± 14.35 95.4 ± 25.4	2.09 ± 15.06 101.3 ± 27	<0.05 N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-3.33 ± 14.69 109.4 ± 34.1	7.27 ± 15 93.9 ± 21.3	2.29 ± 15.65 101.2 ± 28.8	<0.05 N.S.

TABLA XXVIII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	2.19 ± 5.69 97.9 ± 7.3	2.97 ± 5.71 96.2 ± 7.4	2.58 ± 5.64 97.1 ± 7.3	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	1.34 ± 7.67 99.7 ± 11.2	4.89 ± 6.7 93.9 ± 8.4	3.34 ± 7.24 96.5 ± 10	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	2.87 ± 7.94 97.1 ± 9.7	3.8 ± 7.56 95.3 ± 9.7	3.44 ± 7.62 96.1 ± 9.6	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	4.33 ± 7.52 94.9 ± 8.92	3.13 ± 8.33 96.4 ± 9.7	3.57 ± 7.95 95.8 ± 9.3	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	0.39 ± 10.36 100.6 ± 13.6	5.46 ± 12.49 93.9 ± 14.5	3.44 ± 11.79 96.5 ± 14.3	N.S. N.S.

TABLA XXVIII-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	0.32 ± 5.52 100.2 ± 7.8	0.4 ± 7.96 100 ± 10.5	0.36 ± 6.66 100.1 ± 8.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	0.47 ± 5.08 99.8 ± 6.8	0.44 ± 6.57 99.6 ± 9.6	0.45 ± 5.94 99.7 ± 8.5	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	0.26 ± 5.95 99.9 ± 7.7	-0.64 ± 8.88 101.6 ± 11.6	-0.17 ± 7.41 100.7 ± 9.7	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	0.94 ± 7.43 99.1 ± 9.1	0.25 ± 10.5 100.4 ± 13.8	0.57 ± 8.99 99.8 ± 11.6	N.S. N.S.

TABLA XXVIII-D. Continuation de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-0.44 ± 5 100.8 ± 6.7	0.1 ± 6.91 100.1 ± 9.5	-0.12 ± 6.12 100.4 ± 8.4	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-0.36 ± 5.18 100.6 ± 7.3	-0.25 ± 8.5 100.6 ± 10.7	-0.3 ± 7.08 100.6 ± 9.2	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-2.1 ± 8.69 103.2 ± 12.1	-0.29 ± 9.24 100.7 ± 11.9	-1 ± 8.93 101.7 ± 11.8	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	-0.69 ± 4.11 101 ± 5.3	0.31 ± 8.11 100.1 ± 10.9	-0.09 ± 6.73 100.4 ± 9	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	-0.47 ± 7.99 101.2 ± 10.1	1.02 ± 9.62 99.3 ± 11.9	0.51 ± 9.02 99.9 ± 11.2	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	1.23 ± 5.15 98.8 ± 6.2	0.16 ± 9.77 100.5 ± 13.9	0.65 ± 7.89 99.7 ± 10.9	N.S. N.S.

TABLA XXIX-A. Valores medios y diferencias porcentuales del % de neutrófilos en la fórmula leucocitaria obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	6.3 ± 11.85 110 ± 17.1	9.78 ± 11.24 115.4 ± 19	8.17 ± 11.54 112.9 ± 18.2	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	9.02 ± 10.71 113.7 ± 16.5	7.69 ± 11.98 111.7 ± 19.8	8.34 ± 11.28 112.6 ± 18.1	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	4.98 ± 12.29 108.1 ± 16.9	10.91 ± 12.05 117.2 ± 20.9	8.38 ± 12.38 113.4 ± 19.6	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	6.8 ± 16.04 111.4 ± 22.2	10.42 ± 11.39 115.9 ± 19.4	8.57 ± 13.94 113.6 ± 20.7	N.S. N.S.

TABLA XXIX-B. Continuation de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	1.69 ± 5.43 102.3 ± 6.7	-2.65 ± 13.49 97.6 ± 15.3	-0.27 ± 10.06 100.2 ± 11.5	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-0.76 ± 6.51 99.2 ± 8.3	-0.02 ± 7.68 100.6 ± 9.2	-0.38 ± 7.08 99.9 ± 8.7	N.S. N.S.

DIA 1-DIA 4 porcentaje	0.67 ± 6.32 100.8 ± 8.8	-0.75 ± 6.79 99.3 ± 8.2	0.06 ± 6.51 100.1 ± 8.5	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-3.06 ± 8.66 96.5 ± 10.2	3.87 ± 13.01 109 ± 34.9	0.47 ± 11.53 102.8 ± 26.4	<0.05 N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-1.2 ± 7.34 98.3 ± 9.8	2.24 ± 13.56 107 ± 35.4	0.26 ± 10.47 101.9 ± 24.4	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	3.39 ± 7.15 105.2 ± 11.4	-1.12 ± 4.51 98.7 ± 5.3	1.22 ± 6.39 102 ± 9.5	<0.01 <0.05

4.7.5.1.3. LINFOCITOS

En las Fig. 24 y 25 se muestra la evolución de las cifras de linfocitos, tanto en valor absoluto como en el porcentaje dentro de la fórmula leucocitaria. En las TABLAS XXX-A, -B, -C, -D, XXXI-A, -B, XXXII-A, -B, -C, -D, XXXIII-A, -B se muestran las diferencias entre los linfocitos, en valor absoluto y porcentual, entre los distintos días de evolución antes y después del inicio del tratamiento con bolos de EST.

TABLA XXX-A. Valores medios y diferencias porcentuales de linfocitos obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en cell/mm^3 y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-86 ± 869 139.5 ± 111.4	-261 ± 609 142.4 ± 104.9	-184 ± 731 141.1 ± 106.5	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-96 ± 394 146.5 ± 128	-468 ± 629 182.9 ± 160.3	-293 ± 557 165.8 ± 145	<0.05 N.S.
PREV-DIA III porcentaje	81 ± 709 156.9 ± 170	-536 ± 851 231.5 ± 211.5	-268 ± 939 199.2 ± 195.1	<0.05 N.S.
PREV-DIA II porcentaje	32 ± 354 96.1 ± 44.3	-512 ± 941 194.1 ± 184.7	-351 ± 846 165.1 ± 162.4	<0.01 <0.01
PREV-DIA I porcentaje	-58 ± 739 186.7 ± 199.4	-668 ± 1046 323.8 ± 508.1	-392 ± 960 261.8 ± 400.9	<0.05 N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	115 ± 821 158.1 ± 165.3	-713 ± 1022 332.7 ± 409.3	-333 ± 1016 252.6 ± 330.2	<0.01 N.S.

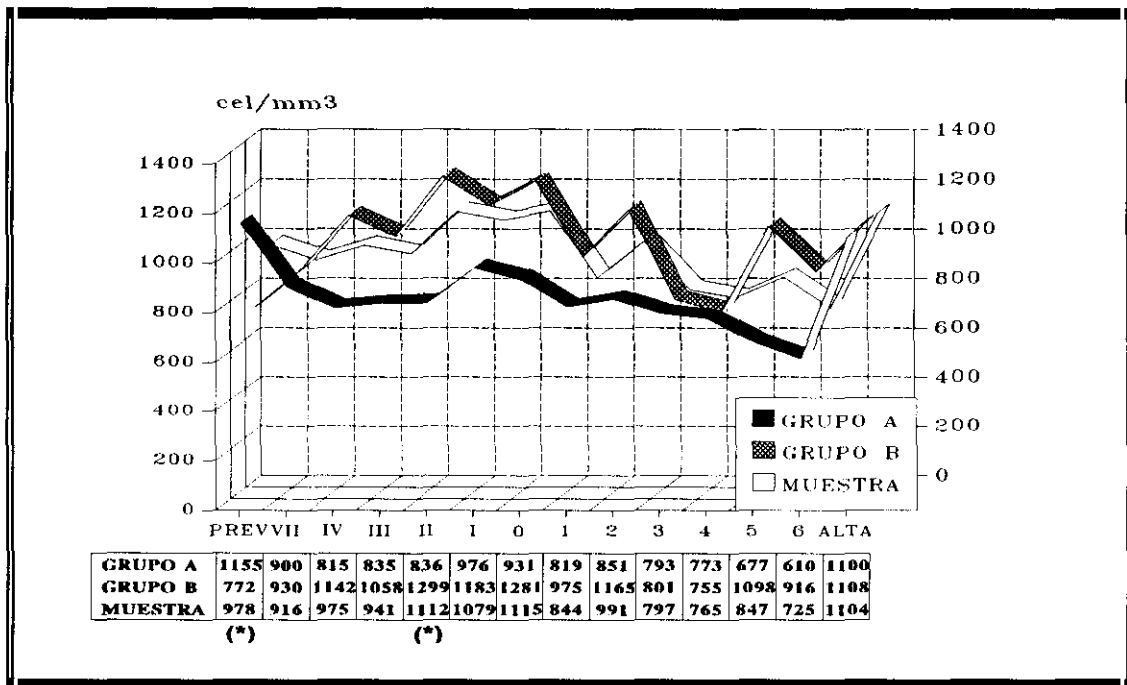


Fig. 24. Evolución del valor absoluto de linfocitos. (*) = $p < 0.05$.

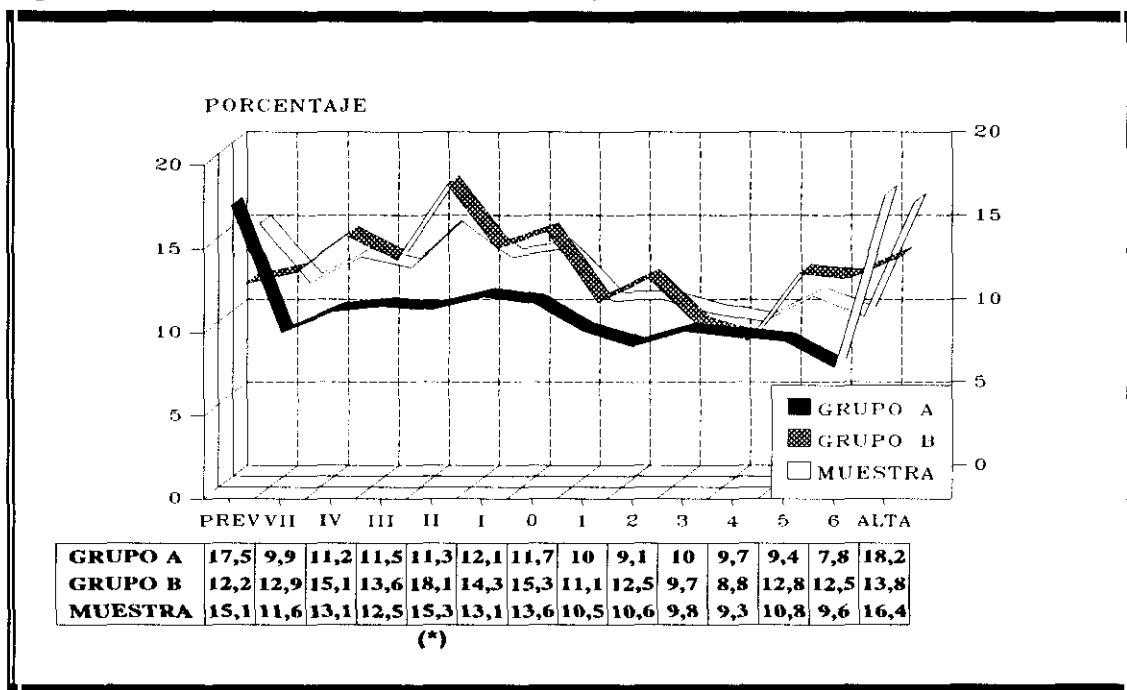


Fig. 25. Evolución del % de linfocitos en la fórmula leucocitaria. (*) = $p < 0.05$.

TABLA XXX-B. *Continuación de la TABLA anterior.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	167 ± 692 115.9 ± 73.1	-262 ± 649 143 ± 74.7	-47 ± 697 129.5 ± 74.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	334 ± 812 100.9 ± 57.5	-314 ± 799 165.8 ± 119.4	-21 ± 857 136.5 ± 100.6	<0.05 N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	80 ± 452 112.6 ± 61.7	-421 ± 731 182.1 ± 118.2	-223 ± 676 154.7 ± 104.5	<0.05 <0.05
DIA VII-DIA I porcentaje	-147 ± 606 153.7 ± 86.1	-485 ± 1197 389.1 ± 859.4	-360 ± 1020 301.7 ± 687.1	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-60 ± 737 148.1 ± 86.3	-586 ± 1193 456.2 ± 842.8	-376 ± 1055 332.6 ± 666.5	N.S. N.S.

TABLA XXX-C. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	39 ± 175 98.3 ± 24.5	-127 ± 830 163.8 ± 157.5	-40 ± 585 129.9 ± 113.7	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-100 ± 198 123.3 ± 37.8	-6 ± 654 163.6 ± 252.4	-41 ± 527 148.5 ± 199.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-117 ± 335 124.7 ± 49.2	-336 ± 1213 1923.8 ± 7246.3	-227 ± 882 1024.3 ± 5122.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-168 ± 626 154.6 ± 112.3	-224 ± 1044 1232.1 ± 6523.2	-197 ± 853 540 ± 721.2	N.S. N.S.

TABLA XXX-D. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-85 ± 191 121.4 ± 44.4	-117 ± 645 128.7 ± 66.9	-103 ± 500 125.6 ± 57.7	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-124 ± 294 126.7 ± 51.2	-390 ± 1138 389.4 ± 1110	-265 ± 851 265.7 ± 808.4	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-138 ± 400 134.5 ± 90.8	-244 ± 854 290.7 ± 738.7	-200 ± 696 226.4 ± 568.7	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	2 ± 380 107.9 ± 40.1	-63 ± 1093 189 ± 459.5	-38 ± 885 158.1 ± 361.8	N.S. N.S.

DIA II-DIA 0 porcentaje	-124 ± 477 136.8 ± 79	-94 ± 1117 195.5 ± 344.3	-103 ± 954 176.8 ± 287.4	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	-86 ± 415 129.7 ± 100.7	9 ± 799 120.4 ± 108.6	-33 ± 653 124.5 ± 104	N.S. N.S.

TABLA XXXI-A. Valores medios y diferencias porcentuales de linfocitos obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en cel/mm³ y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-58 ± 500 84.8 ± 32.2	-287 ± 966 129.6 ± 224.4	-181 ± 787 109.4 ± 167.7	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-126 ± 473 88.4 ± 43.3	-56 ± 712 130.7 ± 196.2	-89 ± 606 111.2 ± 147.3	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-81 ± 822 84.2 ± 48.8	-420 ± 965 114.1 ± 185.2	-283 ± 856 102 ± 145.9	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-143 ± 632 93.5 ± 74.8	-456 ± 997 116.9 ± 218.3	-299 ± 840 105.5 ± 163.2	N.S. N.S.

TABLA XXXI-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	63 ± 557 119.2 ± 75.3	313 ± 1128 33616.2 ± 18183.4	172 ± 855 1616.1 ± 12097	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-11 ± 405 100.8 ± 41.1	-83 ± 508 141.1 ± 224.7	-46 ± 456 120.9 ± 161.4	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	-100 ± 376 104.6 ± 46.2	-18 ± 510 161.9 ± 295.9	-65 ± 436 129.2 ± 196.6	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-69 ± 698 110 ± 116.4	-361 ± 1038 89.8 ± 34.1	-215 ± 889 99.9 ± 85.6	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-24 ± 442 116.7 ± 108.4	-402 ± 1075 81.9 ± 28.3	-184 ± 790 102 ± 85.5	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-68 ± 612 110.2 ± 50	-26 ± 228 96.9 ± 28.1	-47 ± 461 103.7 ± 40.9	N.S. N.S.

TABLA XXXII-A. Valores medios y diferencias porcentuales del % de linfocitos en la fórmula leucocitaria obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	4.79 ± 13.62 98.1 ± 72	-3.32 ± 6.47 156.8 ± 99.4	0.26 ± 10.91 130.9 ± 92.2	<0.05 <0.05
PREV-DIA IV porcentaje	0.46 ± 7.61 118.4 ± 71.7	-4.95 ± 6.53 179.2 ± 135.3	-2.41 ± 7.47 150.6 ± 112.8	<0.05 N.S.
PREV-DIA III porcentaje	4.55 ± 16.17 154.1 ± 158.2	-4.98 ± 8.15 213.4 ± 181.9	-0.85 ± 12.96 187.7 ± 171.8	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	0.34 ± 4.68 102.3 ± 41.8	-4.73 ± 8.97 188.5 ± 151.1	-3.23 ± 8.23 163 ± 134.1	<0.05 <0.01
PREV-DIA I porcentaje	0.86 ± 10.85 151.8 ± 145.9	-4.45 ± 8.73 215.3 ± 198.4	-1.97 ± 10.02 185.8 ± 176.8	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	2.76 ± 13.51 126.5 ± 107.1	-5.62 ± 10.49 267.2 ± 240.4	-1.68 ± 12.6 201.1 ± 200.9	<0.05 <0.05

TABLA XXXII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-0.93 ± 4.74 128.6 ± 64.5	-2.3 ± 4.16 127.4 ± 57.4	-1.62 ± 4.45 128 ± 60.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	1.55 ± 6.31 123.7 ± 66.1	-2.22 ± 6.36 141.2 ± 87.8	-0.57 ± 6.52 133.5 ± 78.34	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-0.82 ± 4.01 133.6 ± 58.3	-2.58 ± 5.51 136.4 ± 59.1	-1.89 ± 4.99 135.3 ± 58	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-2.46 ± 5.57 145.1 ± 85.4	-1.31 ± 8.43 256.9 ± 640.2	-1.74 ± 7.43 215.4 ± 508.6	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	1.07 ± 7.72 114.9 ± 66.3	-3.09 ± 9.95 292.9 ± 567.2	-1.42 ± 9.24 221.7 ± 445.8	N.S. N.S.

TABLA XXXII-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	0.15 ± 2.69 105.6 ± 24.2	-0.35 ± 6.77 161.1 ± 178.9	-0.09 ± 5 132.4 ± 126.3	N.S. N.S.

DIA IV-DIA II porcentaje	-0.83 ± 1.86 122.3 ± 40.1	0.38 ± 5.15 140.7 ± 205.1	-0.07 ± 4.23 133.6 ± 162.6	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-0.61 ± 3.04 107.4 ± 44.2	-0.38 ± 8.4 963.9 ± 3476.8	-0.49 ± 6.22 535.6 ± 2457.5	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-0.65 ± 4.18 128.8 ± 79.6	-1.12 ± 7.79 794.1 ± 2686	-0.89 ± 6.21 472.8 ± 1929.9	N.S. N.S.

TABLA XXXII-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-0.28 ± 3.34 105.8 ± 37.5	-1.04 ± 6.61 123.4 ± 77.2	-0.73 ± 5.46 116.2 ± 63.9	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-0.5 ± 2.85 106.9 ± 43.1	0 ± 9.97 205.1 ± 474.9	-0.22 ± 7.5 160.2 ± 350.3	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	0.38 ± 4.64 108.4 ± 72	0 ± 9.38 175.2 ± 338.4	0.15 ± 7.74 148.5 ± 265.4	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	-0.11 ± 3.55 104.1 ± 40.4	1.02 ± 8.87 145.3 ± 259.9	0.59 ± 7.27 129.6 ± 205.4	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	1.21 ± 6.16 115.3 ± 70.8	0 ± 9.69 176.6 ± 290.3	0.38 ± 8.66 157.2 ± 243.4	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	-0.94 ± 3.05 134.5 ± 84.1	0.08 ± 8.55 121.2 ± 129.6	-0.36 ± 6.55 127.1 ± 110.8	N.S. N.S.

TABLA XXXIII-A. Valores medios y diferencias porcentuales del % de linfocitos en la fórmula leucocitaria obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-1.88 ± 8.68 85.77 ± 37.35	-4.61 ± 9.9 149.1 ± 329.5	-3.35 ± 9.37 120.5 ± 245.5	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-4.06 ± 7.27 75.8 ± 39.4	-3.77 ± 10.09 139.7 ± 281.4	-3.91 ± 8.76 109.6 ± 207.2	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-3.09 ± 5.55 84.8 ± 33.5	-6.63 ± 9.86 133.1 ± 267.4	-5.2 ± 8.51 113.6 ± 207.3	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-2.79 ± 12.75 85.9 ± 60.9	-6.32 ± 9.32 125.1 ± 247.7	-4.56 ± 11.18 105.9 ± 181.2	N.S. N.S.

TABLA XXXIII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-1.24 ± 7.49 91.3 ± 45.6	1.75 ± 12.8 2376 ± 11836.1	0.04 ± 10.14 1086.2 ± 7811.3	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-0.5 ± 4.29 99.4 ± 36.2	-0.89 ± 4.72 133.2 ± 169.1	-0.69 ± 4.47 116.3 ± 122.5	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	-1.19 ± 5.1 94.6 ± 40.3	-0.78 ± 5.15 183.1 ± 432.4	-1.01 ± 5.08 132.5 ± 284.7	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	0.19 ± 7.68 125.1 ± 100.7	-3.11 ± 12.33 99.6 ± 41.1	-1.45 ± 10.32 112.4 ± 77.3	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	1.19 ± 6.16 121.2 ± 75.3	-2.66 ± 12.47 97.5 ± 40.2	-0.41 ± 9.42 111.3 ± 63.8	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-1.31 ± 3.53 100.1 ± 32.9	-0.27 ± 2.88 100 ± 35.9	-0.81 ± 3.24 100.1 ± 34.1	N.S. N.S.

4.7.5.1.4. MONOCITOS

En las Fig. 26 y 27 se muestra la evolución de las cifras de monocitos, tanto en valor absoluto como en el porcentaje dentro de la fórmula leucocitaria. En las TABLAS XXXIV-A, -B, -C, -D, XXXV-A, -B, XXXVI-A, -B, -C, -D, XXXVII -A, B se muestran las diferencias entre los monocitos (valor absoluto y porcentual) en los distintos días de evolución.

TABLA XXXIV-A. Valores medios y diferencias porcentuales de monocitos obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en cel/mm³ y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-53.7 ± 274.1 133.1 ± 84.9	-43.4 ± 305.9 106.1 ± 79.6	-47.7 ± 289.7 117.9 ± 82.1	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-159.1 ± 217.5 157.1 ± 70.9	-28.5 ± 443.7 126.3 ± 86.3	-88.2 ± 359.8 141.2 ± 79.6	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-20.3 ± 290.3 114.6 ± 79.7	-93.5 ± 290.7 133.9 ± 63.8	-61.8 ± 287.9 124.9 ± 70.9	N.S. N.S.

PREV-DIA II porcentaje	13.9 ± 339.7 116.9 ± 81.1	-84.4 ± 316.7 131.8 ± 79.7	-54.7 ± 322.9 127.1 ± 79.5	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-48.8 ± 363.7 150.2 ± 105.6	-176 ± 307 159.5 ± 88.7	-118.5 ± 335.8 154.9 ± 96.1	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-28.4 ± 315.9 142.3 ± 116.7	-107.5 ± 275.1 158.2 ± 110.1	-71.3 ± 294 150.6 ± 112.3	N.S. N.S.

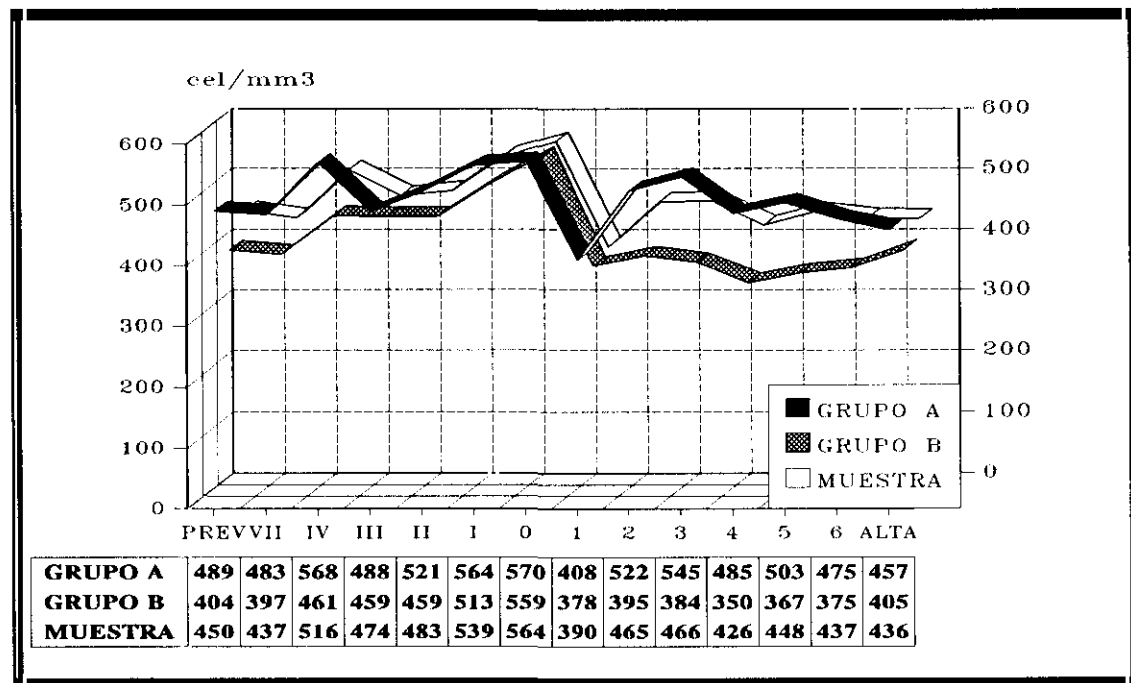


Fig. 26. Evolución del valor absoluto de monocitos.

TABLA XXXIV-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-25.5 ± 317.8 124.4 ± 92.7	9.6 ± 386.7 540.5 ± 1769.9	-7.9 ± 349.6 326.8 ± 1236.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-14.9 ± 353.7 128.9 ± 128.7	-116.4 ± 200.9 817.9 ± 2531.2	-69.1 ± 282.2 473.4 ± 1793.3	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	37.1 ± 292.8 117.9 ± 75.9	-133.2 ± 212.6 167.5 ± 148.2	-66 ± 257.7 146.8 ± 124.4	<0.05 N.S.

DIA VII-DIA I porcentaje	-31.5 ± 354.9 125.3 ± 72.9	-235.9 ± 499 542.9 ± 1276.7	-159.9 ± 456.4 383.2 ± 1015.9	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-150.3 ± 344.5 350.4 ± 780.8	-317.7 ± 809.9 762.6 ± 1828.8	-250.7 ± 662 587.7 ± 1473.7	N.S. N.S.

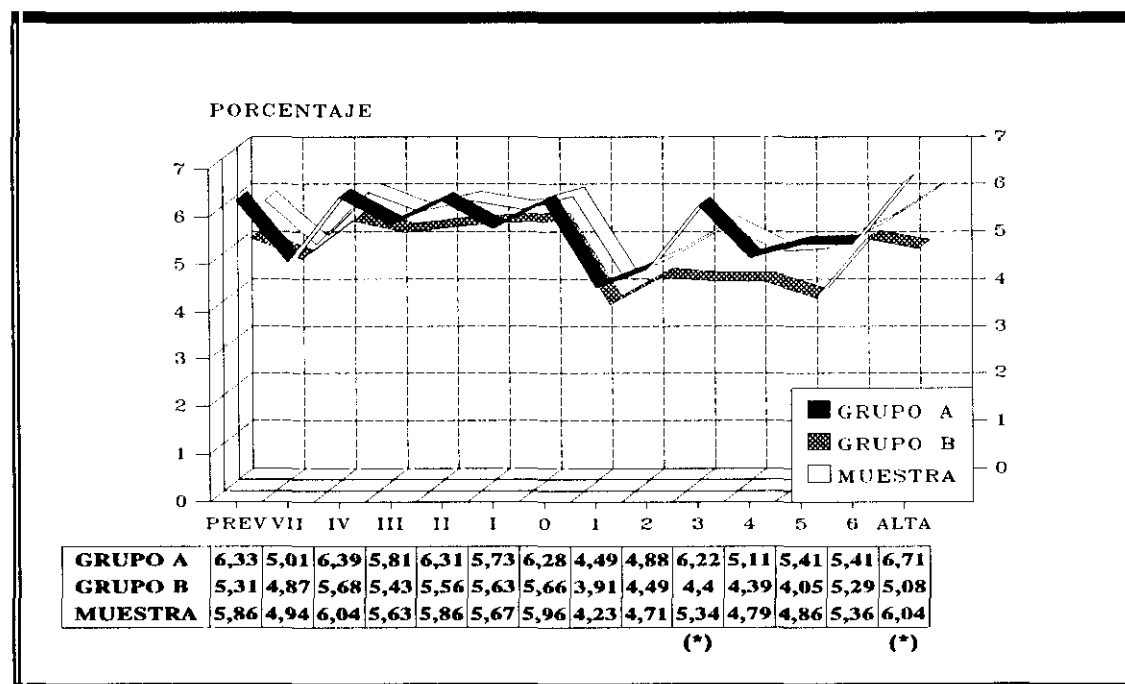


Fig. 27. Evolución del % de monocitos en la fórmula leucocitaria. (*) = $p < 0.05$.

TABLA XXXIV-C. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	34.5 ± 165.6 103.7 ± 36.3	-11.8 ± 154.8 115.6 ± 59.3	12.1 ± 159.4 109.3 ± 47.7	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	34.1 ± 182.9 100.6 ± 37.2	-115.6 ± 379.4 121.1 ± 83.5	-59.4 ± 324.8 112.9 ± 68.7	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-31.1 ± 240.6 109.8 ± 48.5	-43.4 ± 249.9 115.2 ± 61.7	-37.3 ± 241.4 112.4 ± 54.4	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-3.8 ± 309.9 100.1 ± 50.7	-47.2 ± 398.7 119.2 ± 91.1	-26.2 ± 352.9 115.2 ± 71.1	N.S. N.S.

TABLA XXXIV-D. Continución de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-19.5 ± 233 121.6 ± 58.1	-26.5 ± 170.2 100.4 ± 31	-23.6 ± 195.3 109.6 ± 45.2	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-68.2 ± 291.9 116.3 ± 51.2	-54.5 ± 243.7 131.4 ± 92.2	-60.9 ± 263.4 124.1 ± 74.4	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-166.8 ± 459.9 144.1 ± 82.9	-33.9 ± 294.2 144 ± 132.4	-90.4 ± 372.9 144.1 ± 112.6	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	42.1 ± 230.6 99.1 ± 46.4	-80.1 ± 357.3 132.1 ± 84.6	-33.5 ± 317.7 119.2 ± 73.3	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	-90.5 ± 208.9 123.3 ± 38.8	-105.7 ± 639.9 147.9 ± 138.8	-100.9 ± 538.1 139.9 ± 116	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	-37.8 ± 203.7 113.3 ± 44.6	-61.9 ± 342.7 112 ± 44.6	-51.3 ± 286.8 112.6 ± 44.1	N.S. N.S.

TABLA XXXV-A. Valores medios y diferencias porcentuales de monocitos obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en cel/mm³ y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-163.7 ± 303.4 76 ± 52.7	-194.8 ± 315.9 68.7 ± 40.2	-180.7 ± 307.6 72 ± 45.9	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	2.5 ± 239.2 103.4 ± 48.5	-199 ± 752.7 97.3 ± 65.9	-104.2 ± 575.6 100.2 ± 57.9	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-15.3 ± 319.2 99 ± 59.5	-210.1 ± 732.2 93.4 ± 79.9	-129.6 ± 599.9 95.7 ± 71.5	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-26.1 ± 350.9 99.4 ± 69.7	-248.7 ± 719 79.4 ± 44.5	-137.4 ± 570.6 89.4 ± 58.7	N.S. N.S.

TABLA XXXV-B. Continución de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	148.5 ± 477.4 232.6 ± 221.5	-9.6 ± 494.1 173.3 ± 160.9	78.5 ± 487.2 206.4 ± 197.7	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	120.4 ± 358.6 205.1 ± 188.7	-7.7 ± 480.4 160.8 ± 143.2	57.3 ± 424.3 183.3 ± 167.9	N.S. N.S.

DIA 1-DIA 4 porcentaje	125.4 ± 244.1 179.3 ± 140.6	-35.9 ± 450.2 166.7 ± 143.1	54.9 ± 354.9 173.8 ± 140.5	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-8.5 ± 476.2 156.5 ± 329.5	-24.6 ± 191.7 92.3 ± 35.9	-16.4 ± 362.2 126.2 ± 240.9	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-54.7 ± 304.2 105.8 ± 70.6	-52.2 ± 234.8 92.1 ± 43.9	-53.7 ± 274.7 100.3 ± 61.2	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-10 ± 278.8 109.7 ± 55.9	-24.5 ± 268 125.1 ± 84.2	-16.9 ± 271 117.1 ± 70.6	N.S. N.S.

TABLA XXXVI-A. Valores medios y diferencias porcentuales del % de monocitos en la fórmula leucocitaria obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	0.67 ± 2.8 94.3 ± 50.9	-0.46 ± 3.38 102.2 ± 54.1	0.02 ± 3.16 98.7 ± 52.2	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-1.01 ± 3.07 129.3 ± 61.3	-0.19 ± 3.74 114.6 ± 60.1	-0.56 ± 3.42 121.7 ± 60.1	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	0.08 ± 5.54 110.8 ± 103.9	-1.14 ± 2.69 130.3 ± 55.5	-0.61 ± 4.13 121.3 ± 80.6	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-0.3 ± 2.67 116.6 ± 59.4	-0.43 ± 2.96 114.9 ± 49.4	-0.39 ± 2.85 115.5 ± 52	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	0.52 ± 2.89 105.2 ± 56.8	-1.16 ± 3.02 125.2 ± 67.6	-0.38 ± 3.04 115.2 ± 62.5	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	0.25 ± 2.76 107.6 ± 56.2	-0.81 ± 2.64 130.3 ± 81.2	-0.31 ± 2.72 119.2 ± 70.3	N.S. N.S.

TABLA XXXVI-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-1.12 ± 3.05 138.9 ± 78.1	-0.27 ± 3.36 505.5 ± 1697.2	-0.69 ± 3.19 317.2 ± 1182.3	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-1.87 ± 4.36 159.6 ± 133.8	-1.41 ± 2.98 676 ± 2083.1	-1.62 ± 3.61 426.7 ± 1498.9	N.S. N.S.

DIA VII-DIA II porcentaje	-0.75 ± 2.67 141.4 ± 88.4	-0.57 ± 1.93 128.8 ± 75.8	-0.64 ± 2.21 134.1 ± 80.3	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-0.11 ± 2.48 118.2 ± 74.3	-1.29 ± 4.27 387.6 ± 949.6	-0.85 ± 3.71 284.6 ± 752.5	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-0.45 ± 2.77 287.2 ± 631.4	-1.49 ± 5.09 451.4 ± 1095.8	-1.07 ± 4.29 381.7 ± 918.8	N.S. N.S.

TABLA XXXVI-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	-0.6 ± 2.13 111.2 ± 35.9	0.28 ± 1.29 113.9 ± 76.1	-0.18 ± 1.8 112.5 ± 57	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	0.42 ± 2.1 97.3 ± 27.7	-0.3 ± 2.44 116.1 ± 98.9	-0.03 ± 2.31 108.5 ± 78.2	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	0.51 ± 1.67 90.9 ± 32.1	0.77 ± 2.05 97.9 ± 69.1	0.64 ± 1.84 94.3 ± 52.5	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	1.21 ± 3.15 90.5 ± 35.8	0.52 ± 3.65 131.5 ± 217.6	0.85 ± 3.38 110.3 ± 151.4	N.S. N.S.

TABLA XXXVI-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	0.86 ± 3.22 103.4 ± 42.6	0.05 ± 1.91 98.4 ± 27.1	0.38 ± 2.51 100.5 ± 33.9	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	0.51 ± 1.86 93.7 ± 31.4	-0.26 ± 4.08 125.9 ± 131.4	0.08 ± 3.24 110.8 ± 98.1	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	0.12 ± 5.19 115.4 ± 65.5	-0.29 ± 4.8 132.8 ± 145.4	-0.12 ± 4.89 125.7 ± 118.4	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	0.57 ± 0.97 88.5 ± 17.4	-0.58 ± 3.18 124.1 ± 85.5	-0.14 ± 2.61 110.2 ± 69.4	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	0.12 ± 2.34 105.7 ± 43.1	-0.66 ± 3.58 123.1 ± 90.6	-0.41 ± 3.23 117.5 ± 78.2	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	-0.59 ± 1.99 119 ± 44.6	-0.15 ± 1.79 105.9 ± 46.9	-0.34 ± 1.87 111.7 ± 45.9	N.S. N.S.

TABLA XXXVII-A. Valores medios y diferencias porcentuales del % de monocitos en la fórmula leucocitaria obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-2.41 ± 3.68 75.8 ± 57.7	-2.17 ± 2.8 70.9 ± 44.7	-2.28 ± 3.19 73.1 ± 50.4	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-1.46 ± 2.81 91.1 ± 49.2	-2.11 ± 4.64 84.4 ± 54.8	-1.79 ± 3.85 87.6 ± 51.8	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-0.65 ± 3.28 104.5 ± 51.9	-2.01 ± 4.54 87.1 ± 62.8	-1.44 ± 4.08 94.3 ± 58.5	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-1.12 ± 3.2 95.1 ± 62.7	-1.87 ± 4.13 89.1 ± 67.1	-1.49 ± 3.67 92.1 ± 64.3	N.S. N.S.

TABLA XXXVII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	0.4 ± 4.83 166.9 ± 139.7	0.21 ± 3.84 129.8 ± 67.4	0.32 ± 4.39 150.7 ± 114.7	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	1.5 ± 2.9 179.9 ± 134.5	0.46 ± 3.74 154.9 ± 114	0.99 ± 3.35 167.6 ± 124.4	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	1 ± 2.27 149.3 ± 91.7	0.26 ± 3.94 152.1 ± 110.8	0.68 ± 3.1 150.5 ± 99.5	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	1.23 ± 5.76 162.9 ± 265.9	0.04 ± 1.31 99.7 ± 30.9	0.64 ± 4.21 133.1 ± 195.4	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	0.15 ± 2.39 110.2 ± 52.9	0.05 ± 2.51 116.5 ± 65.9	0.11 ± 2.42 112.7 ± 57.9	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-0.34 ± 2.43 100.7 ± 45.9	0.28 ± 2.32 122.2 ± 77.9	-0.04 ± 2.37 111.1 ± 63.6	N.S. N.S.

4.7.5.1.5. EOSINÓFILOS

En las Fig. 28 y 29 se muestra la evolución de las cifras de eosinófilos, tanto en valor absoluto como en el porcentaje dentro de la fórmula leucocitaria. En las TABLAS XXXVIII-A, -B, -C, -D, XXXIX-A, -B, XL-A, -B, -C, -D, XLI-A, -B se muestran las diferencias entre los eosinófilos (valor absoluto y porcentual) en los distintos días de evolución.

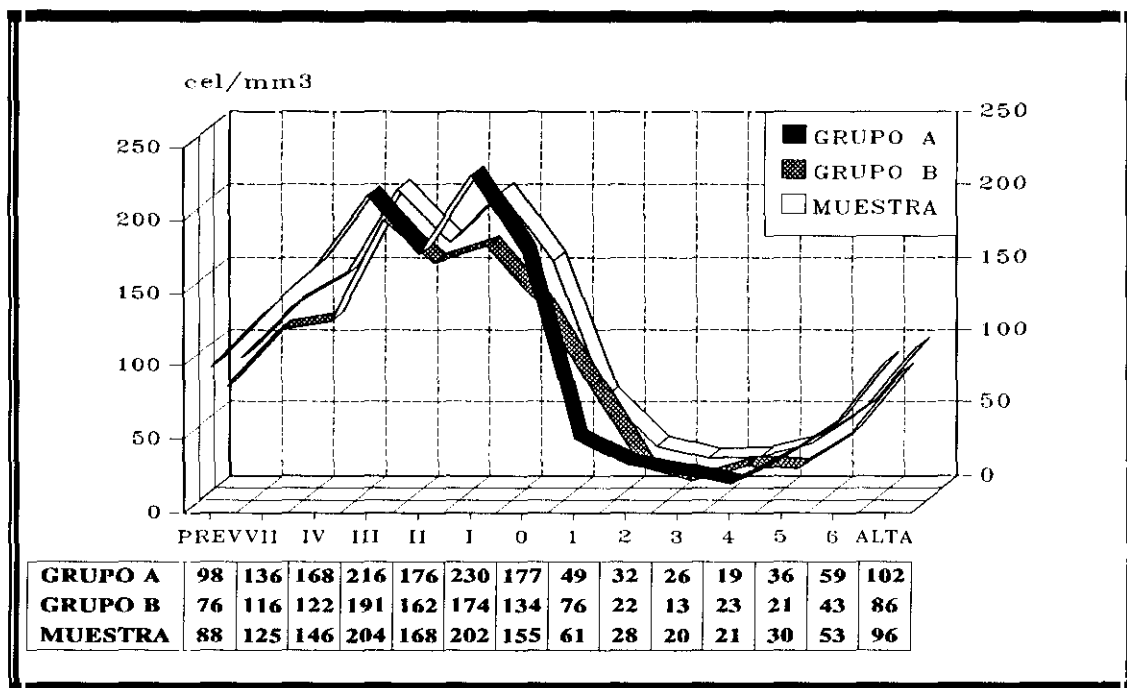


Fig. 28. Evolución del valor absoluto de eosinófilos.

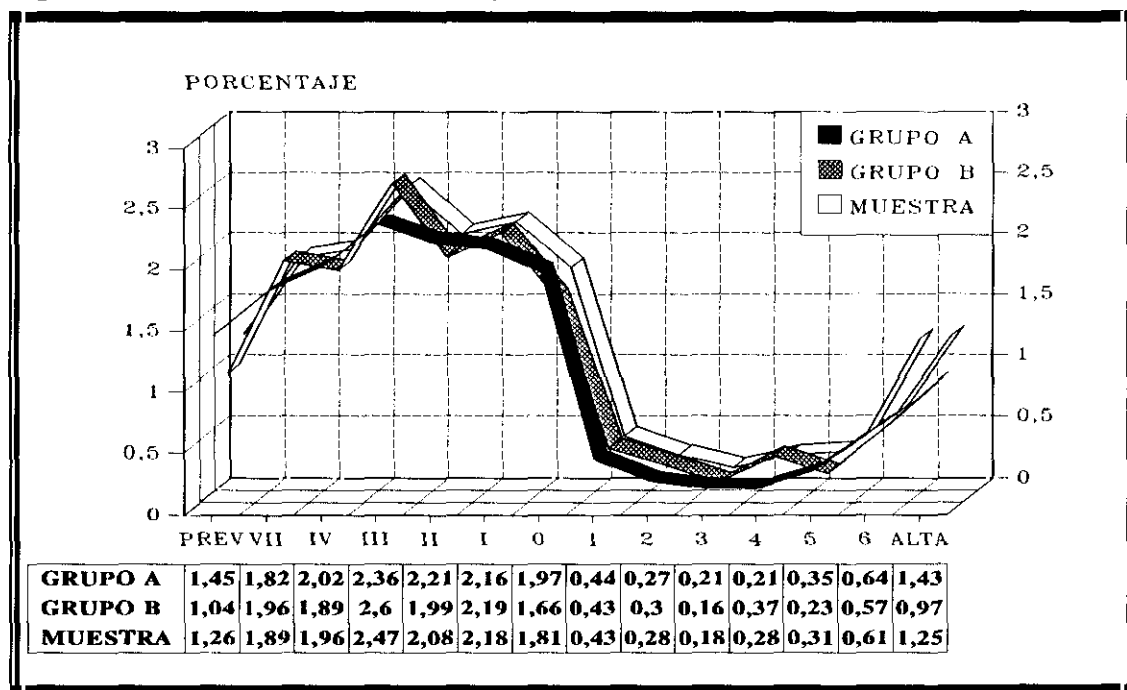


Fig. 29. Evolución del % de eosinófilos en la fórmula leucocitaria.

TABLA XXXVIII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de eosinófilos obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en cel/mm³ y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-89.8 ± 249.9 534 ± 1081.3	-34.5 ± 196.6 458.9 ± 619.2	-57.8 ± 219.7 490.8 ± 831.9	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-140.2 ± 230.3 433.5 ± 561.3	-77.1 ± 127.1 796 ± 1459.1	-105.9 ± 181.5 634.9 ± 1146	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-168.7 ± 330.4 588.6 ± 1044.4	-91.4 ± 267.5 662 ± 1327.6	-123.8 ± 292.8 626.8 ± 1174.1	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-118.4 ± 199 743.7 ± 1517.3	-124.8 ± 257.4 1512.1 ± 4220.4	-122.9 ± 239.4 1277.2 ± 3605.6	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-101.5 ± 337.1 541.2 ± 1553.2	-146.3 ± 217.6 1887.9 ± 3918.8	-126.5 ± 274.1 1259.4 ± 3080.8	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-58 ± 264.5 283 ± 632.4	-59.1 ± 181.6 1130.7 ± 2384.4	-58.6 ± 220.9 729.1 ± 1813.1	N.S. N.S.

TABLA XXXVIII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-52.2 ± 142.6 362.8 ± 703.2	-11.1 ± 115.7 466.7 ± 1065.8	-31.7 ± 129.7 418.2 ± 901.1	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-77.9 ± 222.3 580.1 ± 1294.9	-86.7 ± 279.5 543.5 ± 1436.9	-82.7 ± 251.2 557.8 ± 1352.8	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-119.1 ± 250.8 131.3 ± 105.9	-83.7 ± 320.5 1631.7 ± 4636.5	-97.7 ± 291.9 1062.5 ± 3688.5	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-172.3 ± 328.6 181.9 ± 129.1	-115.9 ± 264.9 1734.1 ± 3761.8	-136.9 ± 286.7 1237.4 ± 3159.9	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-102.6 ± 255.1 456.4 ± 1171.9	-49.8 ± 234.8 1515.9 ± 3020.2	-70.9 ± 240.8 1099.7 ± 2488.3	N.S. N.S.

TABLA XXXVIII-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	-38.1 ± 160.1 122.9 ± 78.5	-59.7 ± 270.1 104 ± 83.5	-48.5 ± 216.3 114.3 ± 79.4	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-117.7 ± 254.6 270.7 ± 321.8	-38.8 ± 155.7 157.3 ± 157.1	-68.4 ± 198.4 204.6 ± 240.3	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-153.7 ± 368.7 451.2 ± 841.1	-40.9 ± 167 127.9 ± 144.3	-97.3 ± 287.3 296.6 ± 624.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-96.3 ± 220.1 143.2 ± 232.1	-13.5 ± 145.6 165.2 ± 132.4	-53.5 ± 186.7 153.2 ± 189.4	N.S. N.S.

TABLA XXXVIII-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-71.1 ± 136.8 209.7 ± 199.2	13.5 ± 219.8 125.8 ± 87.8	-21.9 ± 191.5 160 ± 150.1	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-27.8 ± 539.8 317.5 ± 479.9	4.2 ± 189.4 147.6 ± 121.5	-10.8 ± 388.8 226.9 ± 343.9	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	79.8 ± 518.8 213.8 ± 288.3	31.1 ± 203.5 95.9 ± 72	50.3 ± 355.1 143.1 ± 195	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	-75.9 ± 193.1 135.1 ± 103.7	-2.7 ± 101 132.7 ± 115.9	-30.6 ± 145.4 133.7 ± 109.6	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	16.1 ± 198.5 82.8 ± 52.2	34.7 ± 145.4 102.1 ± 114.4	29.1 ± 160.7 96.4 ± 99.7	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	53.6 ± 161.1 92.7 ± 53.7	34.5 ± 85.9 84.3 ± 65.7	42.7 ± 122.5 87.7 ± 60.4	N.S. N.S.

TABLA XXXIX-A. Valores medios y diferencias porcentuales de eosinófilos obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en cel/mm³ y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-146.5 ± 208.2 40.3 ± 131.3	-46.5 ± 379.7 131.8 ± 490.5	-91.6 ± 315.4 92 ± 370.2	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-171.1 ± 208.8 10.6 ± 18.9	-117.9 ± 156.9 25.3 ± 53.7	-142.3 ± 182.5 18.7 ± 42	N.S. N.S.

DIA 0-DIA 3 porcentaje	-185.2 ± 238.7 20.6 ± 58.4	-100.9 ± 120.8 33.8 ± 97.2	-136.5 ± 182.7 28.2 ± 82.4	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-161.5 ± 199.2 33.6 ± 81.7	-123.4 ± 168.6 51.6 ± 83.4	-142.4 ± 183.3 43.1 ± 82.1	N.S. N.S.

TABLA XXXIX-B. Continúa de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-38.8 ± 216.1 136.6 ± 213.5	-14.2 ± 101.1 126.5 ± 153.5	-27.7 ± 173.1 132 ± 185.8	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	5.8 ± 52.2 86.6 ± 144.9	-78.2 ± 320.4 81.8 ± 91.7	-35.5 ± 229.7 84.1 ± 117.8	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	-42.6 ± 242.7 97.2 ± 115.2	-78 ± 362.9 210.1 ± 596.5	-58.3 ± 299.5 148.5 ± 407.4	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	6.7 ± 72.7 106.1 ± 127.1	-11.3 ± 33.4 54.1 ± 59	-1.9 ± 57.4 84.1 ± 105.5	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-0.22 ± 51.6 150.3 ± 270.2	16.1 ± 55.3 72.1 ± 184.8	6.64 ± 53.3 120.9 ± 240.5	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	8.6 ± 48.4 103.9 ± 115.8	9.9 ± 36.4 64.4 ± 76.4	0.28 ± 43.6 85.2 ± 98.6	N.S. N.S.

TABLA XL-A. Valores medios y diferencias porcentuales del % de eosinófilos en la fórmula leucocitaria obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-0.74 ± 3.41 894.7 ± 2741.3	-0.93 ± 3.13 444 ± 478.1	-0.85 ± 3.22 635.2 ± 1798.5	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-1.12 ± 2.7 504.7 ± 872	-1.11 ± 1.74 782.7 ± 1165.3	-1.11 ± 2.19 659.1 ± 1035.7	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-1.46 ± 3.19 646.5 ± 1505.7	-1.46 ± 3.86 584.3 ± 1039.7	-1.46 ± 3.54 614.1 ± 1253.7	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-1.56 ± 2.63 689.3 ± 1174.9	-1.34 ± 2.33 934.2 ± 1736.6	-1.41 ± 2.39 859.4 ± 1573.4	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-0.72 ± 3.6 182 ± 264.6	-1.78 ± 2.78 1032.3 ± 1707.1	-1.3 ± 3.18 620.8 ± 1294.7	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-0.59 ± 2.92 427.1 ± 1166.4	-0.79 ± 2.42 711.9 ± 1198.6	-0.69 ± 2.64 573.1 ± 1176.2	N.S. N.S.

TABLA XL-B. *Continuación de la TABLA anterior.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-0.41 ± 2.3 452.4 ± 850.7	-0.28 ± 1.78 471.7 ± 1022.6	-0.34 ± 2.03 462.7 ± 930.3	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-0.86 ± 2.88 714.4 ± 1441.1	-0.83 ± 2.84 495.6 ± 1228.9	-0.84 ± 2.81 581.2 ± 1208.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-1.31 ± 3.68 183.3 ± 162.3	-0.1 ± 3.32 812 ± 1970.7	-0.58 ± 3.47 573.6 ± 1569.6	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-1.06 ± 3.31 166.8 ± 126.9	-0.73 ± 2.57 934.9 ± 1786.1	-0.06 ± 2.82 689.2 ± 1505.1	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-0.09 ± 2.43 362.9 ± 881.6	-0.23 ± 2.63 819.7 ± 1511.6	-0.17 ± 2.52 640.2 ± 1301.4	N.S. N.S.

TABLA XL-C. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	-0.64 ± 1.63 139.2 ± 96.8	-0.22 ± 2.78 91.7 ± 81.7	-0.44 ± 2.22 117.6 ± 91.5	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-1.27 ± 2.64 280.2 ± 351.5	-0.09 ± 1.65 151.8 ± 163.3	-0.53 ± 2.12 205.3 ± 260	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-0.91 ± 2.97 385.9 ± 722.3	0.17 ± 1.73 94.4 ± 85.9	-0.36 ± 2.45 246.5 ± 535.1	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-0.49 ± 1.74 150.1 ± 140.1	0.41 ± 1.84 147.3 ± 214.6	-0.03 ± 1.82 148.7 ± 174.8	N.S. N.S.

TABLA XL-D. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-0.72 ± 1.55 189.2 ± 180.4	0.6 ± 3 129.8 ± 114.8	0.06 ± 2.57 154 ± 144.9	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	0.11 ± 4.08 217.8 ± 336.9	0.26 ± 1.99 128.4 ± 121.9	0.19 ± 3.08 170.2 ± 246.3	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	1.01 ± 3.84 133.7 ± 127	0.59 ± 2.18 91 ± 87.2	0.75 ± 2.88 108.1 ± 105	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	0.04 ± 1.72 127.4 ± 108.6	-0.3 ± 2.24 119.9 ± 109.3	-0.17 ± 2.04 122.9 ± 107.5	N.S. N.S.

DIA II-DIA 0 porcentaje	0.84 ± 1.92 74.4 ± 46.5	0.3 ± 1.67 96.7 ± 105	0.46 ± 1.75 90.1 ± 91.5	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	0.29 ± 0.91 92.2 ± 55.3	0.54 ± 1.01 79.9 ± 63.2	0.43 ± 0.96 85 ± 59.6	N.S. N.S.

TABLA XLI-A. Valores medios y diferencias porcentuales del % de eosinófilos en la fórmula leucocitaria obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-1.54 ± 2.64 43.9 ± 138.2	-1.34 ± 2.82 123.9 ± 399.4	-1.43 ± 2.72 89.1 ± 313.5	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-1.86 ± 2.35 13.7 ± 25.4	-1.59 ± 2.42 28.4 ± 67.5	-1.72 ± 2.37 21.6 ± 52.3	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-2.17 ± 2.74 25.8 ± 71.4	-1.35 ± 2.13 29.9 ± 73.9	-1.7 ± 2.42 28.2 ± 71.9	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-1.73 ± 1.93 38.8 ± 87.8	-1.73 ± 2.65 51.2 ± 86.7	-1.73 ± 2.29 45.3 ± 86.3	N.S. N.S.

TABLA XLI-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-0.34 ± 1.38 97.6 ± 148.6	0.02 ± 0.81 107.5 ± 131.2	-0.18 ± 1.17 101.9 ± 139.2	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	0 ± 0.41 86.5 ± 123.3	-0.3 ± 1.23 94.6 ± 107.9	-0.15 ± 0.92 90.8 ± 113.7	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	-0.29 ± 1.54 95.4 ± 118.1	-0.07 ± 1.97 173.5 ± 448.9	-0.19 ± 1.73 130.9 ± 311.7	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	0.05 ± 0.53 119.4 ± 151	-0.14 ± 0.53 62.1 ± 70.5	-0.04 ± 0.52 95.2 ± 124.9	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	0.07 ± 0.45 152.1 ± 269.7	0.28 ± 1.28 98.6 ± 256.8	0.15 ± 0.89 132.8 ± 260.9	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	0.01 ± 0.36 108 ± 120.2	0.07 ± 0.25 68.5 ± 82.7	0.04 ± 0.31 89.3 ± 103.3	N.S. N.S.

4.7.5.1.6. HEMOGLOBINA

En la Fig. 30 se muestra la evolución de las cifras de hemoglobina durante el episodio de RzA. En las TABLAS XLII-A, -B, -C, -D, XLIII-A, -B se muestran las diferencias entre la hemoglobina de los distintos días de evolución.

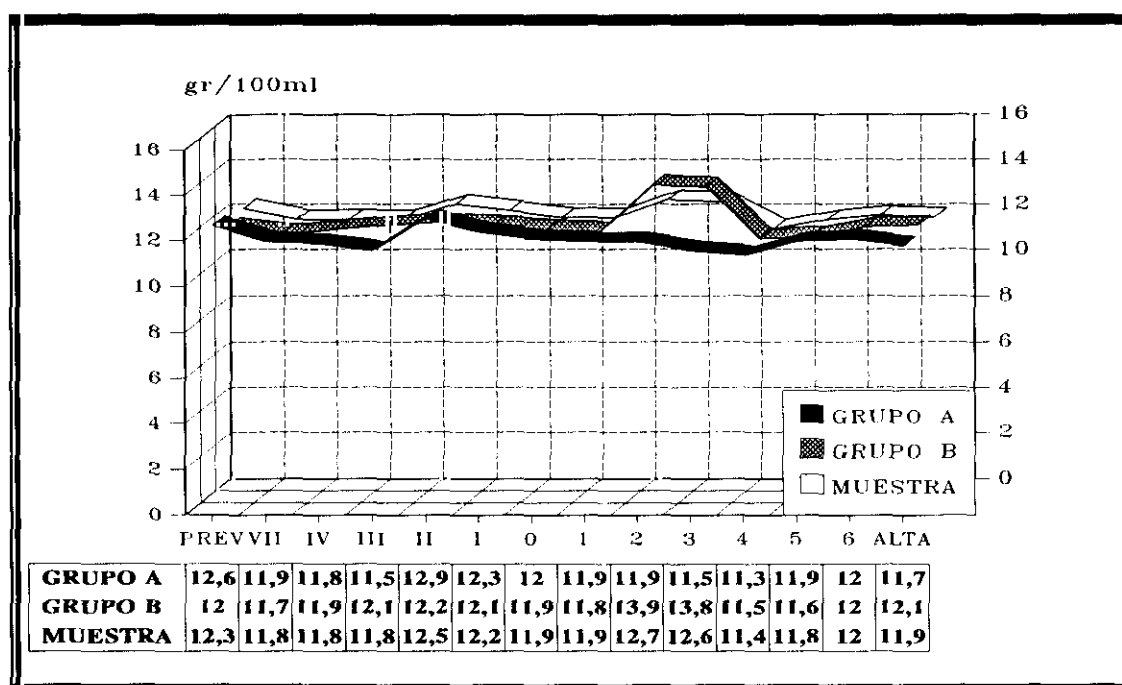


Fig. 30. Evolución de la hemoglobina.

TABLA XLII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de hemoglobina obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en g/100ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-0.11 ± 1.63 102.6 ± 16.2	-0.2 ± 1.67 102.8 ± 16.2	-0.16 ± 1.64 102.7 ± 15.1	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	0.14 ± 1.47 100.2 ± 12.9	-0.34 ± 1.73 105.3 ± 19.6	-0.08 ± 1.6 102.6 ± 16.4	N.S. N.S.

PREV-DIA III porcentaje	-0.14 ± 1.26 102.2 ± 11.7	-0.75 ± 2.11 109.8 ± 26.9	-0.47 ± 1.77 106.2 ± 21.2	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-0.33 ± 1.23 102.7 ± 9.8	-0.27 ± 1.52 103.7 ± 13.8	-0.29 ± 1.4 103.3 ± 12.3	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-0.06 ± 1.88 101.2 ± 15.1	-0.58 ± 2.15 108.2 ± 26.7	-0.31 ± 2.01 104.5 ± 21.5	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	0.16 ± 1.32 99.3 ± 10.5	-0.17 ± 2.35 104.5 ± 28.6	-0.01 ± 1.91 101.9 ± 21.6	N.S. N.S.

TABLA XLII-B. *Continuación de la TABLA anterior.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	0.26 ± 0.97 98 ± 7.9	-0.05 ± 1.27 101.3 ± 11.3	0.12 ± 1.12 99.6 ± 9.7	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	0.17 ± 1.26 98.9 ± 11.3	-0.13 ± 1.38 102.2 ± 12.9	0.01 ± 1.32 100.6 ± 12.1	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-0.22 ± 2.35 103.1 ± 21.4	-0.21 ± 1.41 102.8 ± 12.5	-0.21 ± 1.83 102.9 ± 16.5	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	0.24 ± 1.44 98.5 ± 12.8	-0.02 ± 1.49 101.2 ± 12.7	0.09 ± 1.45 99.9 ± 12.6	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	0.25 ± 1.38 98.5 ± 11.3	0.32 ± 1.63 98.1 ± 13.9	0.29 ± 1.5 98.2 ± 13.1	N.S. N.S.

TABLA XLII-C. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	0.08 ± 0.88 99.4 ± 7.9	-0.18 ± 1.32 102.5 ± 11.8	-0.04 ± 1.11 100.9 ± 9.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-0.64 ± 1.81 105.7 ± 16.5	0.14 ± 1.15 99.5 ± 9.1	-0.19 ± 1.49 102.1 ± 12.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-0.05 ± 1.44 101 ± 13.3	-0.35 ± 1.52 103.7 ± 13.1	-0.18 ± 1.46 102.2 ± 13.1	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-0.23 ± 0.91 102.4 ± 8.3	0.35 ± 1.94 98.1 ± 16.3	0.04 ± 1.49 100.4 ± 12.7	N.S. N.S.

TABLA XLII-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-0.68 ± 1.35 105.7 ± 11.7	0.12 ± 0.95 99.5 ± 8.4	-0.22 ± 1.18 102.2 ± 10.3	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-0.37 ± 1.32 103.8 ± 12.3	0.12 ± 1.19 99.6 ± 10.3	-0.11 ± 1.26 101.6 ± 11.3	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-0.2 ± 0.94 102.2 ± 8.6	0.24 ± 1.53 98.3 ± 12.8	0.05 ± 1.31 100 ± 11.1	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	0.28 ± 1.89 99.6 ± 15.9	0.3 ± 1.12 97.8 ± 8.5	0.29 ± 1.48 98.6 ± 12.1	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	0.35 ± 1.84 98.9 ± 14.7	0.48 ± 1.11 96.1 ± 8.7	0.43 ± 1.42 97.2 ± 11.4	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	0.54 ± 1.86 97.2 ± 13.9	0.22 ± 0.96 98.1 ± 7.6	0.38 ± 1.48 97.6 ± 11.2	N.S. N.S.

TABLA XLIII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de hemoglobina obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en g/100ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-0.26 ± 0.8 98 ± 7.2	-0.27 ± 0.97 97.7 ± 7.94	-0.26 ± 0.89 97.9 ± 7.5	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-0.16 ± 1.52 99.3 ± 13.7	2.46 ± 16.5 125.7 ± 164.4	1.11 ± 11.47 112.1 ± 114.5	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-0.62 ± 1.32 95.6 ± 11.9	2.3 ± 16.4 124.7 ± 164.1	0.84 ± 11.65 110.2 ± 116.2	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-0.93 ± 1.71 92.8 ± 14.9	-0.62 ± 1.56 95.3 ± 13.8	-0.78 ± 1.63 93.9 ± 14.4	N.S. N.S.

TABLA XLIII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-0.02 ± 1.25 100.4 ± 11.8	2.61 ± 15.9 126.9 ± 158.6	1.13 ± 10.5 112 ± 105.1	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-0.39 ± 1.27 97.6 ± 12.3	2.24 ± 14.83 123.1 ± 148.1	0.88 ± 10.38 110 ± 103.6	N.S. N.S.

DIA 1-DIA 4 porcentaje	-0.23 ± 1.4 98.6 ± 13.6	-0.21 ± 1.21 90.5 ± 11.4	-0.22 ± 1.31 98.5 ± 12.6	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-0.49 ± 1.32 96.6 ± 10.4	-0.23 ± 1.15 98.9 ± 10.4	-0.38 ± 1.24 97.6 ± 10.4	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-0.32 ± 1.59 97.9 ± 12.6	-3.34 ± 16.64 95.3 ± 20.8	-1.58 ± 10.82 96.8 ± 16.4	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-0.06 ± 0.94 99.2 ± 9.2	-3.37 ± 16.9 95.8 ± 19.2	-1.57 ± 11.4 97.7 ± 14.6	N.S. N.S.

4.7.5.1.7. HEMATOCRITO

En la Fig. 31 se muestra la evolución de las cifras de hematocrito durante el episodio de RzA. En las TABLAS XLIV-A, -B, -C, -D, XLV-A, -B se muestran las diferencias entre el hematocrito de los distintos días de evolución.

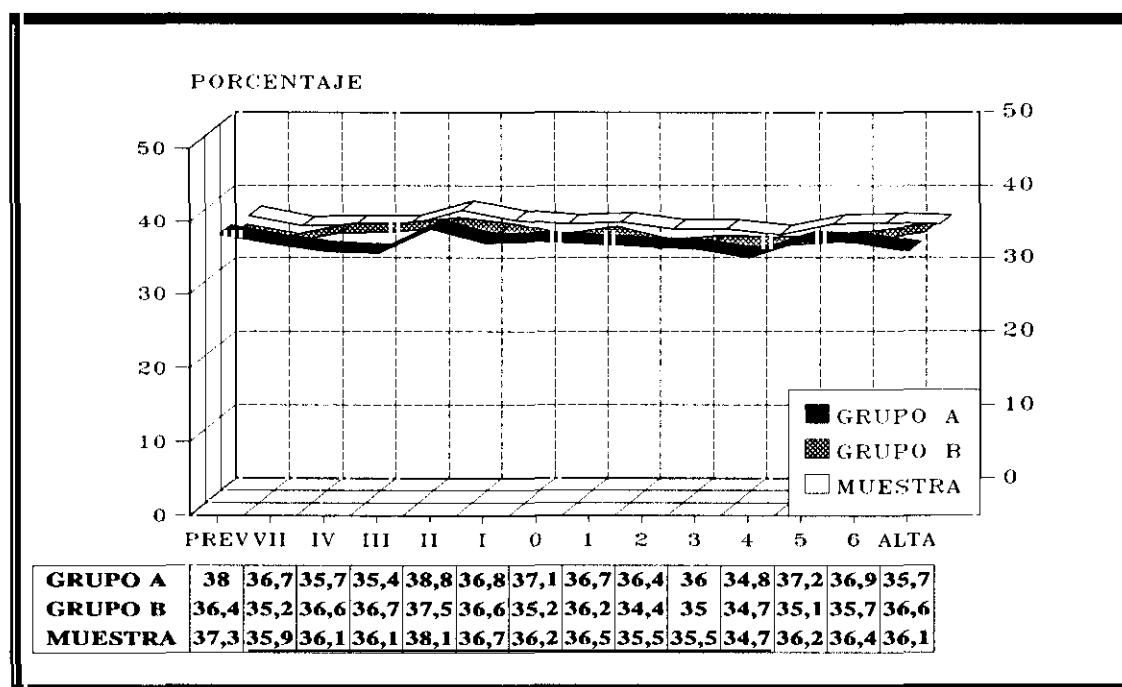


Fig. 31. Evolución de la hemoglobina. (*)= $p < 0.05$.

TABLA XLIV-A. Valores medios y diferencias porcentuales del hematocrito obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-0.99 ± 4.45 103.5 ± 12.4	-1.55 ± 5.17 105.9 ± 16.9	-1.29 ± 4.81 104.8 ± 14.9	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-0.19 ± 4.48 101.3 ± 12.5	-0.86 ± 6 104.4 ± 20	-0.49 ± 5.16 102.7 ± 16.1	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-1.8 ± 4.06 105.3 ± 11.5	-1.85 ± 6.37 107.5 ± 20.8	-1.83 ± 5.36 106.5 ± 21.9	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-1.18 ± 4.17 103.6 ± 11.7	-2.28 ± 5.03 108.2 ± 16.8	-1.84 ± 4.69 106.4 ± 18.9	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-0.66 ± 5.98 102.2 ± 16.1	-1.83 ± 5.22 107.2 ± 17.7	-1.23 ± 5.6 104.7 ± 16.9	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-0.86 ± 5.12 103.1 ± 13.9	0.23 ± 5.7 101.3 ± 19.1	-0.3 ± 5.39 102.2 ± 16.6	N.S. N.S.

TABLA XLIV-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-0.21 ± 5.55 101.6 ± 15.4	-0.82 ± 4.29 103.2 ± 14.2	-0.49 ± 4.95 102.3 ± 14.7	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-0.63 ± 4.94 102.7 ± 15.2	-0.16 ± 4.99 101.6 ± 14.2	-0.36 ± 4.91 102.1 ± 14.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	0.39 ± 5.48 100.3 ± 15.7	-2.44 ± 5.16 108.6 ± 15.8	-1.26 ± 5.42 105.2 ± 16.1	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	0.62 ± 4.14 99 ± 11.7	-1.12 ± 4.88 104.5 ± 14.3	-0.35 ± 4.6 102.1 ± 13.3	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	0.35 ± 3.54 100 ± 11.1	0.87 ± 6.7 99.3 ± 19.2	0.64 ± 5.45 99.6 ± 15.8	N.S. N.S.

TABLA XLIV-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	-0.26 ± 3.51 100.9 ± 10.6	-0.09 ± 1.96 100.8 ± 5.9	-0.18 ± 2.85 100.9 ± 8.6	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-0.5 ± 4.1 101.3 ± 13.4	-0.89 ± 4.02 103.5 ± 13.7	-0.72 ± 4 102.6 ± 13.1	N.S. N.S.

DIA IV-DIA I porcentaje	-0.01 ± 4.64 100.6 ± 13.8	-0.36 ± 4.28 102.5 ± 14.7	-0.16 ± 4.43 101.4 ± 14.1	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-0.51 ± 2.56 101.9 ± 7.8	1.54 ± 4.09 96.5 ± 11.2	0.39 ± 3.43 99.5 ± 9.7	N.S. N.S.

TABLA XLIV-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-0.61 ± 4 102 ± 11.2	-0.28 ± 4.05 101.6 ± 12.3	-0.41 ± 3.97 101.8 ± 11.7	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	0.02 ± 5.14 100.9 ± 14.6	0.84 ± 4.28 98.9 ± 12.9	8.47 ± 4.64 99.8 ± 13.5	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-0.15 ± 3.41 101.3 ± 9.2	1.67 ± 4.29 96.1 ± 12	0.88 ± 3.98 98.4 ± 11.1	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	0.13 ± 5.04 101 ± 16	1.33 ± 3.28 96.7 ± 8.4	0.83 ± 4.11 98.5 ± 12.2	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	0.67 ± 4.85 99.9 ± 14.2	2.18 ± 3.57 94.7 ± 9	1.6 ± 4.13 96.6 ± 11.5	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	0.25 ± 3.68 100.5 ± 10.9	0.76 ± 2.75 98.1 ± 7.4	0.5 ± 3.23 99.3 ± 9.3	N.S. N.S.

TABLA XLV-A. Valores medios y diferencias porcentuales del hematocrito obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-0.92 ± 2 97.5 ± 5.8	0.13 ± 3.57 100.6 ± 10.9	-0.37 ± 2.95 99.1 ± 9.91	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-1.03 ± 4.27 97.9 ± 12.3	-1.31 ± 3.24 96.5 ± 10.1	-1.16 ± 3.78 97.2 ± 11.3	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-1.61 ± 4.46 96.5 ± 13.7	-1.07 ± 3.77 97.5 ± 11.9	-1.34 ± 4.1 96.9 ± 12.7	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-2.81 ± 5.56 93.2 ± 16.5	-1.1 ± 4.63 97.5 ± 14.1	-2 ± 5.16 95.2 ± 15.5	N.S. N.S.

TABLA XLV-B. Continúa de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	0.09 ± 4.13 101.1 ± 13.1	-1.39 ± 2.94 96.2 ± 8.3	-0.57 ± 3.7 98.9 ± 11.4	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-0.64 ± 4.64 99.6 ± 14.5	-1.21 ± 3.3 97 ± 9.7	-0.91 ± 4.04 98.3 ± 12.4	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	-1.01 ± 4.39 97.9 ± 14.3	-1.28 ± 3.86 97.1 ± 11.8	-1.13 ± 4.12 97.5 ± 13.1	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-0.91 ± 4.65 98.6 ± 12.3	-0.14 ± 3.34 100.4 ± 10.8	-0.55 ± 4.08 99.4 ± 11.6	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-0.74 ± 4.47 98.3 ± 12.6	-0.44 ± 3.68 99.3 ± 11.2	-0.61 ± 4.12 98.7 ± 12	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-0.46 ± 3.5 98.5 ± 10.4	-0.29 ± 1.96 99.3 ± 5.9	-0.38 ± 2.86 98.9 ± 8.5	N.S. N.S.

4.7.5.2. BIOQUIMICA

4.7.5.2.1. CREATININA

En la Fig. 32 se muestra la evolución de las cifras de creatinina durante el episodio de RZA.

En las TABLAS XLVI-A, -B, -C, -D, XLVII-A, -B se muestran las diferencias entre la creatinina de los distintos días de evolución.

TABLA XLVI-A. Valores medios y diferencias porcentuales de creatinina obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en mg/100ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	0.03 ± 0.27 100.4 ± 40.3	0.29 ± 0.82 91.7 ± 28.9	0.18 ± 0.65 95.6 ± 34.3	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	0.01 ± 0.23 107.5 ± 32.6	0.15 ± 0.34 92.4 ± 35.8	0.08 ± 0.31 99.4 ± 34.7	N.S. N.S.

PREV-DIA III porcentaje	0.02 ± 0.32 103.5 ± 52.5	0.33 ± 1.09 95.2 ± 38.5	0.19 ± 0.84 99 ± 44.9	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	0 ± 0.16 103.9 ± 22.8	0.3 ± 0.89 92.4 ± 37.2	0.2 ± 0.74 96.3 ± 33.3	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-0.01 ± 0.39 114.7 ± 67.4	0.22 ± 1.01 102.5 ± 38.9	0.11 ± 0.77 108.5 ± 54.5	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-0.01 ± 0.34 113.1 ± 54.5	0.28 ± 1.08 98.6 ± 38.7	0.13 ± 0.81 106 ± 47.6	N.S. N.S.

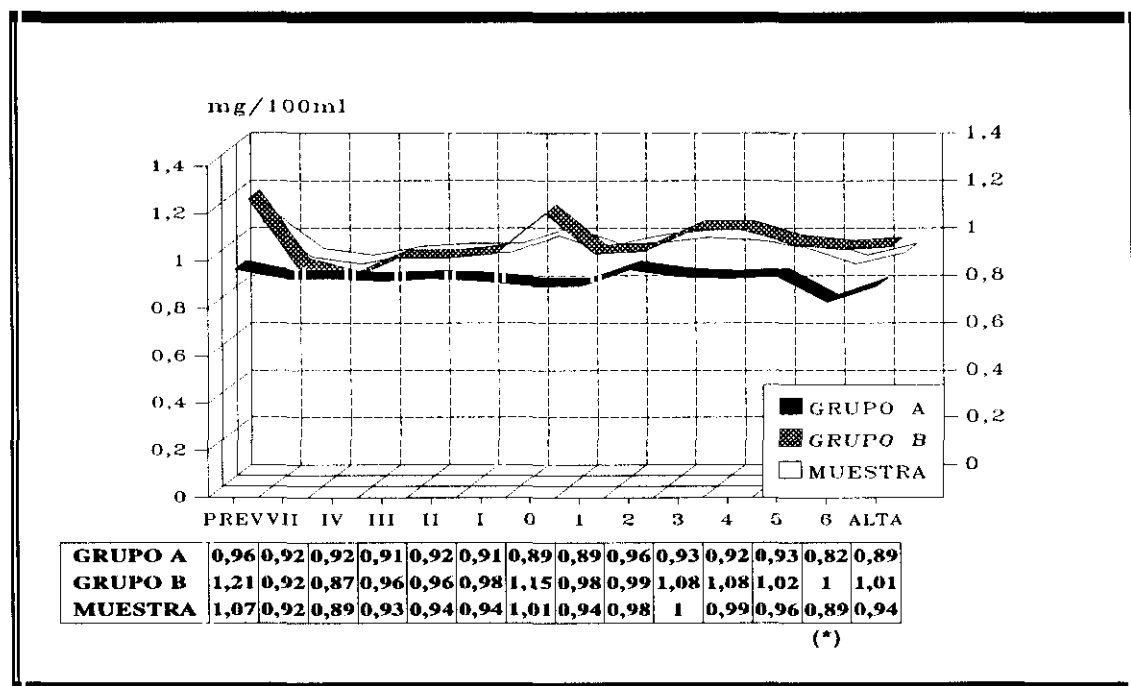


Fig. 32. Evolución de la creatinina. (*)= $p < 0.05$.

TABLA XLVI-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	0.06 ± 0.27 100.9 ± 35.5	-0.05 ± 0.24 106.6 ± 31.3	0.01 ± 0.26 103.7 ± 33.3	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	0.12 ± 0.3 93.9 ± 48	-0.04 ± 0.25 111.2 ± 30.1	0.03 ± 0.28 103.5 ± 39.4	N.S. N.S.

DIA VII-DIA II porcentaje	0.03 ± 0.28 110.5 ± 59.4	-0.01 ± 0.28 108.7 ± 31.8	0.01 ± 0.28 109.4 ± 43.7	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	0.04 ± 0.37 105.3 ± 51.9	-0.02 ± 0.33 111.5 ± 36.3	0.01 ± 0.34 108.9 ± 43.1	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	0.11 ± 0.4 102.3 ± 55.6	-0.26 ± 1.44 143.6 ± 175.5	-0.07 ± 1.07 123.5 ± 131.6	N.S. N.S.

TABLA XLVI-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	0.02 ± 0.21 98.1 ± 26.6	-0.01 ± 0.19 107.9 ± 26.9	0.01 ± 0.2 102.6 ± 26.8	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	0 ± 0.17 100.9 ± 20.6	0.02 ± 0.2 106.3 ± 39.9	0.01 ± 0.19 104.9 ± 33.6	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-0.03 ± 0.2 105.5 ± 25.8	0.56 ± 0.26 102.9 ± 41.3	0.01 ± 0.23 104.3 ± 33.5	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	0.03 ± 0.23 99.1 ± 30.2	0.06 ± 0.32 106.2 ± 40.3	0.05 ± 0.27 102.3 ± 34.8	N.S. N.S.

TABLA XLVI-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-0.06 ± 0.21 125.9 ± 61.3	0.03 ± 0.15 100.6 ± 27.7	0 ± 0.18 110.1 ± 44.3	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	0.01 ± 0.37 119.2 ± 113.1	0.05 ± 0.19 96.4 ± 22.2	0.03 ± 0.28 106.6 ± 76.7	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-0.02 ± 0.28 123.1 ± 71.3	-0.21 ± 1.32 123.4 ± 120.2	-0.13 ± 0.98 123.3 ± 99.4	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	0.02 ± 0.31 103.7 ± 49.4	0.04 ± 0.3 108.4 ± 45	-0.01 ± 0.31 106.6 ± 46.3	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	0.05 ± 0.32 99.9 ± 41.9	-0.17 ± 1.18 127.7 ± 148.2	-0.08 ± 0.95 117.1 ± 119.2	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	0.03 ± 0.24 99.6 ± 32.7	-0.23 ± 1.27 125.8 ± 126.3	-0.09 ± 0.89 112.2 ± 90.5	N.S. N.S.

TABLA XLVII-A Valores medios y diferencias porcentuales de creatinina obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en mg/100ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	0.01 ± 0.21 108.5 ± 40.2	-0.2 ± 1.13 97.6 ± 32.9	-0.09 ± 0.82 103.1 ± 36.9	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	0.05 ± 0.34 116.9 ± 52.8	-0.14 ± 1.12 105 ± 30.7	-0.04 ± 0.83 111.1 ± 43.5	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	0 ± 0.3 107 ± 45	-0.06 ± 1.35 119 ± 49.3	-0.03 ± 0.94 112.7 ± 47	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	0.05 ± 0.33 115.6 ± 51.5	-0.16 ± 1.33 106.1 ± 31.6	-0.04 ± 0.92 111.4 ± 43.7	N.S. N.S.

TABLA XLVII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	0.06 ± 0.26 108.5 ± 29.1	0.05 ± 0.28 115.1 ± 52.2	0.06 ± 0.26 111.5 ± 41.2	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	0.03 ± 0.23 104.5 ± 27.2	0.14 ± 0.45 131.7 ± 93.8	0.08 ± 0.35 117.3 ± 68.2	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	0.02 ± 0.25 104.9 ± 31.2	0.06 ± 0.44 108.3 ± 35.9	0.04 ± 0.34 106.4 ± 33.2	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-0.03 ± 0.27 102.7 ± 41.3	0.1 ± 0.3 112.4 ± 35.3	0.03 ± 0.28 107.2 ± 38.7	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-0.02 ± 0.31 105.1 ± 45.1	0.08 ± 0.33 107.4 ± 32.3	0.02 ± 0.32 106.1 ± 39.9	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	0.03 ± 0.24 112.1 ± 38.7	-0.02 ± 0.35 98 ± 31.2	0 ± 0.29 105.8 ± 36	N.S. N.S.

4.7.5.2.2. PROTEINAS TOTALES

En la Fig. 33 se muestra la evolución de las cifras de proteínas totales durante el episodio de RZA. En las TABLAS XLVIII-A, -B, -C, -D, IL-A, -B se muestran las diferencias entre las proteínas totales de los distintos días de evolución.

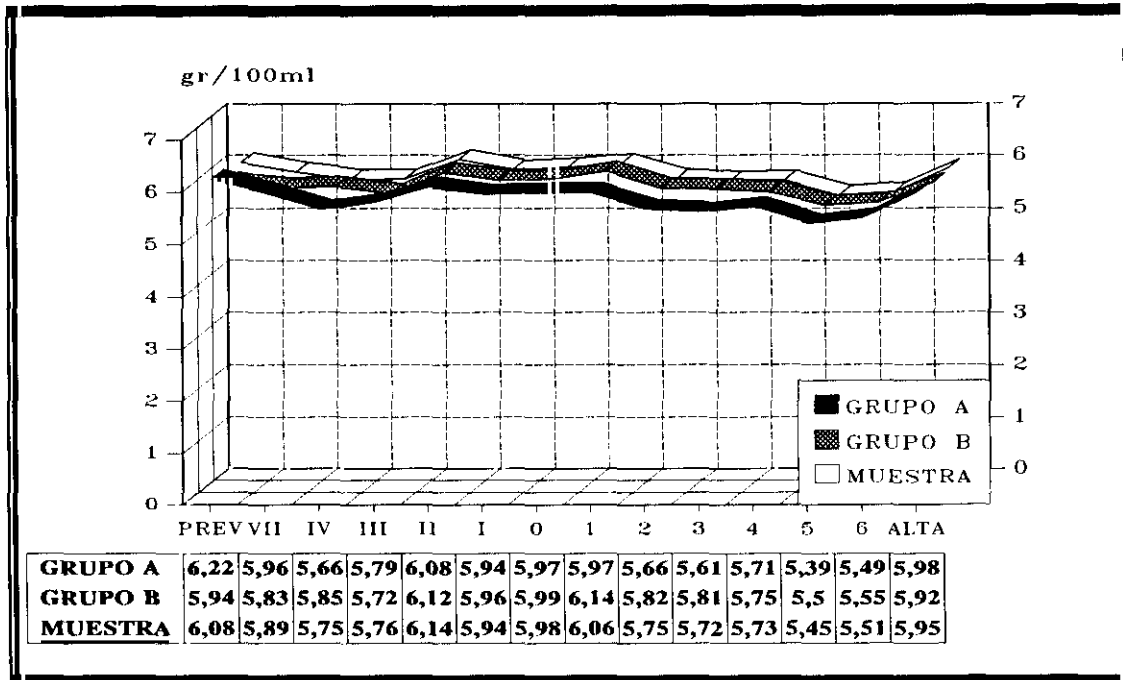


Fig. 33. Evolución de las proteínas totales.

TABLA XLVIII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de proteínas totales obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en gr/100ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-0.08 ± 0.94 103.4 ± 19.3	-0.14 ± 0.7 103.3 ± 13	-0.12 ± 0.81 103.3 ± 15.7	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-0.07 ± 1.17 104.3 ± 22.3	-0.13 ± 0.55 103 ± 10.1	-0.11 ± 0.91 103.7 ± 17.2	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	0.06 ± 0.88 100.3 ± 14.9	-0.31 ± 0.59 106.9 ± 13.6	-0.13 ± 0.75 103.8 ± 14.4	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	0.17 ± 0.65 98.2 ± 11.2	-0.25 ± 0.88 105.6 ± 15.9	-0.12 ± 0.84 103.4 ± 14.9	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	0.09 ± 0.9 100 ± 15.5	-0.2 ± 0.59 105.1 ± 12.8	-0.05 ± 0.7 102.4 ± 14.3	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	0.2 ± 1.07 98.4 ± 18.8	-0.23 ± 0.7 104.8 ± 14	-0.01 ± 0.92 101.7 ± 16.6	N.S. N.S.

TABLA XLVIII-B. *Continuación de la TABLA anterior.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	0.12 ± 0.52 98.1 ± 8.9	0 ± 0.51 100.8 ± 7.6	0.07 ± 0.52 99.3 ± 8.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	0.03 ± 0.49 99.5 ± 8.7	-0.04 ± 0.6 101.4 ± 10.2	0 ± 0.54 100.5 ± 9.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	0.12 ± 0.41 97.6 ± 7.5	-0.1 ± 0.77 102.7 ± 11.8	-0.03 ± 0.69 101.2 ± 10.8	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	0.27 ± 0.46 95.5 ± 8.2	-0.18 ± 0.66 104 ± 11.6	0.03 ± 0.61 100 ± 10.9	<0.05 <0.05
DIA VII-DIA 0 porcentaje	0.33 ± 0.56 94.5 ± 9.3	-0.14 ± 0.8 102.9 ± 13.8	0.05 ± 0.74 99.5 ± 12.7	N.S. N.S.

TABLA XLVIII-C. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	0.01 ± 0.48 100.2 ± 8	-0.02 ± 0.15 100.4 ± 2.8	0 ± 0.39 100.3 ± 6.5	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	0.2 ± 0.21 96.2 ± 4.1	0 ± 0.46 100.4 ± 7.8	0.07 ± 0.4 98.9 ± 6.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	0.26 ± 0.48 95.7 ± 8.2	-0.2 ± 0.41 104 ± 7.3	0.06 ± 0.51 99.2 ± 8.8	<0.05 <0.05
DIA IV-DIA 0 porcentaje	0.12 ± 0.65 98.1 ± 11.7	-0.3 ± 0.51 105.7 ± 9.4	-0.07 ± 0.61 101.7 ± 11.1	N.S. N.S.

TABLA XLVIII-D. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	0.15 ± 0.25 97.3 ± 4.5	0.04 ± 0.45 99.6 ± 8.1	0.08 ± 0.38 98.8 ± 7	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	0.29 ± 0.36 95 ± 5.7	0.01 ± 0.44 100 ± 8.1	0.15 ± 0.41 97.4 ± 7.3	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	0.04 ± 0.73 99.8 ± 12.3	-0.06 ± 0.44 101.2 ± 7.9	-0.01 ± 0.58 100.5 ± 10	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	0.32 ± 0.56 95 ± 8.3	-0.09 ± 0.36 101.5 ± 6	0.06 ± 0.49 99 ± 7.6	<0.05 <0.01

DIA II-DIA 0 porcentaje	0.02 ± 0.6 100 ± 11	-0.01 ± 0.43 100.3 ± 7.5	0 ± 0.48 100.3 ± 8.6	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	0.02 ± 0.67 100.3 ± 11.2	0.05 ± 0.38 99.2 ± 6.7	0.03 ± 0.54 99.8 ± 9.2	N.S. N.S.

TABLA IL-A. Valores medios y diferencias porcentuales de proteínas totales obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en gr/100ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	0.05 ± 0.64 101.3 ± 10.3	0.09 ± 0.53 101.6 ± 9.5	0.07 ± 0.57 101.4 ± 9.7	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-0.14 ± 0.73 98.1 ± 12	-0.24 ± 0.47 96.1 ± 7.6	-0.19 ± 0.61 97.1 ± 9.1	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-0.28 ± 0.64 95.5 ± 10.9	-0.17 ± 0.69 97.3 ± 10.9	-0.22 ± 0.66 96.5 ± 10.8	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-0.09 ± 0.87 98.9 ± 14.2	-0.16 ± 0.53 98.2 ± 9.9	-0.13 ± 0.7 98.5 ± 12	N.S. N.S.

TABLA IL-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-0.18 ± 0.63 97.3 ± 10	-0.34 ± 0.37 94.4 ± 5.9	-0.27 ± 0.51 95.8 ± 8.2	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-0.22 ± 0.55 96.6 ± 8.9	-0.27 ± 0.59 96.2 ± 10.5	-0.25 ± 0.57 96.4 ± 9.7	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	-0.19 ± 0.41 96.7 ± 6.9	-0.3 ± 0.61 96.8 ± 14	-0.25 ± 0.52 96.7 ± 10.9	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-0.06 ± 0.54 99.3 ± 10	0.04 ± 0.53 101 ± 8.4	0 ± 0.53 100.2 ± 9.1	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	0.11 ± 0.79 102.3 ± 13.8	-0.04 ± 0.4 99.8 ± 7.3	0.03 ± 0.62 101.1 ± 10.7	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	0.07 ± 0.6 101.7 ± 10.4	0.03 ± 0.5 101.6 ± 8.3	0.05 ± 0.54 101.6 ± 9.2	N.S. N.S.

4.7.5.2.3. ALBUMINA

En la Fig. 34 se muestra la evolución de las cifras de albúmina durante el episodio de RZA. En las TABLAS L-A, -B, -C, -D, LI-A, -B se muestran las diferencias entre la albúmina de los distintos días de evolución.

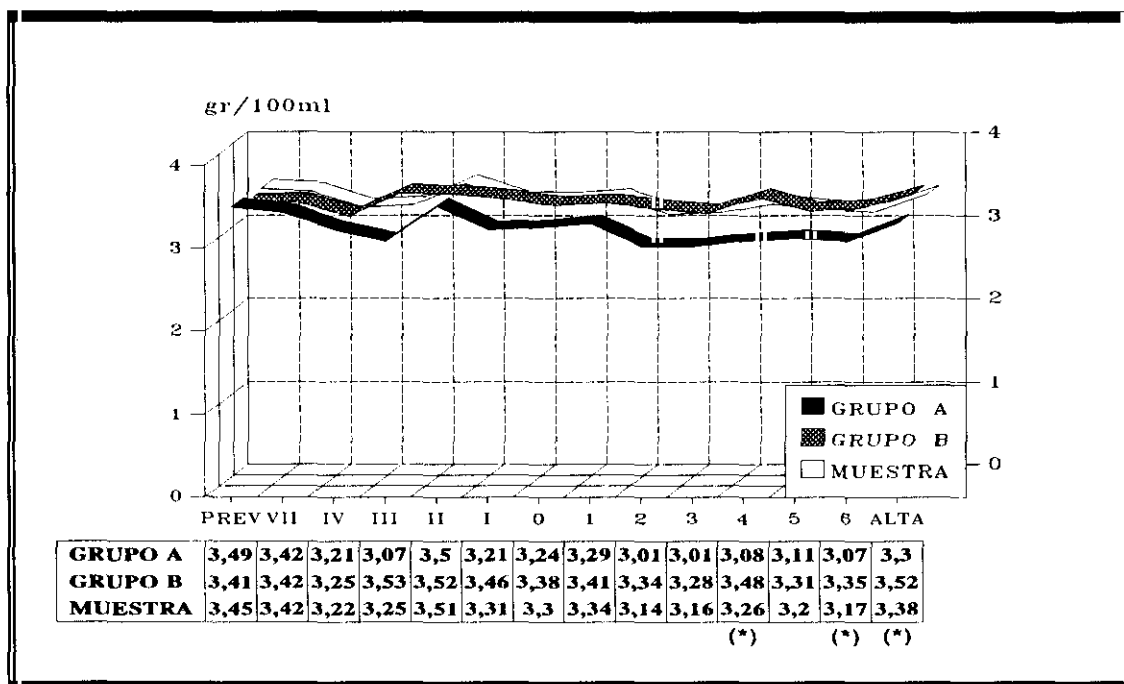


Fig. 34. Evolución de la albúmina. (*) = $p < 0.05$.

TABLA L-A. Valores medios y diferencias porcentuales de albúmina obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en mg/100ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII	0 ± 0.53	0.01 ± 0.42	0 ± 0.47	N.S.
porcentaje	100.8 ± 16.8	100.1 ± 12.6	100.5 ± 14.4	N.S.
PREV-DIA IV	0.38 ± 0.87	0.01 ± 0.27	0.19 ± 0.64	N.S.
porcentaje	89.9 ± 24.7	99.5 ± 7.8	94.9 ± 18.1	N.S.

PREV-DIA III porcentaje	0.32 ± 0.62 89.9 ± 20.6	-0.06 ± 0.67 103 ± 20.3	0.17 ± 0.64 94.9 ± 20.7	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	0.03 ± 0.62 100.3 ± 18.5	-0.18 ± 0.61 107 ± 19.5	-0.11 ± 0.61 104.9 ± 19.1	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	0.06 ± 0.56 98.5 ± 18.8	-0.08 ± 0.49 103.5 ± 15.4	0 ± 0.52 101 ± 17	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	0.21 ± 0.42 94.6 ± 12.4	0.01 ± 0.47 99.9 ± 14	0.12 ± 0.44 97 ± 13.1	N.S. N.S.

TABLA L-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	0.27 ± 0.54 91.6 ± 17.5	0.09 ± 0.33 97.8 ± 9.7	0.19 ± 0.46 94.4 ± 14.6	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	0.5 ± 0.49 85.7 ± 14.3	0.02 ± 0.47 99.4 ± 13	0.28 ± 0.53 91.8 ± 15.1	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	0.48 ± 0.32 96.1 ± 9.8	0.02 ± 0.41 100 ± 12.3	0.16 ± 0.43 96 ± 13.1	<0.05 <0.05
DIA VII-DIA I porcentaje	0.45 ± 0.42 87.2 ± 12.5	-0.04 ± 0.53 102 ± 15.5	0.19 ± 0.53 94.9 ± 15.8	<0.05 <0.05
DIA VII-DIA 0 porcentaje	0.72 ± 0.38 80.4 ± 9.8	0.18 ± 0.55 95.4 ± 16.1	0.43 ± 0.54 88.3 ± 15.2	<0.05 <0.05

TABLA L-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	0.33 ± 0.36 89.2 ± 12.4	-0.12 ± 0.5 104.9 ± 18.3	0.18 ± 0.45 94.4 ± 15.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	0.38 ± 0.35 88.6 ± 9.5	-0.12 ± 0.44 104.9 ± 15.9	0.02 ± 0.47 100 ± 15.9	<0.05 N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	0.12 ± 0.86 106.7 ± 59.7	-0.21 ± 0.5 108 ± 18.1	-0.01 ± 0.73 107.3 ± 45.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	0.42 ± 0.43 88.6 ± 11.2	0 ± 0.41 100.6 ± 13.1	0.26 ± 0.46 93.2 ± 12.9	N.S. N.S.

TABLA L-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	0.21 ± 0.13 93.4 ± 4.2	0.11 ± 0.33 97.5 ± 9.2	0.15 ± 0.26 95.9 ± 7.7	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	0.09 ± 0.46 99.1 ± 23.2	0.06 ± 0.28 98.2 ± 7.8	0.08 ± 0.4 99.3 ± 19.1	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	0.07 ± 0.51 101.4 ± 25.6	0.21 ± 0.23 94 ± 6.4	0.12 ± 0.42 98.6 ± 20.5	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	0.05 ± 0.23 98.2 ± 6.5	0.06 ± 0.25 97.7 ± 7.4	0.06 ± 0.24 97.9 ± 6.9	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	0.11 ± 0.13 96.3 ± 3.9	0.11 ± 0.29 96.6 ± 8.7	0.11 ± 0.25 96.5 ± 7.5	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	0.21 ± 0.34 94.8 ± 10.3	0.1 ± 0.16 96.9 ± 4.9	0.16 ± 0.27 95.8 ± 8.1	N.S. N.S.

TABLA LI-A. Valores medios y diferencias porcentuales de albúmina obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en mg/100ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	0.06 ± 0.32 101.3 ± 9.6	-0.01 ± 0.33 98.3 ± 10.2	0.01 ± 0.32 99.6 ± 9.8	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-0.24 ± 0.33 92.4 ± 10.6	-0.14 ± 0.19 95.5 ± 5.8	-0.2 ± 0.28 93.7 ± 8.9	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-0.29 ± 0.37 91.1 ± 12.1	-0.09 ± 0.26 97.1 ± 8.9	-0.18 ± 0.32 94.3 ± 10.7	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-0.1 ± 0.34 96.5 ± 10.7	0.04 ± 0.33 101.9 ± 9.8	0.02 ± 0.34 99.4 ± 10.4	N.S. N.S.

TABLA LI-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-0.24 ± 0.3 92.8 ± 7.9	-0.17 ± 0.13 95.2 ± 3.7	-0.21 ± 0.24 93.8 ± 6.4	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-0.27 ± 0.37 92.2 ± 10	-0.12 ± 0.33 97.8 ± 10.8	-0.18 ± 0.35 95.6 ± 10.7	N.S. N.S.

DIA 1-DIA 4 porcentaje	-0.11 ± 0.31 96.7 ± 9.4	-0.09 ± 0.41 99.5 ± 14.1	-0.1 ± 0.35 98 ± 11.7	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-0.03 ± 0.23 99.5 ± 7.7	0 ± 0.24 100.6 ± 7.4	-0.01 ± 0.23 100.1 ± 7.4	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	0.07 ± 0.37 103.3 ± 12.8	0.01 ± 0.35 101.8 ± 11.9	0.04 ± 0.35 102.5 ± 12.1	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-0.05 ± 0.22 99.3 ± 8.9	0.07 ± 0.29 103.2 ± 11.5	0.02 ± 0.26 101.7 ± 10.5	N.S. N.S.

4.7.5.2.4. BILIRRUBINA TOTAL

En la Fig. 35 se muestra la evolución de las cifras de bilirrubina total durante el episodio de RzA. En las TABLAS LII-A, -B, -C, -D, LIII-A, -B se muestran las diferencias entre la bilirrubina total de los distintos días de evolución.

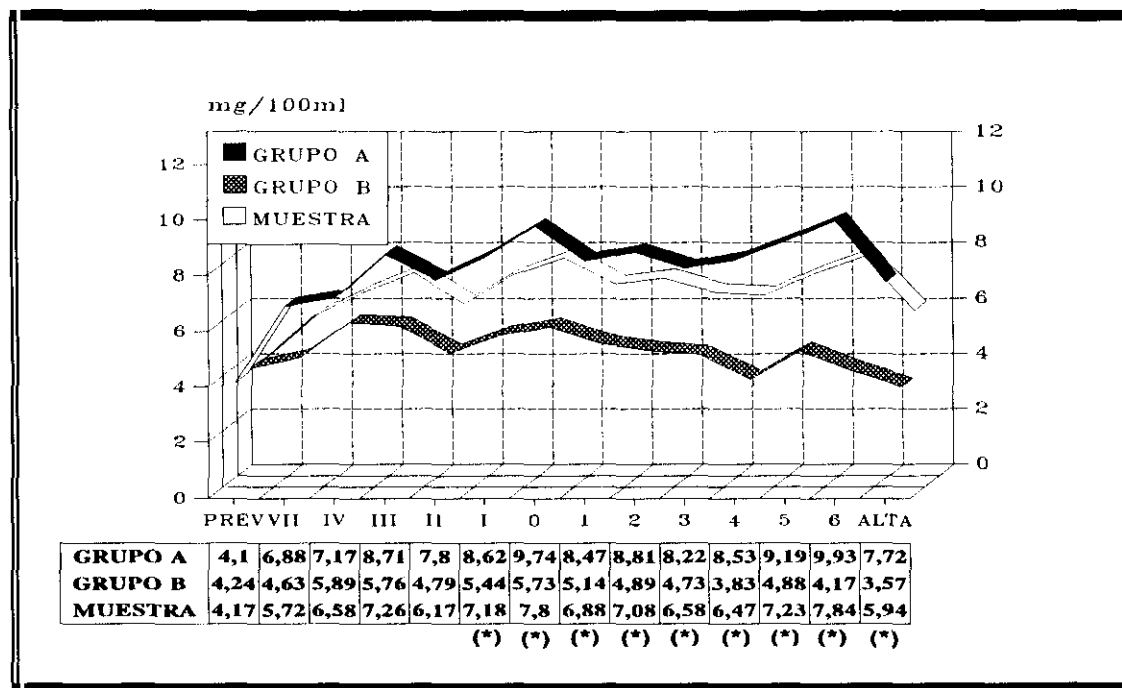


Fig. 35. Evolución de la bilirrubina total. (*) = $p < 0.05$.

TABLA LII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de bilirrubina total obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en mg/100ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-1.74 ± 8.64 154.8 ± 214.1	0.25 ± 4.34 128.9 ± 103.8	-0.59 ± 6.54 140.1 ± 159.1	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-2.03 ± 6.46 155.6 ± 130.4	-0.59 ± 7.39 179.7 ± 248.4	-1.27 ± 6.91 168.2 ± 199.1	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-5.69 ± 7.81 303 ± 342.8	-0.82 ± 6.04 152 ± 206.7	-2.83 ± 7.14 214.2 ± 276.7	<0.05 N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-3.21 ± 6.49 189.2 ± 143.5	-0.35 ± 5.42 161.6 ± 188.5	-1.39 ± 5.95 171.6 ± 172.6	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-4.93 ± 7.34 352.2 ± 371.2	-0.71 ± 4.26 167.9 ± 185.4	-2.78 ± 6.29 258.4 ± 303.6	<0.05 <0.05
PREV-DIA 0 porcentaje	-5.59 ± 7.25 457.8 ± 628.8	-1.79 ± 5.82 176.4 ± 200	-3.55 ± 6.74 306.7 ± 469.3	<0.05 <0.05

TABLA LII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	0.14 ± 5.12 120.1 ± 74.9	0.5 ± 1.85 91.3 ± 37.2	0.31 ± 3.95 107.1 ± 61.8	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-0.91 ± 7.96 122.6 ± 70.1	-0.03 ± 2.22 105.6 ± 54	-0.44 ± 5.57 113.4 ± 61.63	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-0.79 ± 9.2 164.4 ± 108.4	0.3 ± 2.66 103.7 ± 71.6	-0.11 ± 6 127.2 ± 91.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-3.45 ± 7.25 163 ± 74.4	-0.29 ± 3.1 126.4 ± 95.8	-1.73 ± 5.56 143 ± 87.7	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-2.59 ± 11.94 203.1 ± 130.1	-0.97 ± 3.59 147.4 ± 163.1	-1.7 ± 8.4 172.7 ± 150	N.S. N.S.

TABLA LII-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	-0.65 ± 2.21 107.2 ± 21.1	0.55 ± 1.93 96.3 ± 23.2	-0.15 ± 2.15 102.6 ± 22.3	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-1.01 ± 4.91 131.5 ± 51.6	0.13 ± 2.49 110.1 ± 52.3	-0.34 ± 3.66 118.9 ± 52.3	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-2.88 ± 5.78 153.4 ± 70.8	-0.73 ± 2.7 118.6 ± 76.3	-1.92 ± 4.74 137.9 ± 74.4	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-2.53 ± 7.89 201.9 ± 124.7	-0.23 ± 3.19 122.1 ± 100.7	-1.59 ± 6.42 169 ± 120.6	N.S. N.S.

TABLA LII-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	0.99 ± 3.28 104 ± 34	-0.1 ± 1.16 98.5 ± 23.8	0.3 ± 2.22 100.6 ± 27.7	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-1.06 ± 4.35 126.9 ± 55.7	-0.8 ± 1.82 110.7 ± 32.3	-0.93 ± 3.26 118.6 ± 45.4	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-0.88 ± 6.71 160.6 ± 101.6	-1.15 ± 2.28 123.7 ± 58.8	-1.03 ± 4.73 140.4 ± 81.8	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	-0.88 ± 3.01 114.9 ± 45.6	-0.57 ± 1.4 112.9 ± 28.8	-0.7 ± 2.21 113.8 ± 36.5	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	-1.56 ± 4.52 134.1 ± 67.3	-1.1 ± 2.55 136.6 ± 88.6	-1.28 ± 3.41 135.6 ± 80.2	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	-0.26 ± 1.88 102.1 ± 20.8	-0.43 ± 1.99 111.8 ± 50.3	-0.35 ± 1.91 106.9 ± 38.1	N.S. N.S.

TABLA LIII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de bilirrubina total obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en mg/100ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	0.05 ± 1.98 105 ± 23.5	-0.42 ± 2.35 95.2 ± 41.5	-0.18 ± 2.17 100 ± 33.9	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	0.18 ± 3.23 106.9 ± 40.6	-1.08 ± 3.09 81.5 ± 42.1	-0.41 ± 3.2 94.8 ± 42.9	N.S. <0.05

DIA 0-DIA 3 porcentaje	0.2 ± 3.79 108.5 ± 43.1	-1.29 ± 3.48 83.2 ± 51	-0.53 ± 3.69 96.1 ± 48.5	N.S. <0.05
DIA 0-DIA 4 porcentaje	0.04 ± 5.88 107.4 ± 51.2	-1.14 ± 2.89 84.9 ± 65.1	-0.49 ± 4.76 97.1 ± 58.5	N.S. N.S.

TABLA LIII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-0.15 ± 2.25 101.5 ± 38	-0.55 ± 1.99 86.3 ± 19.7	-0.33 ± 2.13 94.4 ± 31.6	N.S. <0.05
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-0.38 ± 2.77 97.1 ± 36.4	-0.98 ± 2.31 81 ± 21.2	-0.67 ± 2.55 89.1 ± 30.8	N.S. <0.05
DIA 1-DIA 4 porcentaje	-0.26 ± 3.88 100.5 ± 30.8	-0.76 ± 1.57 80.9 ± 28.2	-0.49 ± 3 91.3 ± 31	N.S. <0.01
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-0.39 ± 1.66 96.4 ± 18.1	-0.36 ± 0.82 94.3 ± 18.4	-0.37 ± 1.32 95.3 ± 18.1	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	0.01 ± 3.08 102.1 ± 25.3	-0.6 ± 1.61 89.7 ± 28.6	-0.24 ± 2.57 96.9 ± 27.2	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	0.04 ± 2.69 104.4 ± 19.2	-0.29 ± 1.33 97.6 ± 35	-0.11 ± 2.15 101.2 ± 27.7	N.S. N.S.

4.7.5.2.5. GOT

En la Fig. 36 se muestra la evolución de las cifras de GOT durante el episodio de RZA.

En las TABLAS LIV-A, -B, -C, -D, LV-A, -B se muestran las diferencias entre la GOT de los distintos días de evolución.

TABLA LIV-A. Valores medios y diferencias porcentuales de GOT obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	78.9 ± 278.8 117.1 ± 97.8	201.3 ± 418.3 138.4 ± 209.4	148.8 ± 366.8 129.2 ± 169.6	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	102.5 ± 316.7 174.6 ± 211	237.5 ± 424.6 104.8 ± 194	175.4 ± 380 136.8 ± 202.2	N.S. N.S.

PREV-DIA III porcentaje	-1.3 ± 292.6 346.2 ± 580.1	195.6 ± 430.9 259.3 ± 527.7	111.2 ± 385.7 296.5 ± 544.5	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	72.2 ± 307 212.1 ± 204.7	150 ± 440 297.9 ± 518.8	120.8 ± 394.2 265.7 ± 428.3	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-116.4 ± 417.4 782.7 ± 1390	146.6 ± 377.9 247 ± 439.7	10.5 ± 416.9 574.1 ± 1071.2	<0.05 N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-97.7 ± 390.9 701.9 ± 1012.2	50.7 ± 417.6 528.9 ± 717.7	-20.8 ± 408.2 612.3 ± 868.4	N.S. N.S.

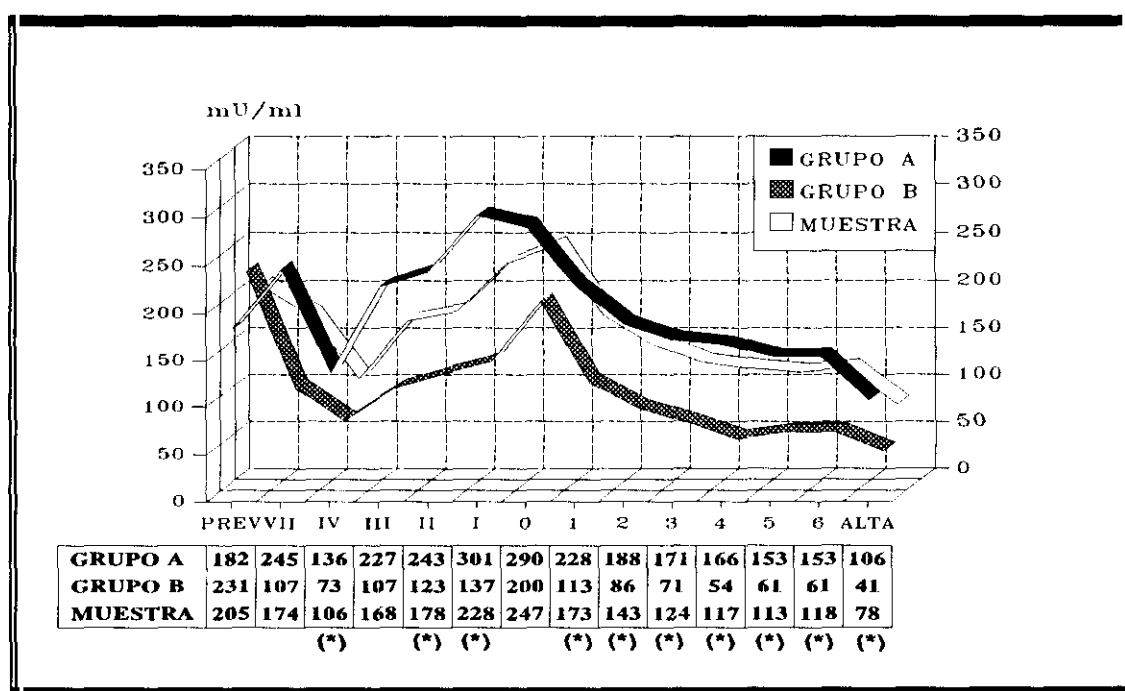


Fig. 36. Evolución de la GOT. (*) = $p < 0.05$.

TABLA LIV-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	112.9 ± 373.5 116.1 ± 98.1	36.5 ± 64.9 84.6 ± 46.3	77.5 ± 276.8 101.5 ± 79.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	170.3 ± 472.1 150.5 ± 191.1	15.2 ± 169.1 561.6 ± 1758.7	86.5 ± 340.8 372.7 ± 1300.7	N.S. N.S.

DIA VII-DIA II porcentaje	169.5 ± 503.3 211.1 ± 252.8	-3.7 ± 242.1 903 ± 3942.6	63.2 ± 370.1 635.7 ± 3088.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	109 ± 508.8 293.7 ± 505.2	-17.8 ± 245.3 965.3 ± 3853.8	39.7 ± 388.1 660 ± 2858.5	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	63 ± 525.2 417 ± 727.1	-83.9 ± 254.5 896.9 ± 2560.8	-17.1 ± 402.5 678.8 ± 1949.3	N.S. N.S.

TABLA LIV-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	11.2 ± 80 109 ± 79	-15.9 ± 120.2 602.4 ± 1812.5	-0.9 ± 99.1 330.2 ± 1213.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	12.8 ± 99.7 165.5 ± 209.9	-52.2 ± 234.4 971.2 ± 3812.9	-26.6 ± 193.3 653.8 ± 2968	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-68.7 ± 182.3 247.5 ± 422.4	-72.5 ± 239.9 1111.5 ± 3931.4	-70.5 ± 208 654.1 ± 2703.5	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-117.2 ± 226.6 341.5 ± 610.5	-100.8 ± 221.9 1038.2 ± 2740.2	-110 ± 221.1 646.3 ± 1864.6	N.S. N.S.

TABLA LIV-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	46.2 ± 80.1 86.5 ± 23.5	-24.1 ± 140.4 104.8 ± 46.1	2 ± 125 98 ± 39.9	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	46.4 ± 170.2 115.8 ± 52.8	-24.4 ± 128.4 112 ± 53.7	10.1 ± 152.5 113.8 ± 52.6	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	26.4 ± 288.7 191.3 ± 197.2	-44.9 ± 91.3 185.9 ± 178.1	-12.8 ± 205.2 188.4 ± 184.5	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	25.2 ± 132.9 116 ± 60.8	-12 ± 56.4 124.4 ± 64.4	4.4 ± 98.3 120.7 ± 62.3	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	11.5 ± 236.5 155.3 ± 120.3	-50.2 ± 184.9 266 ± 425.8	-26.3 ± 206.3 223.1 ± 343.4	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	20.4 ± 123.2 102.7 ± 39.3	-23.4 ± 129 188.7 ± 194.9	-0.6 ± 126.7 144 ± 143.2	N.S. <0.05

TABLA LV-A. Valores medios y diferencias porcentuales de GOT obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-41.8 ± 129.8 92.9 ± 50.2	-79.6 ± 130.2 70 ± 33.2	-61 ± 130.4 81.3 ± 43.6	N.S. <0.05
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-97.3 ± 145.1 95.7 ± 95.3	-124.9 ± 153.7 52.1 ± 34.6	-110.4 ± 148.6 75 ± 75.7	N.S. <0.05
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-119.9 ± 131.4 78.1 ± 68.2	-145.3 ± 172.3 48.7 ± 36.1	-132.4 ± 152 63.6 ± 56.3	N.S. <0.05
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-138.1 ± 189.3 83.1 ± 63.9	-136.5 ± 168.2 45.3 ± 37.2	-137.4 ± 178.4 65.8 ± 56.3	N.S. <0.01

TABLA LV-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-52.4 ± 119.7 98.8 ± 58.3	-33.5 ± 54.5 80.6 ± 36.2	-43.6 ± 94.9 90.3 ± 49.7	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-45.3 ± 107.9 93.8 ± 57.1	-52.5 ± 73.1 71.7 ± 38.6	-48.8 ± 91.8 82.9 ± 49.8	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	-67.1 ± 173.3 102.8 ± 64.8	-56.3 ± 92.2 70.5 ± 42.7	-62 ± 140.2 87.6 ± 57.4	N.S. <0.05
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-14.4 ± 59.5 97.3 ± 34.8	-22.9 ± 31.1 80.4 ± 23.2	-18.4 ± 47.9 89.2 ± 30.8	N.S. <0.05
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-26.1 ± 107.9 107.5 ± 78.6	-30.1 ± 51.4 78.4 ± 78.6	-27.8 ± 88.1 95.2 ± 64.8	N.S. <0.05
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-9.3 ± 72 113.4 ± 101.3	-10.2 ± 27.6 108.2 ± 85.2	-9.7 ± 55.4 111 ± 93.4	N.S. N.S.

4.7.5.2.6. GPT

En la Fig. 37 se muestra la evolución de las cifras de GPT durante el episodio de Rza. En las TABLAS LVI-A, -B, -C, -D, LVII-A, -B se muestran las diferencias entre la GPT de los distintos días de evolución.

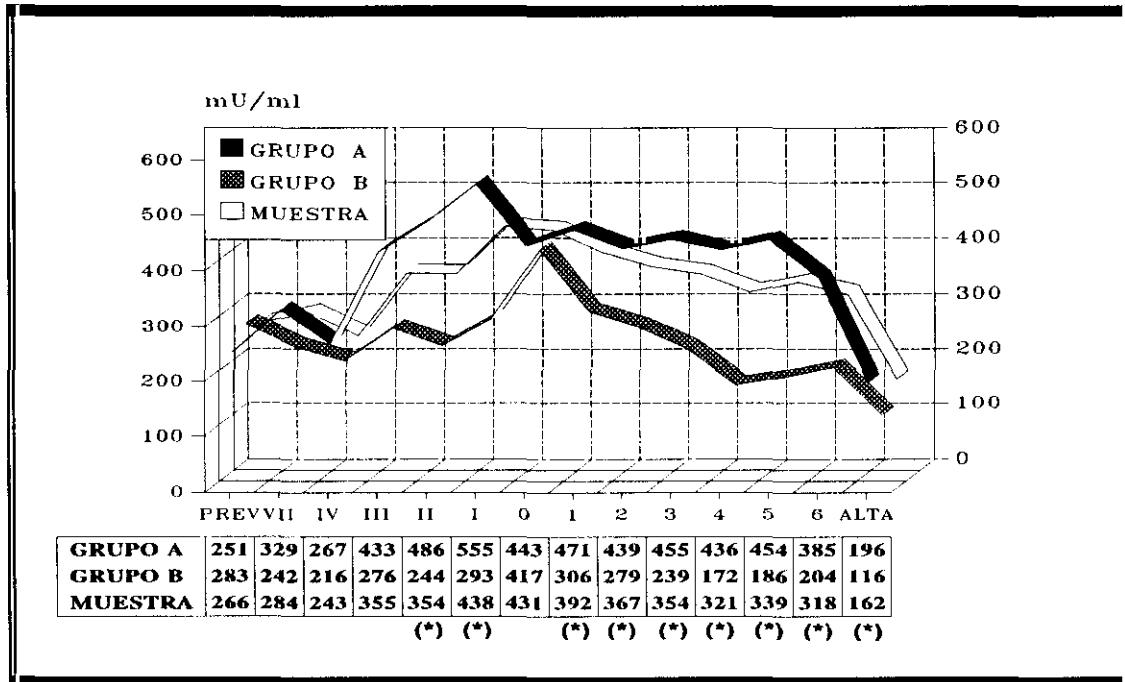


Fig. 37. Evolución de la GPT. (*)= $p < 0.05$.

TABLA LVI-A. Valores medios y diferencias porcentuales de GPT obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-27.5 ± 281.3 161.6 ± 148.5	118.8 ± 368.9 145.4 ± 179.8	56.1 ± 338.9 152.3 ± 165.6	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	7.6 ± 258.9 336.3 ± 779.4	164.4 ± 492.8 136.8 ± 180	92.4 ± 405.3 228.5 ± 545.2	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-93.1 ± 248.9 557.4 ± 1092.3	82.7 ± 468.7 244 ± 409.8	10.3 ± 398.3 373.1 ± 768.9	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-96.9 ± 322.8 243.9 ± 241.3	49.2 ± 455.9 425.8 ± 780.3	-7.2 ± 412.8 355.6 ± 632	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-265.1 ± 468.3 533.9 ± 825.5	73.1 ± 381.4 349.5 ± 808.9	-101.8 ± 457.8 444.9 ± 815.7	<0.01 N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-179.6 ± 380.1 600.5 ± 859.9	-110.2 ± 603.9 502 ± 748.1	-143.7 ± 505.2 549.5 ± 798.1	N.S. N.S.

TABLA LVI-B. *Continuación de la TABLA anterior.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	12.5 ± 186.2 112.4 ± 45.4	82.5 ± 122.8 80.4 ± 33.9	44.9 ± 162 97.6 ± 43.1	N.S. <0.05
DIA VII-DIA III porcentaje	22.1 ± 288.6 138.4 ± 106.4	23.2 ± 227.1 187.7 ± 272.4	22.7 ± 252.4 165.8 ± 213.9	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	5.9 ± 267.6 176.2 ± 164.9	54.9 ± 212 195.5 ± 332.7	35.9 ± 233.3 188.1 ± 277.8	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	28 ± 433.9 207.4 ± 245.9	4.6 ± 322.8 235.2 ± 338.1	15.2 ± 372.9 222.6 ± 296.8	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	8.1 ± 463.9 253.3 ± 294.5	-120.2 ± 556.4 329.7 ± 592.8	-61.8 ± 514.7 295 ± 477.2	N.S. N.S.

TABLA LVI-C. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	26 ± 112.7 107.7 ± 45.9	-48.2 ± 237.1 104.1 ± 46.1	-7.3 ± 179.8 106.1 ± 45.2	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	63 ± 168.1 124.3 ± 99.2	6.6 ± 104.7 113.5 ± 86.5	27.8 ± 141.8 117.5 ± 90	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-26.8 ± 247.2 155.3 ± 136.3	-71.5 ± 412.2 131.7 ± 141.8	-47.8 ± 330.4 144.2 ± 137.3	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-71.2 ± 259.6 180.4 ± 155.1	-200.5 ± 673.6 287.5 ± 644.2	-127.7 ± 481.1 227.3 ± 436	N.S. N.S.

TABLA LVI-D. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	79.7 ± 253.2 88.4 ± 33.3	32.4 ± 120.4 97.8 ± 20.8	49.1 ± 176.4 94.5 ± 25.8	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	29.7 ± 174.2 103.1 ± 37.5	-33.2 ± 176.9 104.8 ± 44.2	-3.4 ± 176.1 104 ± 40.6	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	11.1 ± 274.1 135.8 ± 111.6	-16.6 ± 137.7 130.4 ± 82.8	-4.6 ± 205.7 132.8 ± 95.1	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	81.8 ± 268.1 97.7 ± 30.6	-49.7 ± 243 109.8 ± 39.2	8.2 ± 260.2 104.5 ± 35.8	N.S. N.S.

DIA II-DIA 0 porcentaje	68.4 ± 333.4 103.5 ± 40.6	-110.3 ± 452 183.9 ± 330.3	-41 ± 415.8 152.7 ± 260.9	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	40.1 ± 175 99.3 ± 27.1	23 ± 245.8 130.1 ± 96.1	31.9 ± 209.9 114 ± 70.4	N.S. N.S.

TABLA LVII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de GPT obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-32.1 ± 153.2 94.2 ± 33.1	-60.2 ± 241.1 93.7 ± 35.5	-46.4 ± 201.6 93.9 ± 34.1	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-39.2 ± 218.9 100.1 ± 46.6	-133.2 ± 318.4 87.7 ± 45.2	-83.9 ± 272.6 94.2 ± 46	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	-48.9 ± 266.1 98.6 ± 57.5	-189.7 ± 361.5 69.9 ± 28.9	-118.1 ± 312.7 84.5 ± 47.7	N.S. <0.05
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-42 ± 259.6 108.1 ± 54.6	-151.3 ± 191.9 64 ± 29.7	-91.8 ± 235.7 88 ± 49.8	N.S. <0.001

TABLA LVII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-22.6 ± 160.9 102.1 ± 34.9	-56.4 ± 108.8 98.6 ± 44.9	-38.5 ± 138.8 100.4 ± 39.7	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-14.2 ± 209.9 229.3 ± 808.8	-99.4 ± 158.6 84.7 ± 36.7	-56.2 ± 190 158 ± 577.1	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	1.5 ± 237.2 244.2 ± 785.2	-119.7 ± 181.9 75.5 ± 44.3	-55.6 ± 220 164.9 ± 574.6	<0.05 N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	0.1 ± 106.3 315.1 ± 1293.1	-50.2 ± 65 85.6 ± 20.5	-24.3 ± 142.4 203.7 ± 928.5	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	2.3 ± 212.8 291.5 ± 1160.9	-88.9 ± 110.5 72.9 ± 27.7	-36.1 ± 181.8 199.7 ± 886.1	<0.05 N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-0.5 ± 96.8 111.5 ± 46.8	-37.4 ± 66.8 89.1 ± 23.5	-17.8 ± 85.5 101 ± 39.1	N.S. <0.05

4.7.5.2.7. FOSFATASA ALCALINA

En la Fig. 38 se muestra la evolución de las cifras de fosfatasa alcalina durante el episodio de RzA. En las TABLAS LVIII-A, -B, -C, -D, LIX-A, -B se muestran las diferencias entre la fosfatasa alcalina de los distintos días de evolución.

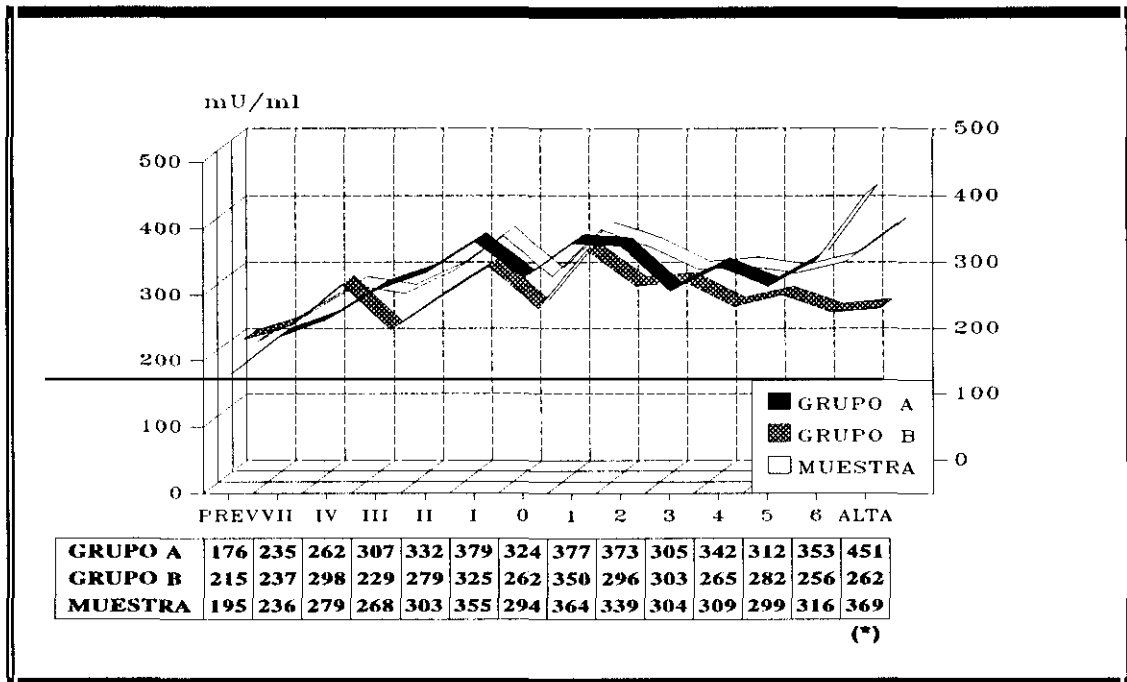


Fig. 38. Evolución de la fosfatasa alcalina. (*) = $p < 0.05$.

TABLA LVIII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de fosfatasa alcalina obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-81.7 ± 197.9 159.4 ± 96.1	-67.5 ± 228.2 171.9 ± 113.2	-73.6 ± 213.7 166.5 ± 105.3	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-104.3 ± 145.1 208 ± 126.8	-43 ± 239.9 235.9 ± 250.1	-71.2 ± 201.7 223.1 ± 200.8	N.S. N.S.

PREV-DIA III porcentaje	-198.9 ± 227.1 254.7 ± 180	-24.9 ± 311.1 231.7 ± 220.9	-99.5 ± 288 241.6 ± 201.9	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-219.2 ± 253.3 283.9 ± 224.8	-75.4 ± 208.7 232.9 ± 200.9	-127.7 ± 234.3 251.4 ± 209.3	<0.05 N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-225.5 ± 275.4 312.9 ± 279.3	-111 ± 226.7 283.1 ± 238	-168.3 ± 256.5 298 ± 257.6	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-170.7 ± 206 248.6 ± 205.4	-132.5 ± 155.6 271.7 ± 213.2	-150.5 ± 180.4 260.8 ± 207.9	N.S. N.S.

TABLA LVIII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-55.9 ± 82.1 143.7 ± 79.8	13.5 ± 164.2 122.3 ± 50.2	-23.7 ± 130 133.7 ± 67.8	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-65.7 ± 120.9 159.1 ± 117.4	-44.5 ± 197.9 166.6 ± 102.8	-54.2 ± 165.2 163.2 ± 108.3	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-158.8 ± 257.3 222.1 ± 121.6	-49.6 ± 201.3 164.1 ± 91.2	-91.8 ± 228.1 186.5 ± 106.5	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-188.1 ± 264.4 205.4 ± 116.3	-117.3 ± 147.2 202.7 ± 129.4	-148.6 ± 207.6 203.9 ± 122.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-105.7 ± 151.2 182 ± 87.3	-120.6 ± 133.2 210.8 ± 127.1	-113.8 ± 140.2 197.7 ± 110.5	N.S. N.S.

TABLA LVIII-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	-27.3 ± 47.5 109.8 ± 19.6	-2.3 ± 38.3 106.2 ± 21.7	-16.1 ± 44.7 108.2 ± 20.2	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-92.7 ± 123.7 151.1 ± 66.4	-10 ± 95.2 111 ± 32.9	-42.6 ± 113.1 126.8 ± 51.9	<0.05 N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-69.9 ± 108.5 134.2 ± 43.2	-66 ± 157 118.4 ± 35.6	-68 ± 132.1 126.5 ± 39.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-69.8 ± 131.7 134.4 ± 52.4	-24.6 ± 103.3 134.4 ± 85.6	-50 ± 120.4 134.4 ± 67.7	N.S. N.S.

TABLA LVIII-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	14.2 ± 86.3 116.6 ± 58.1	-22.8 ± 205.6 139.6 ± 173.9	-9.7 ± 172.3 131.5 ± 143.2	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-11.7 ± 56.3 115.9 ± 34.3	-55.1 ± 178.7 148.9 ± 162.6	-34.5 ± 135.4 133.3 ± 119.9	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-13.6 ± 93.6 118 ± 37.2	-69.2 ± 173.7 152.5 ± 150.2	-44.2 ± 144.4 136.9 ± 114.3	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	-19.9 ± 93.6 109 ± 25.7	-21.1 ± 86.7 110.7 ± 44.6	-20.6 ± 88.6 110 ± 37.8	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	-25.9 ± 108.4 113.9 ± 37.6	-29.1 ± 97.5 120.6 ± 61.1	-27.9 ± 100.6 118.1 ± 53.2	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	5.4 ± 50.3 98.3 ± 15.2	0.6 ± 51.7 103.5 ± 24.8	3.1 ± 50.5 100.9 ± 20.5	N.S. N.S.

TABLA LIX-A. Valores medios y diferencias porcentuales de fosfatasa alcalina obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	14.5 ± 71.2 105.3 ± 21.1	-8.4 ± 55.2 103.9 ± 26.9	2.7 ± 64.1 104.6 ± 24.1	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	34.6 ± 114.7 121.5 ± 60	-17.5 ± 81.9 102.1 ± 33.4	9.8 ± 103 112.2 ± 49.7	<0.05 N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	10.4 ± 112.6 114.6 ± 58.9	-21.6 ± 122.1 105 ± 48.7	-5.3 ± 117.5 109.9 ± 53.9	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	2.8 ± 123.7 114.4 ± 55.2	-42.8 ± 117.8 94.1 ± 46.9	-18 ± 122.1 105.2 ± 52.2	N.S. N.S.

TABLA LIX-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	6 ± 87.8 110.7 ± 49.3	-23.8 ± 85.5 96.2 ± 17.4	-8.1 ± 87.4 103.9 ± 38.2	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-24.4 ± 113.5 102 ± 47.9	-35.8 ± 111.1 95 ± 33	-30 ± 111.7 98.5 ± 41.1	N.S. N.S.

DIA 1-DIA 4 porcentaje	-10.4 ± 113.8 107 ± 44.4	-40.2 ± 93 89.7 ± 41.9	-24.7 ± 104.7 98.7 ± 43.8	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-32.2 ± 73.6 92 ± 16.2	-13.9 ± 40.9 95.3 ± 18.3	-23.4 ± 60.5 93.6 ± 17.2	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-42.3 ± 97.5 93.2 ± 19.7	-43.2 ± 51.2 85.2 ± 15.6	-42.7 ± 80.8 89.8 ± 18.4	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	-5.8 ± 60.4 100.8 ± 17	-19 ± 58.7 94.8 ± 19.2	-11.9 ± 59.5 98 ± 18.2	N.S. N.S.

4.7.5.2.8. GGT

En la Fig. 39 se muestra la evolución de las cifras de GGT durante el episodio de RZA. En las TABLAS LX-A, -B, -C, -D, LXI-A, -B se muestran las diferencias entre la GGT de los distintos días de evolución.

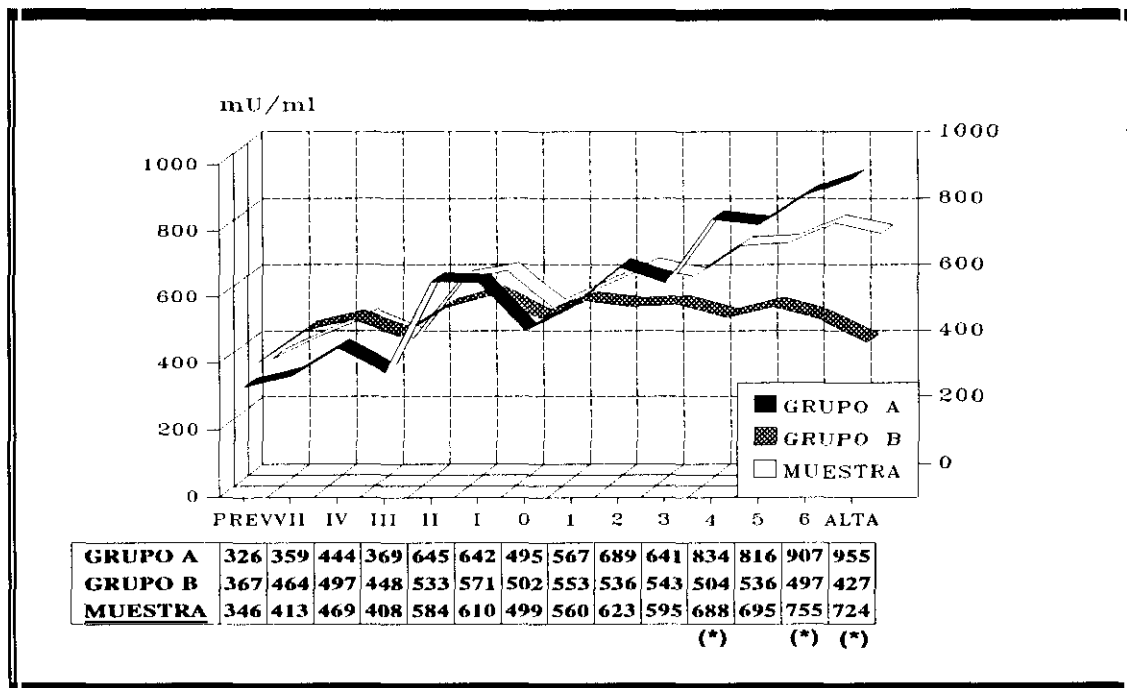


Fig. 39. Evolución de la GGT. (*) = $p < 0.05$.

TABLA LX-A. Valores medios y diferencias porcentuales de GGT obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-179.9 ± 223.5 422.2 ± 486.3	-201 ± 401.9 511.1 ± 703.7	-191.9 ± 334.3 473 ± 615.7	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-258.4 ± 261.7 586.7 ± 687.3	-212.1 ± 331.7 764.8 ± 1053.1	-233.4 ± 298.4 683 ± 896.3	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-213.3 ± 212.6 548.4 ± 671.6	-131.6 ± 439.9 526.6 ± 681.8	-166.6 ± 358.4 536 ± 667.6	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-391.3 ± 498.1 550 ± 667.7	-200.2 ± 391.2 632.3 ± 802.4	-271.9 ± 440 601.5 ± 749.5	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-344.3 ± 408.5 499.9 ± 621.6	-249.1 ± 407.3 650.1 ± 812.9	-297.6 ± 407.1 573.7 ± 719.4	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-285.8 ± 416.7 528.1 ± 829	-251.3 ± 401.1 636.5 ± 719.5	-267.9 ± 505.4 584.3 ± 769	N.S. N.S.

TABLA LX-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-97.7 ± 129.1 154.3 ± 77.5	4.5 ± 243.7 152.2 ± 103.3	-50.3 ± 195.3 153.4 ± 89.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-83.9 ± 117.5 179.5 ± 108.8	-99.6 ± 169.3 225.5 ± 149.9	-92.4 ± 146.1 204.4 ± 132.9	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-249.1 ± 350.6 265.7 ± 179.4	-77.5 ± 274.3 229.2 ± 206.3	-143.8 ± 313.7 243.3 ± 195	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-214.7 ± 320.2 231.8 ± 182.1	-160.4 ± 283 261.1 ± 208.8	-185.1 ± 298.2 247.8 ± 195.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-136.9 ± 189.2 244.1 ± 211	-161.5 ± 306 277.8 ± 237.6	-150.4 ± 257 262.5 ± 224	N.S. N.S.

TABLA LX-C. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	-27.1 ± 46 117.2 ± 22.4	9.4 ± 83.7 114.7 ± 56.3	-10.7 ± 66.9 116.1 ± 40.4	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-101.7 ± 183.2 152.5 ± 81.3	4.2 ± 145.5 126.9 ± 99	-37.5 ± 167.1 137 ± 91.9	N.S. N.S.

DIA IV-DIA I porcentaje	-52.9 ± 140.2 143.9 ± 93.9	-31.2 ± 180 129.9 ± 103.4	-42.7 ± 158.1 137.3 ± 97.2	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-52.4 ± 159.3 144.5 ± 86.3	-24.5 ± 226.8 161.7 ± 156	-40.1 ± 188.9 152 ± 119.8	N.S. N.S.

TABLA LX-D. Continuación de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	13.5 ± 73.2 110.9 ± 42.9	-25.3 ± 141.9 117.4 ± 43.9	-10.9 ± 121.2 115 ± 43	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-6.7 ± 111.4 124.9 ± 58.8	-66.4 ± 308.4 134 ± 88.3	-37.3 ± 233.1 129.6 ± 74.6	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-29.6 ± 151.3 148.7 ± 90.9	-76.9 ± 329.6 128.9 ± 91.2	-55.6 ± 262.8 137.8 ± 90.5	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	7.7 ± 122.2 111.7 ± 34.4	-25.6 ± 205.9 144.6 ± 214.5	-11.3 ± 174.2 130.5 ± 163.2	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	-13.1 ± 120.9 131.7 ± 76.1	-18.3 ± 223.6 112.1 ± 69.5	-16.3 ± 188.9 119.7 ± 72	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	13.4 ± 68 104.4 ± 39.9	12.4 ± 134.3 97.7 ± 35.4	12.9 ± 104.7 101.1 ± 37.5	N.S. N.S.

TABLA LXI-A. Valores medios y diferencias porcentuales de GGT obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	5.8 ± 90.3 107.6 ± 32.3	-52.6 ± 267.1 108.9 ± 51.9	-23.8 ± 201.2 108.3 ± 43	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	43.5 ± 141.4 130.4 ± 73.8	-34.1 ± 145.8 114.4 ± 64.2	7.2 ± 147.6 122.9 ± 69.4	<0.05 N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	106.3 ± 168.5 145.5 ± 77.7	-34.2 ± 189.3 121 ± 85.8	37.3 ± 191 133.4 ± 82	<0.01 N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	163.3 ± 190.7 161.8 ± 78.3	-59.8 ± 217.9 119.7 ± 87.7	59.7 ± 231 142.3 ± 84.7	<0.001 N.S.

TABLA LXI-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2	20 ± 122.4	10.6 ± 210.5	15.6 ± 168.1	N.S.
porcentaje	118.2 ± 66.4	102.6 ± 27	110.9 ± 52.2	N.S.
DIA 1-DIA 3	72.3 ± 187.2	5.1 ± 225.8	39.1 ± 208.5	N.S.
porcentaje	125.5 ± 58.3	107.2 ± 44.1	116.5 ± 52.3	N.S.
DIA 1-DIA 4	140.9 ± 225.3	-10.9 ± 203.5	69.4 ± 226.9	<0.01
porcentaje	142.1 ± 53.5	107.6 ± 73.5	125.9 ± 65.5	<0.05
DIA 2-DIA 3	56.5 ± 161.9	-23.1 ± 84.8	19 ± 136.4	<0.05
porcentaje	110.2 ± 28.6	96.8 ± 28.7	103.9 ± 29.2	N.S.
DIA 2-DIA 4	127.4 ± 192.2	-56.2 ± 104.5	50.3 ± 184.4	<0.001
porcentaje	124.2 ± 38.4	91 ± 25.7	110.2 ± 37.3	<0.001
DIA 3-DIA 4	60.4 ± 111.1	-16.5 ± 120.5	23.8 ± 121.1	<0.05
porcentaje	110.7 ± 23.5	106.8 ± 55.6	108.8 ± 41.6	N.S.

4.7.5.2.9. LACTATODESHIDROGENASA

En la Fig. 40 se muestra la evolución de las cifras de LDH durante el episodio de RZA.

En las TABLAS LXII-A, -B, -C, -D, LXIII-A, -B se muestran las diferencias entre la LDH de los distintos días de evolución.

TABLA LXII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de LDH obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII	142.3 ± 281.4	266.3 ± 514.1	213.2 ± 430.7	N.S.
porcentaje	82.1 ± 64.8	75.9 ± 43.9	78.6 ± 53.4	N.S.
PREV-DIA IV	37.7 ± 227.1	267.4 ± 443.8	161.9 ± 374.6	N.S.
porcentaje	107.5 ± 81	71.2 ± 46.1	87.9 ± 66.2	N.S.
PREV-DIA III	39 ± 211.4	286.4 ± 567.2	181.4 ± 463.2	N.S.
porcentaje	115.9 ± 82.1	80.4 ± 62.7	95.5 ± 72.6	N.S.
PREV-DIA II	140 ± 321.2	205.5 ± 500.6	182 ± 442.5	N.S.
porcentaje	86.9 ± 42.6	96.8 ± 68.6	93.2 ± 60.3	N.S.

PREV-DIA I porcentaje	64.7 ± 345.6 126.6 ± 87	220.3 ± 500 86 ± 62.6	142.5 ± 432.9 106.3 ± 77.9	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	76.2 ± 323.1 111.3 ± 63.6	169.7 ± 503.2 99.6 ± 68	126.6 ± 428.2 105 ± 65.7	N.S. N.S.

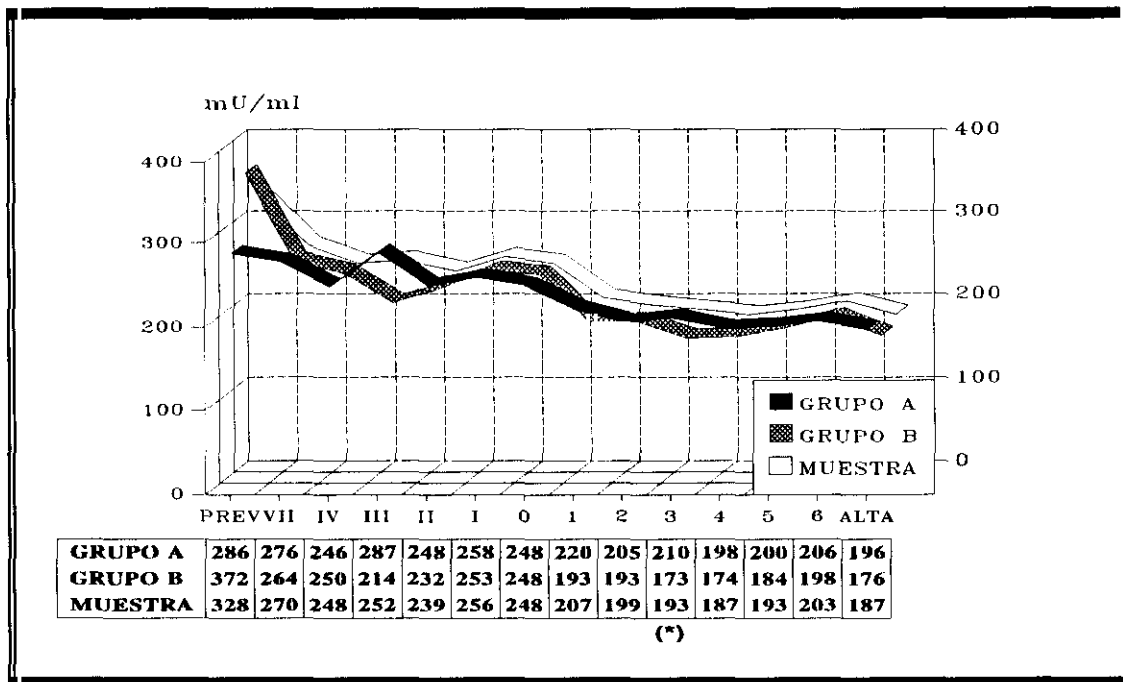


Fig. 40. Evolución de la LDH. (*) = $p < 0.05$.

TABLA LXII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	31.1 ± 170.4 104.6 ± 69.7	33.9 ± 62.6 90.3 ± 14.8	32.6 ± 129.2 97.8 ± 51.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	82.8 ± 139 86 ± 33.9	81.4 ± 320.4 97.2 ± 34	82 ± 250.7 92 ± 33.9	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	71.7 ± 154.3 94.7 ± 50.5	38.4 ± 141.7 95.5 ± 31	50.8 ± 145.6 95.2 ± 38.8	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	61.9 ± 191.5 105.7 ± 60.7	16.7 ± 81.4 97.1 ± 29.2	36.1 ± 140.3 100.8 ± 45	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	55.3 ± 181 106.6 ± 59.9	25.8 ± 294.6 112.9 ± 51.8	38.7 ± 248.7 110.1 ± 54.9	N.S. N.S.

TABLA LXII-C. Continúa de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	9.3 ± 36.6 98 ± 16.2	95.9 ± 345.2 96.1 ± 28.2	47.8 ± 230.3 97.2 ± 21.8	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	32.2 ± 172.9 107.7 ± 46.1	23.5 ± 116.8 100.7 ± 22.4	26.7 ± 137.8 103.3 ± 32.8	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-23.4 ± 102.4 122.3 ± 58.4	-1.4 ± 42 104.7 ± 30.6	-12.4 ± 77.8 113.5 ± 46.7	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-29.2 ± 100.7 125.6 ± 55.9	84.5 ± 297.2 97.1 ± 34.8	21.8 ± 215.9 112.9 ± 49	N.S. N.S.

TABLA LXII-D. Continúa de las TABLAS anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	66.4 ± 170.5 92.2 ± 27.3	-32.3 ± 158.6 106.5 ± 35.2	5.4 ± 167.9 101 ± 32.7	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	63.5 ± 205.9 96.9 ± 32.1	-56.9 ± 280 110.4 ± 59.6	0 ± 151.8 104 ± 48.4	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	42.6 ± 247.3 112 ± 49.1	-20.5 ± 53.3 109.2 ± 24.9	8.4 ± 172.3 110.5 ± 37.5	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	33.1 ± 85.5 93.6 ± 29.7	-22.8 ± 107.8 104.1 ± 21.9	0.8 ± 101.8 99.7 ± 25.7	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	6.4 ± 110.6 110.8 ± 42.8	5.6 ± 156.7 106.2 ± 43.2	5.9 ± 139.6 108 ± 42.7	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	20.7 ± 51.2 95.7 ± 16.7	22.8 ± 246.6 107.3 ± 30.5	21.8 ± 176 101.5 ± 25	N.S. N.S.

TABLA LXIII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de LDH obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en mU/ml y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	-24.5 ± 57.8 94 ± 31	-37.7 ± 83.3 90 ± 22.3	-31.4 ± 72.1 91.9 ± 26.6	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	-40.9 ± 61 85.3 ± 20.4	-46.6 ± 91.4 87.4 ± 31.3	-43.7 ± 77 86.3 ± 26.2	N.S. N.S.

DIA 0-DIA 3 porcentaje	-44.6 ± 67.7 85.9 ± 24.2	-74.8 ± 96.7 76.9 ± 25.6	-59.2 ± 83.6 81.6 ± 25	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	-51.6 ± 74.4 83.3 ± 27.7	-82.8 ± 114.4 76.2 ± 24.9	-66.1 ± 95.4 80 ± 26.4	N.S. N.S.

TABLA LXIII-B. *Continuación de la TABLA anterior.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	-18.1 ± 44.3 93.1 ± 16.5	-1.2 ± 59.6 103.9 ± 34.9	-9.5 ± 52.9 98.6 ± 27.8	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-13.6 ± 45.5 95.3 ± 19.6	-25.1 ± 43.3 90.6 ± 24	-19.4 ± 44.5 93 ± 21.9	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	-14.8 ± 55 96.4 ± 25.3	-28.6 ± 58.4 92.2 ± 26	-21.8 ± 56.7 94.2 ± 25.5	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-1 ± 40.9 102.3 ± 18.5	-28.7 ± 43.5 86.5 ± 20.5	-14.8 ± 44.1 94.4 ± 20.9	<0.05 <0.01
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-4.9 ± 46.6 100.1 ± 22.9	-28.5 ± 57.8 69.6 ± 19.4	-16.1 ± 53.1 95.1 ± 21.7	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	0.3 ± 45.8 102.5 ± 26.7	-4.8 ± 40.9 100.7 ± 17	-2.1 ± 43.3 101.6 ± 22.5	N.S. N.S.

4.7.5.3. COAGULACION

4.7.5.3.1. PLAQUETAS

En la **Fig. 41** se muestra la evolución de las cifras de plaquetas durante el episodio de RZA. En las **TABLAS LXIV-A, -B, -C, -D, LXV-A, -B** se muestran las diferencias entre los valores de plaquetas de los distintos días de evolución.

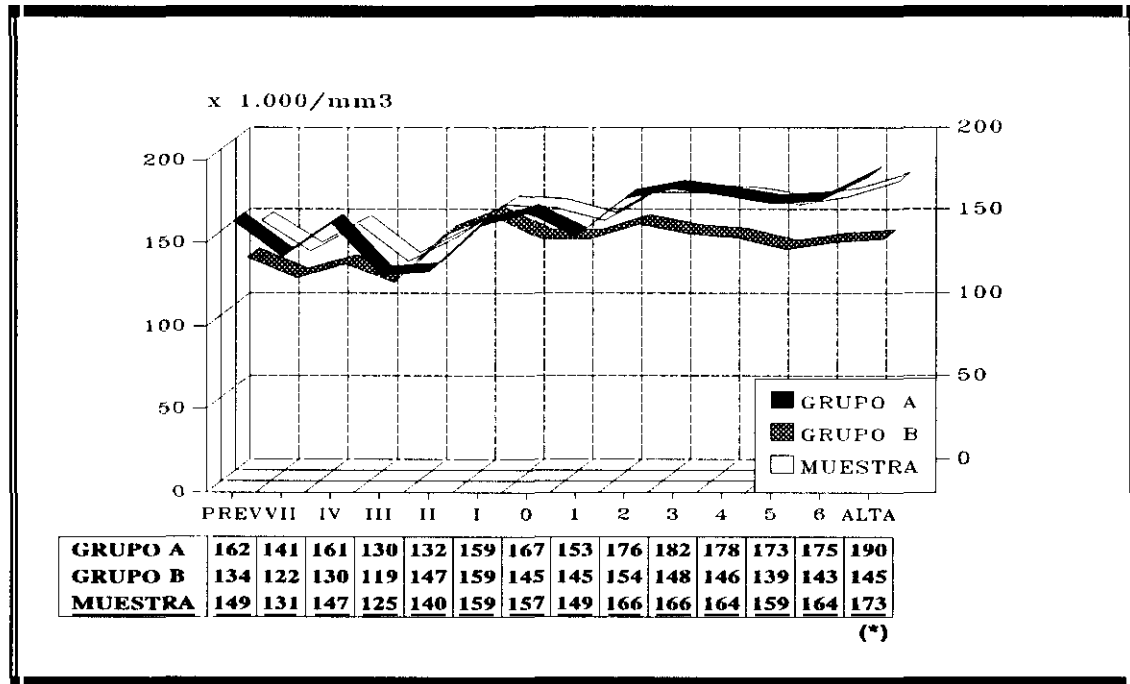


Fig. 41. Evolución de las cifras de plaquetas. (*) = $p < 0.05$.

TABLA LXIV-A. Valores medios y diferencias porcentuales de plaquetas obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en plaquetas $\times 1.000/\text{mm}^3$ y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV = última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-15.09 $\pm$ 74.68 139.9 $\pm$ 112.3	3.91 $\pm$ 97.14 149.7 $\pm$ 168.9	-5.16 $\pm$ 86.68 145.1 $\pm$ 143.1	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-52.06 $\pm$ 98.6 195.2 $\pm$ 168.9	-22.94 $\pm$ 100.81 205.5 $\pm$ 201.3	-37.5 $\pm$ 99.3 200.3 $\pm$ 183.1	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-11.08 $\pm$ 85.83 147.9 $\pm$ 106.3	1.23 $\pm$ 84.16 164 $\pm$ 140.7	-3.86 $\pm$ 83.55 157.4 $\pm$ 125.7	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-24.06 $\pm$ 88.8 148.6 $\pm$ 126.4	-21 $\pm$ 83.11 196.4 $\pm$ 188.9	-22.08 $\pm$ 84.23 179.5 $\pm$ 169.5	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	-13.14 $\pm$ 105.7 180.8 $\pm$ 207.7	-47.61 $\pm$ 86.77 247.2 $\pm$ 217.1	-31.15 $\pm$ 96.71 215.4 $\pm$ 212.8	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	-11.67 $\pm$ 96.43 175.7 $\pm$ 189.1	-23.65 $\pm$ 83.99 219.9 $\pm$ 226	-17.53 $\pm$ 89.78 197.3 $\pm$ 206.9	N.S. N.S.

TABLA LXIV-B. *Continuación de la TABLA anterior.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-9.4 ± 53.44 110.3 ± 35.9	-10.5 ± 22.44 119.3 ± 31.1	-9.89 ± 42.03 114.3 ± 33.6	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-19.33 ± 54.04 135.4 ± 84.2	-20.31 ± 27.36 132.4 ± 35.8	-19.89 ± 40.07 133.7 ± 60	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-33.71 ± 74.37 166 ± 129.6	-24.9 ± 57.02 148.1 ± 57.3	-28.53 ± 63.8 155.5 ± 92.6	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-20.13 ± 95.65 171.5 ± 142.7	-50.35 ± 64.31 186.4 ± 106.1	-36.18 ± 80.64 179.4 ± 122.7	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-26.44 ± 77.31 166.8 ± 121.9	-43.31 ± 39.9 196.7 ± 124.1	-34.87 ± 61.12 181.8 ± 121.9	N.S. N.S.

TABLA LXIV-C. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	-16.27 ± 28.78 125.1 ± 44.2	-10.42 ± 23.69 113.5 ± 28.7	-13.22 ± 25.81 119 ± 36.5	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	-21.36 ± 74.42 145.3 ± 83.2	-14.41 ± 56.13 125.6 ± 39.6	-17.14 ± 62.69 133.4 ± 59.9	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-13.62 ± 85.51 151.9 ± 93.4	-46.69 ± 59.84 149.9 ± 65.1	-28.45 ± 75.71 151.1 ± 80.6	N.S. N.S.
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-5.5 ± 65.75 145.7 ± 125.9	-31.22 ± 23.57 149.2 ± 58.8	-14.76 ± 55.19 146.9 ± 105.2	N.S. N.S.

TABLA LXIV-D. *Continuación de las TABLAS anteriores.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-18.5 ± 28.87 121.1 ± 32.9	-12.4 ± 23.83 111.8 ± 21.6	-15.04 ± 25.89 115.9 ± 27.1	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	-34.84 ± 51.18 137.5 ± 47.4	-27.75 ± 56.57 134.2 ± 55.6	-30.93 ± 53.38 135.7 ± 51.2	N.S. N.S.
DIA III-DIA 0 porcentaje	-14.85 ± 49.15 144.3 ± 85.7	-25.94 ± 30.34 141.6 ± 54.7	-20.93 ± 39.62 142.8 ± 69.2	N.S. N.S.

DIA II-DIA I porcentaje	-1.5 ± 33.61 106 ± 29.9	-7.81 ± 41.67 104.2 ± 29.2	-5.15 ± 38.12 104.9 ± 29.1	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	2.85 ± 42.22 112 ± 51.2	-2.14 ± 23.01 105.4 ± 19.2	-0.19 ± 31.4 107.9 ± 34.7	N.S. N.S.
DIA I-DIA 0 porcentaje	10.05 ± 40.47 100.6 ± 26.2	-5.88 ± 29.19 111.1 ± 31.6	2.31 ± 35.85 105.7 ± 29	N.S. N.S.

TABLA LXV-A. Valores medios y diferencias porcentuales de plaquetas obtenidos de la diferencia entre los análisis de los días posteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. La media está expresada en plaquetas $\times 1.000/\text{mm}^3$ y corresponde a la cifra del día de la izquierda restado de la del día de la derecha. El porcentaje indica el % de variación entre las cifras de los dos días de estudio (considerando el primero del 100%). En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 0-DIA 1 porcentaje	6.78 ± 41.76 104.4 ± 26.6	7.47 ± 28.51 106.9 ± 31.1	7.09 ± 36.05 105.6 ± 28.5	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 2 porcentaje	24.36 ± 58.04 118.8 ± 36.6	9.86 ± 61.91 115.8 ± 56.5	17.74 ± 59.61 117.4 ± 46.2	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 3 porcentaje	13.65 ± 43.89 112.5 ± 25.4	5.9 ± 47.11 111.1 ± 48.8	9.77 ± 45.11 111.8 ± 38.4	N.S. N.S.
DIA 0-DIA 4 porcentaje	21.38 ± 58.82 122.7 ± 49.2	-5 ± 41.65 103.3 ± 41.7	9.21 ± 52.67 113.8 ± 46.4	N.S. N.S.

TABLA LXV-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA 1-DIA 2 porcentaje	15.92 ± 33.03 112.5 ± 29.3	4.41 ± 43.59 107.7 ± 35.3	10.86 ± 38.07 110.4 ± 31.8	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 3 porcentaje	-2.04 ± 39.79 102.9 ± 24.8	2 ± 28.27 106.7 ± 40.2	0.02 ± 34.12 104.8 ± 33.3	N.S. N.S.
DIA 1-DIA 4 porcentaje	5.92 ± 50.88 108.1 ± 39.1	-7.8 ± 22.48 97.9 ± 23	-0.18 ± 40.96 103.6 ± 32.9	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 3 porcentaje	-16 ± 30.18 95 ± 21.4	1.15 ± 41.21 104.6 ± 23.8	-0.37 ± 36.12 99.3 ± 22.8	N.S. N.S.
DIA 2-DIA 4 porcentaje	-8.41 ± 48.86 101.2 ± 36.5	-10.57 ± 45.97 97.2 ± 23.1	-9.3 ± 47.17 99.6 ± 31.4	N.S. N.S.
DIA 3-DIA 4 porcentaje	4.36 ± 38.91 105.9 ± 31	-7.11 ± 27.85 95.3 ± 19.2	-0.95 ± 34.31 101 ± 26.5	N.S. N.S.

4.7.5.3.2. ACTIVIDAD DE PROTROMBINA

En la Fig. 42 se muestra la evolución de la actividad de protrombina durante el episodio de RZA. En las TABLAS LXVI-A, -B, -C, -D se muestran las diferencias entre los valores de actividad de protrombina de los distintos días de evolución. El análisis comparativo de la actividad de protrombina no ha podido realizarse en los días posteriores al inicio de la terapia con corticoides ya que no hay un tamaño de muestra suficiente.

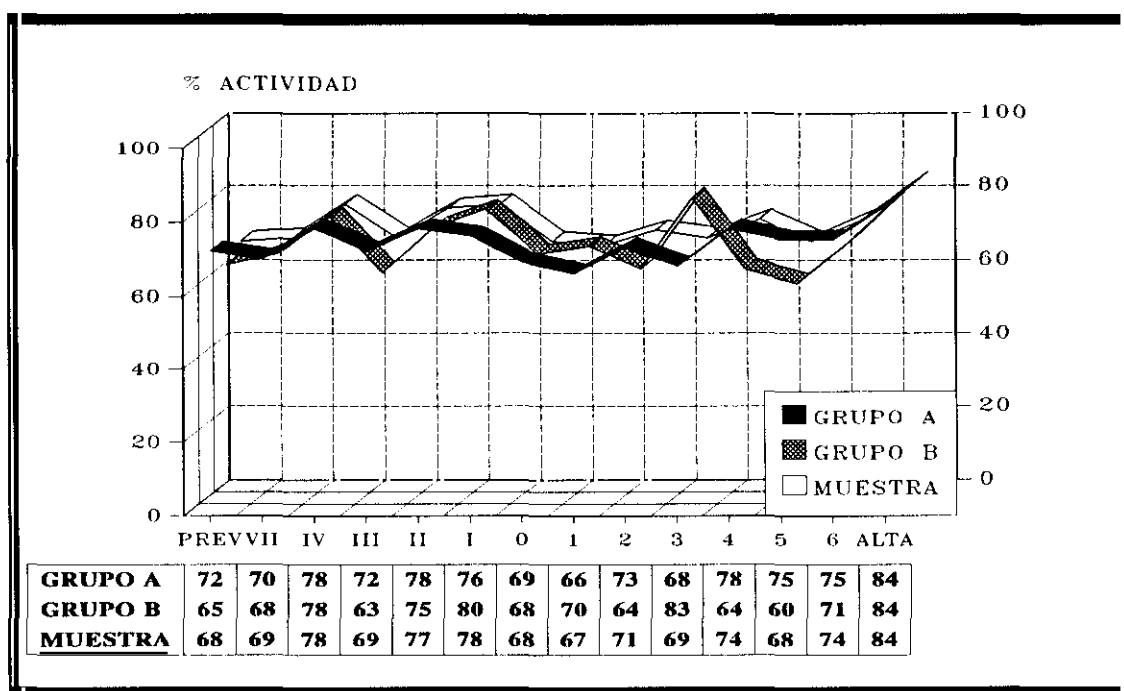


Fig. 42. Evolución de las cifras de actividad de protrombina.

TABLA LXVI-A. Valores medios y diferencias porcentuales de la actividad de protrombina obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en % y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-7.67 ± 20.46 120.9 ± 46.3	-16.18 ± 16.98 139.2 ± 37.6	-11.73 ± 18.96 129.7 ± 42.4	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	2 ± 5.47 97.2 ± 7.3	-8.33 ± 28.41 119.2 ± 44.4	-4.2 ± 22.06 110.4 ± 35.2	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-1.6 ± 23.89 108.5 ± 54.1	-10.8 ± 13.75 124.6 ± 30.3	-6.2 ± 19.01 116.6 ± 42.2	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	-0.44 ± 22.58 102.6 ± 37.8	-4.77 ± 22.67 118.9 ± 43.6	-2.61 ± 22.06 110.7 ± 40.5	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	3.25 ± 15.46 95.8 ± 26.7	-17.11 ± 23.37 139.8 ± 52.6	-7.52 ± 22.07 119.1 ± 47	N.S. <0.05
PREV-DIA 0 porcentaje	1.71 ± 15.63 98.6 ± 25.3	-22.5 ± 8.06 159.7 ± 40.2	-7.09 ± 17.76 120.9 ± 42.6	<0.05 <0.05

TABLA LXVI-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-19.33 ± 24.41 142.2 ± 48.8	-8.67 ± 21.56 119.6 ± 43.9	-14 ± 22.65 130.9 ± 45.8	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-8.12 ± 20.15 115.1 ± 38.9	4.83 ± 23.07 96.8 ± 40.2	-2.57 ± 21.63 107.2 ± 39.1	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-0.37 ± 23.21 102.7 ± 37	-0.85 ± 19.97 107.9 ± 38.1	-0.6 ± 20.98 105.1 ± 36.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-4.12 ± 18.05 110.3 ± 32.2	7.75 ± 11.08 90.6 ± 16.1	-0.16 ± 16.59 103.7 ± 28.7	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-8.57 ± 14.03 115.3 ± 24.8	-9.25 ± 4.11 117.9 ± 9.3	-8.81 ± 11.1 116.3 ± 19.9	N.S. N.S.

TABLA LXVI-C. Continuación de las TABLAS anteriores. Los valores ausentes son debidos a un tamaño de muestra insuficiente para hacer el análisis comparativo.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	-2.6 ± 11.32 103.3 ± 12.9	23.67 ± 15.04 68.3 ± 23.3	7.25 ± 17.96 90.2 ± 24	<0.05 <0.05
DIA IV-DIA II porcentaje	-6.25 ± 18.3 112 ± 34.7	7.67 ± 10.13 91.6 ± 11	2.1 ± 14.84 99.7 ± 24.1	N.S. N.S.

DIA IV-DIA I porcentaje	14.6 ± 11.3 81.8 ± 11.6	18 ± 0 74.3 ± 0	15.16 ± 10.24 81.4 ± 10.9	- -
DIA IV-DIA 0 porcentaje	5.25 ± 23.5 97 ± 32.5	-10 ± 28.3 114.2 ± 40.4	0.17 ± 23.51 102.8 ± 32.3	- -

TABLA LXVI-D. Continuación de las TABLAS anteriores. Los valores ausentes son debidos a un tamaño de muestra insuficiente para hacer el estudio comparativo.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	-4.83 ± 22.3 119.1 ± 60.8	-15.5 ± 20.56 145.5 ± 73.7	-9.1 ± 21.15 129.6 ± 63.7	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	1.85 ± 29.5 113 ± 74.7	-20 ± 4.24 158.9 ± 28.7	-3 ± 27.37 123.2 ± 68.6	- -
DIA III-DIA 0 porcentaje	5.57 ± 18.89 99.3 ± 32.1	-11.67 ± 19.01 138 ± 61.2	0.4 ± 19.7 110.9 ± 43.2	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	2.12 ± 14.32 99.1 ± 19.6	7.33 ± 13.31 88.9 ± 17.6	3.54 ± 13.6 96.3 ± 18.8	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	4 ± 26.2 107.4 ± 48.7	5 ± 12.7 94.9 ± 19.5	4.25 ± 22.71 104.3 ± 42.2	- -
DIA I-DIA 0 porcentaje	-5.71 ± 13.2 113.9 ± 25.1	-8 ± 0 117.2 ± 2.6	-6.22 ± 11.45 114.7 ± 21.8	- -

4.7.5.3.3. TIEMPO DE CEFALINA

En la Fig. 43 se muestra la evolución del tiempo de cefalina durante el episodio de RZA. En las TABLAS LXVII-A, -B, -C, -D se muestran las diferencias entre los tiempos de cefalina de los distintos días de evolución. El análisis comparativo no ha podido realizarse en los días posteriores al inicio de la terapia con corticoides ya que no hay un tamaño de muestra suficiente.

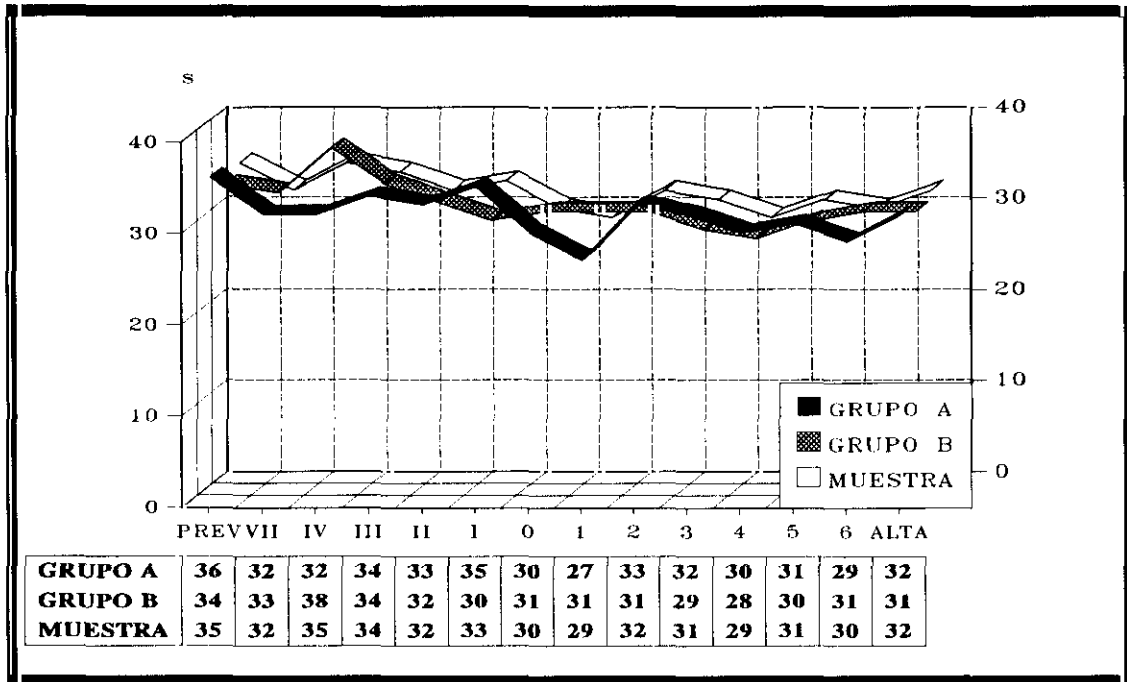


Fig. 43. Evolución de las cifras del tiempo de cefalina.

TABLA LXVII-A. Valores medios y diferencias porcentuales del tiempo de cefalina obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en segundos y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	7.92 ± 17.14 88.5 ± 27.1	6 ± 6.43 85.6 ± 14.5	7.04 ± 13.12 87.2 ± 21.8	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	-2.33 ± 4.72 108.7 ± 15.2	-9 ± 31.88 117.9 ± 69.3	-6.77 ± 25.53 114.9 ± 55.5	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	-5.4 ± 9.55 118.5 ± 31	4 ± 6.08 90.4 ± 15.5	-0.7 ± 9.03 104.5 ± 27.5	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	7.1 ± 21.74 93.1 ± 36.3	6.22 ± 8.24 85 ± 18.6	6.68 ± 16.33 89.3 ± 28.9	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	0.75 ± 7.64 99.5 ± 22	3.44 ± 4.58 90.7 ± 11.2	2.17 ± 6.17 94.9 ± 17.2	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	3.5 ± 10.87 93.5 ± 30.4	3.25 ± 8.05 94.3 ± 24.6	3.42 ± 9.64 93.8 ± 27.4	N.S. N.S.

TABLA LXVII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	0.83 ± 5.34 98 ± 16.1	-7.67 ± 41.22 134.2 ± 137.4	-3.42 ± 28.37 116.1 ± 95.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-0.62 ± 9.92 104.2 ± 33.4	3.33 ± 6.91 92.6 ± 17.9	1.07 ± 8.69 99.2 ± 27.6	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	-0.12 ± 9.46 102.1 ± 32.4	4.42 ± 9.89 91.1 ± 28.7	2 ± 9.61 97 ± 30.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-13.71 ± 38.22 136.9 ± 101.3	3 ± 9.52 95.5 ± 21.7	-7.64 ± 31.22 121.9 ± 82.1	N.S. N.S.
DIA VII-DIA 0 porcentaje	0 ± 8.79 101.8 ± 30.1	3.75 ± 10.81 93.8 ± 25.6	1.36 ± 9.22 98.9 ± 27.5	N.S. N.S.

TABLA LXVII-C. Continuación de las TABLAS anteriores. Los valores ausentes son debidos a un tamaño de muestra insuficiente para el estudio comparativo.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	0.8 ± 1.79 97.3 ± 5.7	-5 ± 7.81 115.3 ± 23.5	-1.37 ± 5.32 104.1 ± 16.2	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	0.75 ± 4.92 97.8 ± 13.8	15.16 ± 38.21 87.8 ± 32.8	9.4 ± 29.57 91.8 ± 26.3	N.S. N.S.
DIA IV-DIA I porcentaje	-17.4 ± 44 141.7 ± 107.9	2 ± 0 93.9 ± 0	-14.17 ± 40.18 133.7 ± 98.5	- -
DIA IV-DIA 0 porcentaje	2.75 ± 2.5 91.8 ± 6.9	0.5 ± 4.9 98.6 ± 15.2	2 ± 3.16 94.1 ± 9.3	- -

TABLA LXVII-D. Continuación de las TABLAS anteriores. Los valores ausentes son debidos a un tamaño de muestra insuficiente para hacer el estudio comparativo.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	0.2 ± 4.71 99.6 ± 12.9	3 ± 4.24 92.6 ± 9.2	1.44 ± 4.47 96.5 ± 11.3	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	4.16 ± 6.11 90.9 ± 15.5	9.5 ± 9.19 78.7 ± 18	5.5 ± 6.7 87.8 ± 15.8	- -
DIA III-DIA 0 porcentaje	1 ± 3.52 97.9 ± 9.6	5.33 ± 11.15 89.2 ± 24.6	2.44 ± 6.6 95 ± 15.1	N.S. N.S.

DIA II-DIA I porcentaje	4.42 ± 6.87 90.8 ± 15.9	4.33 ± 8.32 89.3 ± 20.4	4.4 ± 6.85 90.4 ± 16.2	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	2.33 ± 6.31 95.7 ± 16.4	8.5 ± 0.7 78.6 ± 3.3	3.87 ± 6.05 91.5 ± 16	- -
DIA I-DIA 0 porcentaje	0.14 ± 3.8 99.7 ± 10.8	-0.5 ± 3.53 101.6 ± 11.4	0 ± 3.53 100.1 ± 10.3	- -

4.7.5.3.4. FIBRINOGENO

En la Fig. 44 se muestra la evolución de los niveles de fibrinógeno durante el episodio de RzA. En las TABLAS LXVIII-A, -B, -C, -D se muestran las diferencias entre los niveles de fibrinógeno de los distintos días de evolución. El análisis comparativo no ha podido realizarse en los días posteriores al inicio de la terapia con corticoides ya que no hay un tamaño de muestra suficiente para poder realizarlo.

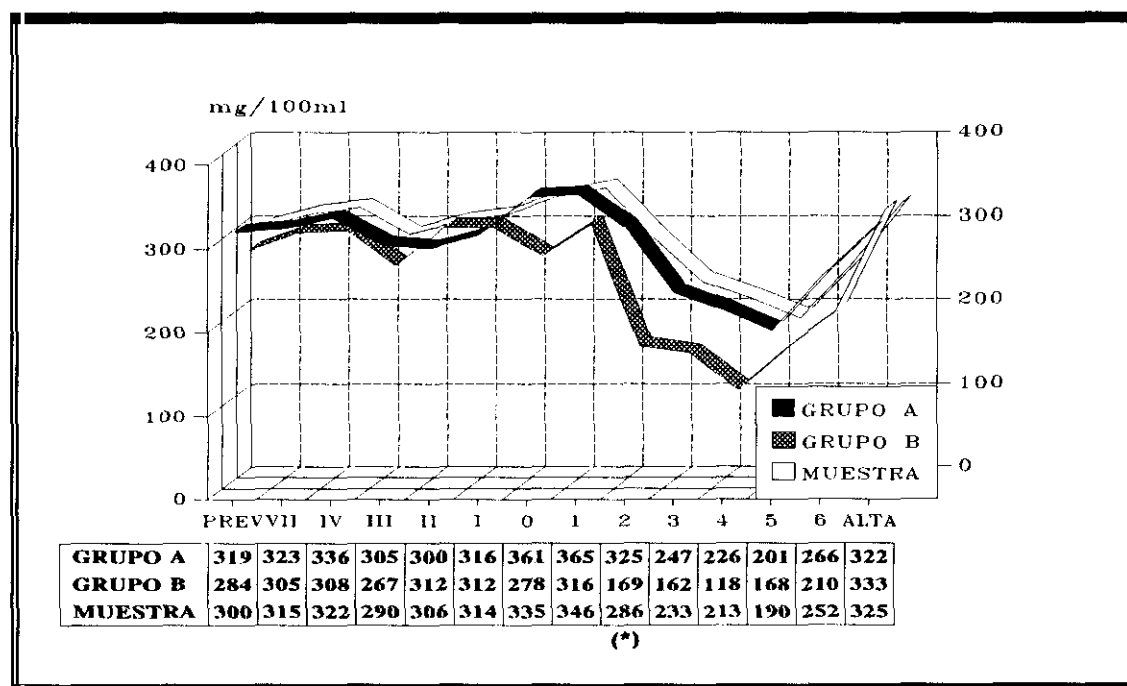


Fig. 44. Evolución de las cifras de fibrinógeno. (*) = $p < 0.05$.

TABLA LXVIII-A. Valores medios y diferencias porcentuales de fibrinógeno obtenidos de la diferencia de los análisis entre los días anteriores al inicio del tratamiento con bolos de corticoides. El porcentaje indica el % de variación de las cifras en los dos días de estudio (el primero se considera del 100%). La media está expresada en mg/100ml y corresponde a la cifra del día de la derecha restado a la del día de la izquierda. En las celdas situadas a la izquierda de la tabla se indican los días. PREV= última analítica existente antes del inicio de la clínica o alteración enzimática.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
PREV-DIA VII porcentaje	-36.5 ± 95.6 121.4 ± 49.7	-77.9 ± 97 131.5 ± 37.3	-56.3 ± 96.4 126.2 ± 43.5	N.S. N.S.
PREV-DIA IV porcentaje	18.5 ± 86.8 96 ± 30.2	-16.7 ± 97.5 104.1 ± 32.3	-2.6 ± 90.1 100.8 ± 30	N.S. N.S.
PREV-DIA III porcentaje	10.8 ± 152 95.6 ± 40.2	41.2 ± 125.6 98.2 ± 30.9	26 ± 132.4 96.9 ± 33.9	N.S. N.S.
PREV-DIA II porcentaje	6.2 ± 94.6 99 ± 27.6	-11.9 ± 57.4 108.1 ± 19.6	-2.8 ± 76.5 103.6 ± 23.7	N.S. N.S.
PREV-DIA I porcentaje	5.7 ± 106.4 102.1 ± 29.3	-59.6 ± 83.7 128.1 ± 39.9	-26.9 ± 98.4 115.1 ± 36.4	N.S. N.S.
PREV-DIA 0 porcentaje	47 ± 80.6 88 ± 22.3	-51.5 ± 166.6 134.3 ± 77.2	11.2 ± 121.2 104.8 ± 51.3	N.S. N.S.

TABLA LXVIII-B. Continuación de la TABLA anterior.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA VII-DIA IV porcentaje	-123.2 ± 78.5 151.9 ± 44	30.7 ± 150.8 103.4 ± 44.4	-46.2 ± 139.9 127.6 ± 49.2	N.S. N.S.
DIA VII-DIA III porcentaje	-32.1 ± 131.8 111.5 ± 44.8	45.8 ± 161.7 100.6 ± 49.6	1.3 ± 145 106.8 ± 45.4	N.S. N.S.
DIA VII-DIA II porcentaje	12.4 ± 93.3 100.1 ± 27.5	-2.6 ± 158.2 119 ± 72.1	5.4 ± 123.1 109 ± 52	N.S. N.S.
DIA VII-DIA I porcentaje	-56.9 ± 54 125 ± 27.2	52 ± 38.7 81.9 ± 8.9	-27.2 ± 70.2 113.3 ± 30.6	<0.05 <0.05
DIA VII-DIA 0 porcentaje	-90.6 ± 221.1 143.1 ± 103.1	-48.2 ± 186 143.6 ± 108.2	-75.2 ± 200.4 143.3 ± 99.5	N.S. N.S.

TABLA LXVIII-C. Continuación de las TABLAS anteriores. Los valores ausentes son debidos a un tamaño de muestra insuficiente para hacer el estudio comparativo.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA IV-DIA III porcentaje	13.4 ± 125 94.5 ± 30.7	49.3 ± 7 83.5 ± 5.4	26.9 ± 96.4 90.4 ± 24.1	N.S. N.S.
DIA IV-DIA II porcentaje	63.7 ± 63.6 83 ± 16.7	-42.7 ± 106 120 ± 45.3	-0.1 ± 103 105.2 ± 40	N.S. N.S.

DIA IV-DIA I porcentaje	54.4 ± 84.99 89.6 ± 22.3	70 ± 0 68.2 ± 0	57 ± 76.3 86 ± 21.8	- -
DIA IV-DIA 0 porcentaje	-61.75 ± 276.3 122.4 ± 95.4	162.5 ± 138.6 67.7 ± 32.8	13 ± 259.5 104.2 ± 80.5	- -

TABLA LXVIII-D. Continuación de las TABLAS anteriores. Los valores ausentes son debidos a un tamaño de muestra insuficiente para hacer el estudio comparativo.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIA III-DIA II porcentaje	28.7 ± 175.9 107.4 ± 51.8	-98.2 ± 139.5 152 ± 81.5	-22.1 ± 167.2 125.3 ± 65	N.S. N.S.
DIA III-DIA I porcentaje	14 ± 149.7 109.5 ± 37.8	-29.5 ± 70 117.3 ± 41.2	4.3 ± 133.4 111.2 ± 36	- -
DIA III-DIA 0 porcentaje	-32.6 ± 246.3 124.1 ± 93.5	-91.3 ± 102.8 138.3 ± 37.9	-50.2 ± 208.8 128.4 ± 78.7	N.S. N.S.
DIA II-DIA I porcentaje	-14.6 ± 61.4 110.5 ± 25.3	92.7 ± 196.6 82.3 ± 48.2	14.6 ± 113.5 102.8 ± 33	N.S. N.S.
DIA II-DIA 0 porcentaje	-76.8 ± 196.8 124.5 ± 65.9	162 ± 138.6 60.4 ± 23.9	-17.1 ± 206.5 108.4 ± 63.7	- -
DIA I-DIA 0 porcentaje	-65.4 ± 178.4 120.2 ± 55.7	-13.5 ± 51.6 111.9 ± 30.3	-53.9 ± 157.2 118.3 ± 49.5	- -

4.8. ESTUDIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD

4.8.1. HLA DONANTE

En la **TABLA LXIX** se muestran las frecuencias y el estudio comparativo de los HLA de los donantes. No hubo diferencias significativas en el HLA-A, Bw4/Bw6, DR ni DQ. Sí encontramos significación en el HLA-B37 (0% en el Grupo A y 13% en el Grupo B) y en el HLA-Cw3 (0% en el A y 13% en el B).

TABLA LXIX. *Frecuencias del HLA de los donantes*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
HLA-A				
-A1	3 (14.3%)	4 (13.3%)	7 (13.7%)	N.S.
-A2	6 (28.6%)	12 (40%)	18 (35.3%)	N.S.
-A3	3 (14.3%)	5 (16.7%)	8 (15.7%)	N.S.
-A11	3 (14.3%)	6 (20%)	9 (17.6%)	N.S.
-A23	1 (4.7%)	2 (6.7%)	3 (5.9%)	N.S.
-A24	3 (14.3%)	6 (20%)	9 (17.6%)	N.S.
-A25	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-A26	4 (19%)	2 (6.7%)	6 (11.7%)	N.S.
-A29	4 (19%)	4 (13.3%)	8 (15.7%)	N.S.
-A30	1 (4.7%)	1 (3.3%)	2 (3.9%)	N.S.
-A31	-	3 (10%)	3 (5.9%)	N.S.
-A32	2 (9.5%)	3 (10%)	5 (9.8%)	N.S.
-A33	3 (14.3%)	2 (6.7%)	5 (9.8%)	N.S.
-A34	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
HLA-B				
-B7	5 (23.8%)	2 (6.7%)	7 (13.7%)	N.S.
-B8	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-B14	3 (14.3%)	7 (23.3%)	10 (19.6%)	N.S.
-B17	3 (14.3%)	-	3 (5.9%)	N.S.
-B18	3 (14.3%)	5 (16.7%)	8 (15.7%)	N.S.
-B27	1 (4.7%)	1 (3.3%)	2 (3.9%)	N.S.
-B35	1 (4.7%)	5 (16.7%)	6 (11.7%)	N.S.
-B37	-	4 (13.3%)	4 (7.8%)	<0.05
-B39	2 (9.5%)	-	2 (3.9%)	N.S.
-B41	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B44	7 (33.3%)	5 (16.7%)	12 (23.5%)	N.S.
-B45	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B49	1 (4.7%)	1 (3.3%)	2 (3.9%)	N.S.
-B50	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-B51	4 (19%)	10 (33.3%)	14 (27.5%)	N.S.
-B55	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B57	2 (9.5%)	1 (3.3%)	3 (5.9%)	N.S.
-B58	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B60	-	2 (6.7%)	2 (3.9%)	N.S.
-B62	-	2 (6.7%)	2 (3.9%)	N.S.
-Bw4	14 (66.7%)	17 (56.7%)	31 (60.8%)	N.S.
-Bw6	16 (76.2%)	21 (70%)	37 (72.5%)	N.S.
HLA-C				
-Cw1	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-Cw2	1 (4.7%)	2 (6.7%)	3 (5.9%)	N.S.
-Cw3	-	4 (13.3%)	4 (7.8%)	<0.05
-Cw4	2 (9.5%)	6 (20%)	8 (15.7%)	N.S.
-Cw5	4 (19%)	5 (16.7%)	9 (17.6%)	N.S.
-Cw6	2 (9.5%)	2 (6.7%)	4 (7.8%)	N.S.
-Cw7	7 (33.3%)	5 (16.7%)	12 (23.5%)	N.S.
-Cw8	1 (4.7%)	3 (10%)	4 (7.8%)	N.S.

HLA-DR				
-DR1	3 (14.3%)	5 (16.7%)	8 (15.7%)	N.S.
-DR2	5 (23.8%)	5 (16.7%)	10 (19.6%)	N.S.
-DR3	3 (14.3%)	6 (20%)	9 (17.6%)	N.S.
-DR4	5 (23.8%)	9 (30%)	14 (27.5%)	N.S.
-DR5	2 (9.5%)	1 (3.3%)	3 (5.9%)	N.S.
-DR6	3 (14.3%)	4 (13.3%)	7 (13.7%)	N.S.
-DR7	5 (23.8%)	8 (26.7%)	13 (25.5%)	N.S.
-DR8	1 (4.7%)	4 (13.3%)	5 (9.8%)	N.S.
-DR9	2 (9.5%)	2 (6.7%)	4 (7.8%)	N.S.
-DR11	4 (19%)	5 (16.7%)	9 (17.6%)	N.S.
-DR12	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-DR52	10 (47.6%)	15 (50%)	25 (49%)	N.S.
-DR53	9 (42.8%)	19 (63.3%)	28 (54.9%)	N.S.
HLA-DQ				
-DQ1	11 (52.4%)	15 (50%)	26 (60%)	N.S.
-DQ2	7 (33.3%)	13 (43.3%)	20 (39.2%)	N.S.
-DQ3	7 (33.3%)	12 (40%)	19 (37.2%)	N.S.
-DQ7	5 (23.8%)	3 (10%)	8 (15.7%)	N.S.
-DQ8	-	2 (6.7%)	2 (3.9%)	N.S.

4.8.2. HLA RECEPTOR

En la **TABLA LXX** se muestran los resultados del estudio del HLA de los receptores. Hubo diferencias estadísticamente significativas en el HLA-A24 (38% en el Grupo A y 13% en el B), A25 (0% en el A y 13% en el B) y Cw4 (10% en el A y 33% en el B).

TABLA LXX. Frecuencias del HLA de los receptores

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
HLA-A				
-A1	6 (28.6%)	7 (23.3%)	13 (25.5%)	N.S.
-A2	9 (42.8%)	13 (43.3%)	21 (41.2%)	N.S.
-A3	1 (4.7%)	4 (13.3%)	5 (9.8%)	N.S.
-A11	3 (14.3%)	4 (13.3%)	7 (13.7%)	N.S.
-A23	-	3 (10%)	3 (5.9%)	N.S.
-A24	8 (38.1%)	4 (13.3%)	12 (23.5%)	<0.05
-A25	-	4 (13.3%)	4 (7.8%)	<0.05
-A26	1 (4.7%)	1 (3.3%)	2 (3.9%)	N.S.
-A28	1 (4.7%)	2 (6.7%)	3 (5.9%)	N.S.
-A29	3 (14.3%)	4 (13.3%)	7 (13.7%)	N.S.
-A30	3 (14.3%)	7 (23.3%)	10 (19.6%)	N.S.
-A31	1 (4.7%)	2 (6.7%)	3 (5.9%)	N.S.
-A32	2 (9.5%)	1 (3.3%)	3 (5.9%)	N.S.
-A33	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-A34	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.

HLA-B				
-B7	2 (9.5%)	4 (13.3%)	6 (11.7%)	N.S.
-B8	2 (9.5%)	3 (10%)	5 (9.8%)	N.S.
-B13	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B14	2 (9.5%)	1 (3.3%)	3 (5.9%)	N.S.
-B18	3 (14.3%)	6 (20%)	9 (17.6%)	N.S.
-B27	2 (9.5%)	3 (10%)	5 (9.8%)	N.S.
-B35	4 (19%)	4 (13.3%)	8 (15.7%)	N.S.
-B37	-	2 (6.7%)	2 (3.9%)	N.S.
-B38	5 (23.8%)	3 (10%)	8 (15.7%)	N.S.
-B39	1 (4.7%)	3 (10%)	4 (7.8%)	N.S.
-B44	4 (19%)	10 (33.3%)	14 (27.4%)	N.S.
-B45	2 (9.5%)	1 (3.3%)	3 (5.9%)	N.S.
-B49	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-B50	1 (4.7%)	3 (10%)	4 (7.8%)	N.S.
-B51	1 (4.7%)	5 (16.7%)	6 (11.7%)	N.S.
-B52	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B53	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-B55	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-B56	2 (9.5%)	-	2 (3.9%)	N.S.
-B57	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B58	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-B61	3 (14.3%)	2 (6.7%)	5 (9.8%)	N.S.
-B62	3 (14.3%)	1 (3.3%)	4 (7.8%)	N.S.
-B63	1 (4.7%)	1 (3.3%)	2 (3.9%)	N.S.
-B70	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-Bw4	13 (61.9%)	22 (73.3%)	35 (68.6%)	N.S.
-Bw6	17 (80.9%)	23 (76.7%)	40 (78.4%)	N.S.
HLA-C				
-Cw1	3 (14.3%)	2 (6.7%)	5 (9.8%)	N.S.
-Cw2	3 (14.3%)	2 (6.7%)	5 (9.8%)	N.S.
-Cw3	3 (14.3%)	2 (6.7%)	5 (9.8%)	N.S.
-Cw4	2 (9.5%)	10 (33.3%)	12 (23.5%)	<0.05
-Cw5	4 (19%)	7 (23.3%)	11 (21.6%)	N.S.
-Cw6	3 (14.3%)	5 (16.7%)	8 (15.7%)	N.S.
-Cw7	5 (23.8%)	3 (10%)	8 (15.7%)	N.S.
-Cw8	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
HLA-DR				
-DR1	3 (14.3%)	5 (16.7%)	8 (15.7%)	N.S.
-DR2	3 (14.3%)	6 (20%)	9 (17.6%)	N.S.
-DR3	6 (28.6%)	10 (33.3%)	16 (31.4%)	N.S.
-DR4	4 (19%)	8 (26.7%)	12 (23.5%)	N.S.
-DR5	3 (14.3%)	-	3 (5.9%)	N.S.
-DR6	2 (9.5%)	6 (20%)	8 (15.7%)	N.S.
-DR7	7 (33.3%)	9 (30%)	16 (31.4%)	N.S.
-DR8	2 (9.5%)	1 (3.3%)	3 (5.9%)	N.S.
-DR9	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-DR10	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-DR11	3 (14.3%)	3 (10%)	6 (11.8%)	N.S.
-DR13	2 (9.5%)	2 (6.7%)	4 (7.8%)	N.S.
-DR52	14 (66.7%)	19 (63.3%)	33 (64.7%)	N.S.
-DR53	10 (47.6%)	15 (50%)	25 (49%)	N.S.
HLA-DQ				
-DQ1	10 (47.6%)	17 (56.7%)	27 (52.9%)	N.S.
-DQ2	9 (42.8%)	18 (60%)	27 (52.9%)	N.S.
-DQ3	5 (23.8%)	6 (20%)	11 (21.6%)	N.S.
-DQ7	4 (19%)	5 (16.7%)	9 (17.6%)	N.S.
-DQ8	1 (4.7%)	1 (3.3%)	2 (3.9%)	N.S.

4.8.3. ANALISIS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El estudio de compatibilidad individual y por grupos (según sea HLA-A, B, Bw4/Bw6, C, DR, DR52/DR53 o DQ) se muestran en las **TABLAS LXXI, LXXII-A y LXXII-B**, respectivamente. Las diferencias estadísticamente significativas fueron en la incompatibilidad HLA-B37 y HLA Cw3 que fueron en ambos caso de 0% y 13.3% en el grupo A y B respectivamente.

TABLA LXXI. Estudio de compatibilidad individual. Se muestra el número de incompatibilidades de cada HLA, en los dos grupos de estudio y en la muestra.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
HLA-A				
-A1	3 (14.3%)	4 (13.3%)	7 (13.7%)	N.S.
-A2	5 (23.7%)	7 (23.3%)	12 (23.5%)	N.S.
-A3	3 (14.3%)	3 (10%)	6 (11.7%)	N.S.
-A11	3 (14.3%)	5 (16.6%)	8 (15.7%)	N.S.
-A23	1 (4.7%)	2 (6.7%)	3 (5.9%)	N.S.
-A24	3 (14.3%)	5 (16.6%)	8 (15.7%)	N.S.
-A25	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-A26	4 (19%)	2 (6.7%)	6 (11.7%)	N.S.
-A29	4 (19%)	4 (13.3%)	8 (15.7%)	N.S.
-A30	1 (4.7%)	1 (3.3%)	2 (3.9%)	N.S.
-A31	-	2 (6.7%)	2 (3.9%)	N.S.
-A32	2 (9.5%)	3 (10%)	5 (9.8%)	N.S.
-A33	3 (14.3%)	2 (6.7%)	5 (9.8%)	N.S.
-A34	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
HLA-B				
-B7	5 (23.8%)	2 (6.7%)	7 (13.7%)	N.S.
-B8	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-B14	2 (9.5%)	6 (20%)	8 (15.7%)	N.S.
-B17	3 (14.3%)	-	3 (5.9%)	N.S.
-B18	3 (14.3%)	5 (16.7%)	8 (15.7%)	N.S.
-B27	1 (4.7%)	1 (3.3%)	2 (3.9%)	N.S.
-B35	-	3 (10%)	3 (5.9%)	N.S.
-B37	-	4 (13.3%)	4 (7.8%)	<0.05
-B39	2 (9.5%)	-	2 (3.9%)	N.S.
-B41	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B44	5 (23.8%)	3 (10%)	8 (15.7%)	N.S.
-B45	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B49	1 (4.7%)	1 (3.3%)	2 (3.9%)	N.S.
-B50	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-B51	4 (19%)	8 (26.7%)	12 (23.5%)	N.S.
-B55	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B57	2 (9.5%)	1 (3.3%)	3 (5.9%)	N.S.
-B58	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-B60	-	2 (6.7%)	2 (3.9%)	N.S.
-B62	-	2 (6.7%)	2 (3.9%)	N.S.
-Bw4	5 (23.8%)	3 (10%)	8 (15.7%)	N.S.
-Bw6	4 (19%)	6 (20%)	10 (19.6%)	N.S.

HLA-C				
-Cw1	1 (4.7%)	-	1 (1.9%)	N.S.
-Cw2	1 (4.7%)	2 (6.7%)	3 (5.9%)	N.S.
-Cw3	-	4 (13.3%)	4 (7.8%)	<0.05
-Cw4	2 (9.5%)	4 (13.3%)	6 (11.7%)	N.S.
-Cw5	3 (14.2%)	4 (13.3%)	7 (13.7%)	N.S.
-Cw6	2 (9.5%)	2 (6.7%)	4 (7.8%)	N.S.
-Cw7	5 (23.8%)	5 (16.7%)	10 (19.6%)	N.S.
-Cw8	1 (4.7%)	3 (10%)	4 (7.8%)	N.S.
HLA-DR				
-DR1	3 (14.3%)	5 (16.7%)	8 (15.7%)	N.S.
-DR2	5 (23.8%)	5 (16.7%)	10 (19.6%)	N.S.
-DR3	3 (14.3%)	4 (13.3%)	7 (13.7%)	N.S.
-DR4	3 (14.3%)	6 (20%)	9 (17.6%)	N.S.
-DR5	2 (9.5%)	1 (3.3%)	3 (5.9%)	N.S.
-DR6	3 (14.3%)	3 (10%)	6 (11.7%)	N.S.
-DR7	2 (9.5%)	6 (20%)	8 (15.7%)	N.S.
-DR8	1 (4.7%)	4 (13.3%)	5 (9.8%)	N.S.
-DR9	2 (9.5%)	2 (6.7%)	4 (7.8%)	N.S.
-DR11	4 (19%)	5 (16.7%)	9 (17.6%)	N.S.
-DR12	-	1 (3.3%)	1 (1.9%)	N.S.
-DR52	2 (9.5%)	6 (20%)	8 (15.7%)	N.S.
-DR53	4 (19%)	6 (20%)	10 (19.6%)	N.S.
HLA-DQ				
-DQ1	6 (28.5%)	8 (26.6%)	14 (27.3%)	N.S.
-DQ2	2 (9.5%)	4 (13.3%)	6 (11.7%)	N.S.
-DQ3	4 (19%)	9 (30%)	13 (25.4%)	N.S.
-DQ7	3 (14.3%)	3 (10%)	6 (11.7%)	N.S.
-DQ8	-	2 (6.7%)	2 (3.9%)	N.S.

TABLA LXXII-A. Estudio de incompatibilidades A, B, Bw4/Bw6, C, DR, DR52/DR53 y DQ. Se muestran el número de incompatibilidades de cada grupo siendo el mínimo de cero y el máximo de dos en cada grupo, excepto en Bw4/Bw6 y DR52/DR53 que el máximo es de uno. La incompatibilidad total es la suma de todas las anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
INCOMPAT. HLA-A				
Cero	0	0	0	
Una	1 (7.69%)	7 (31.82%)	8 (22.85%)	N.S.
Dos	12 (92.31%)	15 (68.18%)	27 (77.14%)	
INCOMPAT. HLA-B				
Cero	0	1 (5.26%)	1 (2.77%)	
Una	3 (17.65%)	5 (26.31%)	8 (22.22%)	N.S.
Dos	14 (82.35%)	13 (68.42%)	27 (75.00%)	
INCOMPAT. HLA-Bw4/Bw6				
Cero	10 (52.63%)	19 (70.37%)	29 (63.04%)	N.S.
Una	9 (47.36%)	8 (29.63%)	17 (36.95%)	
INCOMPAT. HLA-C				
Cero	0	0	0	
Una	1 (16.67%)	4 (33.33%)	5 (27.78%)	N.S.
Dos	5 (83.33%)	8 (66.67%)	13 (72.22%)	
INCOMPAT. HLA-DR				
Cero	0	1 (4.76%)	1 (3.03%)	
Una	4 (33.33%)	7 (33.33%)	11 (33.33%)	N.S.
Dos	8 (66.67%)	13 (61.90%)	21 (63.63%)	

INCOMPAT. HLA-DR52/DR53				
Cero	11 (73.33%)	10 (45.45%)	21 (56.76%)	N.S.
Una	4 (26.67%)	12 (54.55%)	16 (43.24%)	
INCOMPAT. HLA-DQ				
Cero	7 (41.18%)	4 (16.67%)	11 (21.83%)	N.S.
Una	8 (47.06%)	18 (75.00%)	26 (63.41%)	
Dos	2 (11.76%)	2 (8.33%)	4 (9.75%)	
INCOMPAT. HLA-TOTAL				
Cero	0	0	0	N.S.
Una	0	0	0	
Dos	0	0	0	
Tres	0	1 (6.25%)	1 (3.85%)	
Cuatro	0	0	0	
Cinco	1 (10.00%)	2 (12.50%)	3 (11.54%)	
Seis	3 (30.00%)	1 (6.25%)	4 (15.38%)	
Siete	0	4 (25.00%)	4 (15.38%)	
Ocho	3 (30.00%)	7 (43.75%)	10 (38.46%)	
Nueve	2 (20.00%)	0	2 (7.69%)	
Diez	0	1 (6.25%)	1 (3.85%)	
Once	1 (10.00%)	0	1 (3.85%)	
Doce	0	0	0	

TABLA LXXII-B. Estudio de incompatibilidades A, B, Bw4/Bw6, C, DR, DR52/DR53 y DQ, expresadas en valor numérico. Se muestran el número de incompatibilidades de cada grupo siendo el mínimo de 0 y el máximo de 2 en cada grupo, excepto en Bw4/Bw6 y DR52/DR53 que el máximo es de 1. La incompatibilidad total es la suma de todas las anteriores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
INCOMPAT. HLA-A	1.92 ± 0.27	1.68 ± 0.47	1.77 ± 0.42	N.S.
INCOMPAT. HLA-B	1.82 ± 0.39	1.63 ± 0.59	1.72 ± 0.51	N.S.
INCOMPAT. HLA-Bw4/Bw6	0.47 ± 0.51	0.29 ± 0.46	0.36 ± 0.48	N.S.
INCOMPAT. HLA-C	1.83 ± 0.41	1.67 ± 0.49	1.72 ± 0.46	N.S.
INCOMPAT. HLA-DR	1.66 ± 0.49	1.57 ± 0.59	1.61 ± 0.55	N.S.
INCOMPAT. HLA-DR52/DR53	0.26 ± 0.45	0.54 ± 0.5	0.43 ± 0.5	N.S.
INCOMPAT. HLA-DQ	0.7 ± 0.68	0.91 ± 0.5	0.82 ± 0.58	N.S.
INCOMPAT. HLA-TOTAL	7.6 ± 1.84	7.06 ± 1.65	7.27 ± 1.71	N.S.

4.8.4. CROSSMATCH

El crossmatch pudo realizarse únicamente en 44 trasplantes (17 del grupo A y 27 del grupo B), por problemas técnicos o ausencia de la muestra del donante o del receptor. Los resultados

obtenidos se muestran en la **TABLA LXXIII**. No se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

TABLA LXXIII. *Resultados del crossmath.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
POSITIVO	3 (17.65 %)	10 (37.04 %)	13 (29.55 %)	N.S.
NEGATIVO	14 (82.35 %)	17 (62.96 %)	31 (70.45 %)	N.S.

4.9. ANALISIS ANATOMOPATOLOGICO DEL RECHAZO

4.9.1. SEVERIDAD

El grado anatomopatológico de RzA se muestra en la **TABLA LXXIV**. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

TABLA LXXIV. *Grado anatomopatológico del RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
COMPATIBLE	2 (5.41 %)	1 (2.78 %)	3 (4.11 %)	N.S.
GRADO 1	7 (18.92 %)	10 (27.78 %)	17 (23.28 %)	N.S.
GRADO 2	26 (70.27 %)	23 (63.89 %)	49 (67.12 %)	N.S.
GRADO 3	2 (5.41 %)	2 (5.56 %)	4 (5.48 %)	N.S.

4.9.2. ARQUITECTURA DEL LOBULILLO

En la **TABLA LXXV** se muestra la estadística correspondiente a la arquitectura del lobulillo hepático. No hubo diferencias significativas.

TABLA LXXV. *Alteración de la arquitectura lobulillar en el RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
NORMAL	37 (100%)	36 (100%)	73 (100%)	N.S.
ALTERADA	-	-	-	-

4.9.3. INFILTRADO PORTAL

El grado de infiltración portal se puede observar en la **TABLA LXXVI**. Sin significación estadística.

TABLA LXXVI. *Grado de infiltración portal del RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
LEVE	5 (13.51%)	10 (27.78%)	15 (20.55%)	N.S.
MODERADA	19 (51.35%)	17 (47.22%)	36 (49.32%)	N.S.
SEVERA	13 (35.14%)	9 (25%)	22 (30.14%)	N.S.

4.9.4. INFILTRADO LOBULILLAR

En la **TABLA LXXVII** se muestra la infiltración lobulillar. Sin diferencias significativas.

TABLA LXXVII. *Grado de infiltración lobulillar del RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
AUSENTE	21 (56.76%)	21 (58.33%)	42 (57.53%)	N.S.
LEVE	16 (43.24%)	14 (38.89%)	30 (41.1%)	N.S.
MODERADA	-	1 (2.78%)	1 (1.37%)	N.S.
SEVERA	-	-	-	-

4.9.5. ENDOTELITIS

4.9.5.1. PORTAL

En la TABLA LXXVIII se muestra el grado de endotelitis portal existente en el momento del diagnóstico de RzA. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

TABLA LXXVIII. *Endotelitis de la vena porta en el RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
NORMAL	2 (5.41 %)	1 (2.78 %)	3 (4.11 %)	N.S.
ENDOTELITIS	35 (94.59 %)	35 (97.22 %)	70 (95.89 %)	N.S.

4.9.5.2. CENTRAL

En la TABLA LXXIX se muestra la frecuencia de endotelitis de la vena central. No hubo diferencias significativas.

TABLA LXXIX. *Afectación de la vena central en el RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
NORMAL	23 (62.16 %)	21 (58.33 %)	44 (60.27 %)	N.S.
ENDOTELITIS	14 (37.84 %)	15 (41.67 %)	29 (39.73 %)	N.S.

4.9.6 ARTERIOPATIA

En la TABLA LXXX se muestra la aparición de arteriopatía en la biopsia de RzA. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

TABLA LXXX. *Afectación arterial en el RZA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
NORMAL	36 (97.3%)	35 (97.22%)	71 (97.26%)	N.S.
ARTERITIS	1 (2.7%)	1 (2.78%)	2 (2.74%)	N.S.

4.9.7. LESION DUCTAL

El porcentaje de lesión ductal existente se muestra en la **TABLA LXXXI**. No hubo significación estadística.

TABLA LXXXI. *Porcentaje de ductos afectados en el RZA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
MENOS DEL 50%	8 (21.62%)	11 (30.56%)	19 (26.03%)	N.S.
MAS DEL 50%	11 (29.73%)	11 (30.56%)	22 (30.14%)	N.S.
CASI EL 100%	18 (48.65%)	14 (38.89%)	32 (43.84%)	N.S.

4.9.8. COLESTASIS

El grado de colestasis se muestra en la **TABLA LXXXII**. Sin diferencias significativas.

TABLA LXXXII. *Grado de colestasis en el RZA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
AUSENTE	15 (40.54%)	17 (47.22%)	32 (43.84%)	N.S.
LEVE	10 (27.03%)	12 (33.33%)	22 (30.18%)	N.S.
MODERADA	4 (10.81%)	3 (8.33%)	7 (9.59%)	N.S.
SEVERA	8 (21.62%)	4 (11.11%)	12 (16.44%)	N.S.

4.9.9. ESTEATOSIS

En la TABLA LXXXIII se muestra la esteatosis hepática existente. Sin diferencias significativas.

TABLA LXXXIII. *Grado de esteatosis en el RZA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
AUSENTE	34 (91.89%)	33 (91.67%)	67 (91.78%)	N.S.
MENOS DEL 15%	2 (5.41%)	2 (5.56%)	4 (5.48%)	N.S.
MENOS DEL 30%	1 (2.7%)	1 (2.78%)	2 (2.74%)	N.S.
MAS DEL 30%	-	-	-	-

4.9.10. CARACTERISTICAS DEL INFILTRADO PORTAL

4.9.10.1. INFILTRACION NEUTROFILICA

El grado de infiltración neutrofilica se muestra en la TABLA LXXXIV. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

TABLA LXXXIV. *Grado de infiltración neutrofilica en el RZA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
ALGUNO	23 (62.16%)	21 (58.33%)	44 (60.27%)	N.S.
FRECUENTE	13 (35.14%)	15 (41.67%)	28 (38.36%)	N.S.
INTENSO	1 (2.7%)	-	1 (1.37%)	N.S.

4.9.10.2. INFILTRACION EOSINOFILICA

En la TABLA LXXXV se muestra el grado de infiltración eosinofílica. Sin diferencias significativas.

TABLA LXXXV. *Grado de infiltración eosinofílica en el RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
ALGUNO	24 (64.87%)	26 (72.22%)	50 (68.5%)	N.S.
FRECUENTE	12 (32.43%)	8 (22.22%)	20 (27.4%)	N.S.
INTENSO	1 (2.7%)	2 (5.56%)	3 (4.11%)	N.S.

4.9.11. OTRAS ALTERACIONES

En la TABLA LXXXVI se muestran otras lesiones que han aparecido en la biopsia hepática. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las alteraciones relacionadas.

TABLA LXXXVI. *Otras alteraciones observadas en la biopsia del RzA.*

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DEGENERACION ACIDOFILICA				
Ausente	27 (72.97%)	28 (77.78%)	55 (75.34%)	N.S.
Alguna	7 (18.92%)	7 (19.44%)	14 (19.18%)	
Frecuente	3 (8.11%)	1 (2.78%)	4 (5.48%)	
HIPERPLASIA DE KUPFFER	2 (5.41%)	2 (5.56%)	4 (5.48%)	N.S.
NECROSIS HEPATOCITARIA				
Ausente	22 (59.45%)	28 (77.78%)	50 (68.49%)	N.S.
Alguna	13 (35.14%)	7 (19.44%)	20 (27.4%)	
Confluente	-	1 (2.78%)	1 (1.37%)	
Erosiva	2 (5.41%)	-	2 (2.74%)	
SIDEROSIS DE KUPFFER	2 (5.41%)	2 (5.56%)	4 (5.48%)	N.S.
PROLIFERACION DUCTULILLAR	3 (8.11%)	3 (8.33%)	6 (8.22%)	N.S.

4.10. ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA Y DISCRIMINANTE

Para estos dos estudios estadísticos hemos utilizado las variables que han tenido significación estadística y que han sido determinadas antes del inicio del tratamiento con bolos de corticoides, no considerando las demás, con el fin de no complicar el estudio y que los resultados fueran más significativos y útiles en la práctica clínica. A nivel del estudio de histocompatibilidad no hemos utilizado el porcentaje de presentación del HLA del donante y receptor, ya que ambos tenían una diferencia de presentación que no afectó a la incompatibilidad posteriormente.

Las fórmulas que se van a exponer han de ser utilizadas el día en que se supone el inicio del tratamiento con bolos de corticoides intravenosos, que generalmente es el siguiente al que se realiza la biopsia por punción percutánea (confirmación histológica), su utilidad en otras fechas no ha sido objetivo de este trabajo.

Las variables utilizadas han sido:

* **A y B**= Valor absoluto de linfocitos y monocitos del receptor, respectivamente, en el momento del TH.

* **C y D**= Valor de la bilirrubina total los días I y 0, respectivamente, anteriores al inicio del TTO.

* **E, F y G**= Valor de GOT los días III, II y I, respectivamente, anteriores al inicio del TTO.

* **H e I**= Valor de GPT los días II y I anteriores al inicio del TTO.

* **J, K, L, M y N**= Porcentaje de variación de los leucocitos entre el día VII y los días IV, III, II, I y 0, respectivamente, previos al inicio del TTO.

* **O y P**= incompatibilidad HLA-B37 y HLA-Cw3, respectivamente.

4.10.1 ANALISIS DISCRIMINANTE

Los resultados del análisis discriminante, por grupos de variables, individual primero y las distintas combinaciones posibles después, se muestran en la **TABLA LXXXVII**.

TABLA LXXXVII. *Análisis discriminante de las variables referidas en el texto. El valor ausente es debido a un tamaño de muestra insuficiente.*

VARIABLES ANALIZADAS	PROBABILIDAD DE CLASIFICACION ERRONEA
A y B	0.40319
C y D	0.38268
E, F y G	0.32783
H e I	0.32473
J, K, L, M y N	0.28646
O y P	0.38643
A, B, C y D	0.26135
A, B, E, F y G	0.26409
A, B, H e I	0.22606
A, B, J, K, L, M y N	0.18572
A, B, O y P	0.34676
C, D, E, F y G	0.24444
C, D, H e I	0.23508
C, D, J, K, L, M y N	0.16001
C, D, O y P	0.32184
E, F, G, H e I	0.26299
E, F, G, J, K, L, M y N	0.031218 (<0.05)
E, F, G, O y P	0.33692
H, I, J, K, L, M y N	0.1845
H, I, O y P	0.27117
J, K, L, M, N, O y P	-

El único resultado discriminante con una probabilidad de clasificación errónea < 0.05 (significativa) es el dependiente de la GOT unido al porcentaje de variación de leucocitos entre el día VII y los anteriores al inicio del TTO con EST. La fórmula derivada de este análisis discriminante significativo es:

$$Z = - 0.025064 E - 0.020587 F + 0.01121 G - 0.00066945 J + \\ + 0.0040591 K - 0.0073142 L - 0.006502 M + 0.0018231 N$$

Si Z es mayor de -2.9307 se asigna a RzA corticorresistente

Si Z es menor de -2.9307 se asigna a RzA corticosensible

4.10.2 ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA

Los resultados del análisis de regresión logística de cada una de las variables referidas anteriormente se expone en la **TABLA LXXXVIII**. La fórmula para la determinación de la probabilidad de que un RzA sea corticorresistente con cada una de las variable sería la siguiente:

$$p = \frac{1}{1 + e^{a + bx}}$$

($e = 2.7183$, a = término independiente, b = coeficiente de regresión logística, p = probabilidad asociada a la razón de verosimilitud, x = valor de la variable), el valor de las variables no numéricas (cualitativas) se considera de 0 si la respuesta es SI y de 1 si es NO.

TABLA LXXXVIII. *Análisis de regresión logística de las variables referidas en el texto. El nivel de significación de la relación entre la variable y el RZA viene indicado en la última columna. Los datos ausentes son debidos a un tamaño de muestra insuficiente.*

VARIABLE	a	b	p	
Variable A	- 0.30551	0.0015644	0.016631	<0.05
Variable B	- 0.47213	0.00060439	0.010969	<0.05
Variable C	- 0.33719	0.083356	0.02707	<0.05
Variable D	- 0.67727	0.099326	0.011618	<0.05
Variable E	- 0.50626	0.0034018	0.0522398	N.S.
Variable F	- 0.83128	0.0039594	0.006666	<0.01
Variable G	- 0.63954	0.0043244	0.00069946	<0.001
Variable H	- 1.149	0.0028125	0.11932	<0.01
Variable I	- 0.66093	0.0022639	0.0016257	<0.01
Variable J	1.6746	- 0.015775	0.032536	<0.05
Variable K	2.4137	- 0.023674	0.01066	<0.05
Variable L	2.2868	- 0.023975	0.0005644	<0.001
Variable M	1.2507	- 0.011034	0.020872	<0.05
Variable N	1.1785	- 0.0091854	0.023497	<0.05
Variable O	-	-	-	-
Variable P	- 1.3863	1.4816	0.15019	N.S.

Dado que la mayoría de las variables analizadas muestran una significación estadística y el estudio de regresión logística multivariable no se puede determinar en nuestro caso con más de 9-10 variables, se han seleccionado para el análisis multivariable únicamente las variables que han mostrado una mayor significación. Así la determinación de la probabilidad de que un RZA agudo sea corticorresistente se puede realizar mediante la fórmula siguiente, con una probabilidad asociada a la razón de verosimilitud de $p = 0.0003308$:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(4.2174 - 0.015447 F + 0.0094541 G + 0.0018749 H + 0.0056579 I - 0.06129 L)}}$$

(e= 2.7183, p= probabilidad, el significado de las distintas variables viene especificado en el texto de la pag. 310)

5. DISCUSSION

5. DISCUSION

Uno de los problemas más importantes que ponen en peligro la supervivencia del injerto y del paciente tras el Trasplante de Hígado es el rechazo agudo ^{11,114,161}, principalmente cuando no responde al tratamiento existente en la actualidad (corticoides, ATG/ALG, OKT3, FK-506). El análisis de los rechazos agudos resistentes a corticoides, administrados en bolos intravenosos, puede predecir la resistencia de un determinado grupo de RZA ante esta modalidad terapéutica y así evitar este tratamiento y sus eventuales complicaciones, pasando directamente a otro tipo de inmunosupresor. En la literatura este tipo de análisis se ha realizado mediante estudios estadísticos de múltiples variables, encontrándose diversos factores que podrían afectar a la respuesta del RZA al TTO con corticoides: solución de preservación utilizada ⁴⁴, protocolo de inmunosupresión basal ³²³, gravedad histológica ^{10,159}, presencia de colestasis ¹⁸⁸, trombosis arterial o portal ^{68,270}, elevación predominante de la bilirrubina en los análisis ¹²⁰, presencia de fiebre ¹²⁰, etc.

A pesar de calificarse al hígado como "órgano inmunológicamente privilegiado" (ya que puede obtenerse la tolerancia del injerto por parte de un receptor homólogo, sin tratamiento inmunosupresor), con una frecuencia del 60-80% los injertos son rechazados por el receptor ^{3,4,161,210,213,230,287,288}, aunque la mayoría responden a la terapia inmunosupresora intensiva. El promedio de RZA que son corticorresistentes es de 10-40% ^{3,11,64,230,163}. De los TH 70% presentan un episodio de RZA, 15-20% dos

episodios y 5-10% tres o más ^{33,230,163}. Además, el RzA es responsable de 60% de las disfunciones hepáticas ¹⁶³. Sin embargo, existen rechazos agudos histológicos sin ninguna repercusión en la función hepática y que no precisan tratamiento inmunosupresor habitual, ya que se resuelven espontáneamente ³⁴³. Como hemos visto, es este un tema frecuente y, al mismo tiempo, importante por su trascendencia en la evolución y supervivencia del Tx hepático ^{3,161,213,230,288}. La incidencia de Rz crónico es menor, entre 5-20%, pero de mayor gravedad ^{3,68,163,189,237}. Aunque en la actualidad están en estudio y experimentación nuevos fármacos con posibles efectos inmunosupresores, como: RS-61443, talidomida, rapamicina, 15-deoxi-espergualina, anticuerpos monoclonales específicos (frente a IL-1, TNF, LFA-1), su utilización se limita, por el momento, a la experimentación animal ²²⁰. En la práctica humana el tratamiento más aceptado para el RzA son los corticoides y/o el OKT3 ^{4,16,114,163,202,213,279,313,322}, aunque también se utilizan otro tipo de inmunosupresores, tales como: ATG/ALG, FK506, ciclosporina, metotrexate, Ac frente a los receptores de IL-2 (CD25), prostaglandina E, etc ⁴.

La edad del donante, inicialmente, se establecía entre los seis meses y los cuarenta años. Actualmente los donantes de menos de 6 meses son poco frecuentes, pero el mayor conocimiento técnico, la divulgación de la microcirugía y la inclusión en lista de espera de niños de escasa edad, con atresia biliar, son factores que han llevado a la utilización de donantes de menor edad e incluso anencéfalos. Por encima de los 40 años el problema es la mayor frecuencia de hepatopatías crónicas, hábitos tóxicos y afectación de la pared arterial, factores que pueden dar lugar a un mayor porcentaje

de trombosis arterial postoperatoria; sin embargo, en la actualidad se deben valorar los donantes entre 40 y 60 años ²⁸². Por este motivo, ha aumentado el número de donantes de edades extremas, aunque la mayor edad de estos no se ha correlacionado con el RZA corticorresistente, al igual que en nuestro estudio (30.5 ± 15.6 años, grupo A; 31.2 ± 15.5 años, grupo B). Tampoco se han visto diferencias significativas en función de: a) sexo (varones: 75%, grupo A; 63.89%, grupo B), b) etiología de la muerte cerebral (TCE: 63.9%, grupo A; 72.22%, grupo B), c) estancia en UCI (2.84 días, grupo A; 2.73 días, grupo B), d) incidencia de parada cardio-respiratoria (0.48 ± 2.02 min, grupo A; 0, grupo B), e) administración de drogas vasoactivas (55.56%, grupo A; 55.56%, grupo B), f) diabetes insípida (38.89%, grupo A; 25%, grupo B), g) hipotensión (1.48 ± 2.41 h, grupo A; 0.81 ± 1.63 h, grupo B), h) hipoxemia (0.56 ± 2.12 h, grupo A; 0.18 ± 0.64 h, grupo B) i) ni en los datos de laboratorio, aunque en el grupo A eran discretamente mejores la GOT, GPT, LDH y plaquetas y en el grupo B, los leucocitos, hemoglobina, hematocrito, creatinina, proteínas totales, bilirrubina total, GGT, FA, actividad de protrombina, tiempo de cefalina, fibrinógeno, sodio y potasio. Todos estos factores reseñados, excepto el sexo, podrían incidir desfavorablemente sobre el hígado donante y ser causa de una lesión de preservación (elevación de enzimas).

La indicación de TH no ha influido en los grupos de estudio, al igual que otros autores ^{163,216}, aunque algunas publicaciones indican una mayor incidencia de RZA en presencia de hepatitis fulminante, debido al aumento de citocinas ²²⁰. También se ha descrito que las alteraciones en la inmunidad celular de la hepatopatía crónica por

virus B reduce la incidencia de RzA y su severidad. Nosotros hemos tenido 4 (11.11%) hepatitis fulminantes en el grupo A y 7 (19.44%) en el grupo B, y etiología vírica en 4 (11.11%) del grupo A y 2 (5.56%) del grupo B, sin diferencias estadísticamente significativas.

Aunque hasta hace pocos años la edad del receptor por encima de la cual el TH estaba contraindicado era de 55 años, actualmente, si las condiciones del enfermo lo permiten, se realizan TH en receptores de más edad ²⁵¹. En nuestra muestra hemos realizado TH con receptores de hasta 63 años, sin encontrar diferencias estadísticas entre los dos grupos, al igual que otros autores, que no han encontrado diferencias en la incidencia de RzA en función de la edad o sexo del receptor ^{163,213}. La edad media de nuestro estudio es de 43.3 ± 12.7 años en el grupo A y de 42.1 ± 12.6 años en el grupo B, sin diferencias estadísticamente significativas. Se ha publicado una mayor incidencia de RzA en receptores de menos de 30 años, en dudosa relación con un sistema inmunológico mas vigoroso ²²⁰.

En la clasificación de Child-Pugh y en los datos analíticos del receptor en el momento de la realización del TH no hemos detectado diferencias destacables, salvo un significativo mayor valor absoluto de monocitos y linfocitos en el grupo A, no correspondido con el porcentaje de ellos en la fórmula leucocitaria. No se ha encontrado en la literatura una relación entre el RzA corticorresistente y la clasificación de Child-Pugh o los análisis pretrasplante. Es de destacar que la mayoría de los pacientes de nuestra serie pertenecían al grupo C de Child-Pugh (44.44%, grupo A; 63.89%, grupo B).

El grupo A ha presentado mejores cifras, en el receptor, en cuanto a hemoglobina, hematocrito, creatinina, GGT, FA y plaquetas, y el grupo B, en cuanto a albúmina, proteínas totales, bilirrubina total, GOT, GPT, LDH, actividad de protrombina y tiempo de cefalina. De los valores de laboratorio citados depende, en parte, la evolución de los análisis postrasplante, aunque, en general, las transaminasas y bilirrubina sufren, independientemente, un incremento durante las primeras cuarenta y ocho horas, para luego descender progresivamente, y la actividad de protrombina varía en relación con los aportes externos durante la intervención, pero se comporta de forma similar a las anteriores ^{213,286}.

La utilización o no de bypass veno-venoso (19.44%, grupo A; 27.78%, grupo B) no ha modificado la incidencia de RZA corticorresistente, al igual que la utilización de solución de Collins o Belzer en la perfusión (UW: 66.67%, grupo A; 66.67%, grupo B). Algunos autores ^{44,86} han publicado la menor incidencia de RZA (con significación estadística) y RZA corticorresistente (sin significación estadística) con la solución de Belzer, aunque otros no han encontrado esta relación ³²⁵.

En algunas publicaciones se ha descrito una mayor incidencia de RZA al aumentar el tiempo de isquemia ^{33,220}. Nosotros no hemos encontrado diferencias entre los dos grupos en cuanto al tiempo de isquemia fría y caliente, que ha sido de 267.6 ± 166.4 min y 72.31 ± 41.6 min en el grupo A y 265.6 ± 105.8 min y 64.75 ± 10.6 min en el grupo B respectivamente.

La perfusión de hemoderivados no ha tenido significación estadística, a pesar de que su mayor utilización suele ser indicativo de un mayor daño de preservación y/o

recolección del hígado donante o dificultades técnicas sobreañadidas. En el grupo A se han utilizado más cantidades de sangre y plasma y en el grupo B más plaquetas y crioprecipitados.

La incidencia de trombosis portal es similar en ambos grupos (8.33%, grupo A; 5.55%, grupo B), al contrario de algunas publicaciones que han encontrado un RZA más severo en los pacientes con trombosis de la vena porta ^{68,270}.

Algunos autores ¹⁴⁰ han encontrado una incidencia similar de lesiones de preservación, de distinto grado, al igual que nosotros, en los dos grupos (ausente: 19.44%, grupo A; 13.89%, grupo B). A pesar de que estas lesiones producen una atracción de células inflamatorias al hígado, las cuales pueden segregar localmente linfocinas, que a su vez son capaces de inducir la expresión de moléculas HLA, con lo que se favorece el RZA ^{33,140,220}. Además, se ha descrito una mala evolución ante la presencia de esteatosis y degeneración hidrópica. La esteatosis se debe sospechar ante: edad mayor de 30 años, GGT elevada, etilismo y peso excesivo. El grado de esteatosis del hígado donante ha sido menor de 15% en 6 (16.67%) trasplantes del grupo A y 5 (13.89%) del grupo B, siendo únicamente en una ocasión mayor del 30% en el grupo B. En cualquier caso no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio.

La incompatibilidad ABO menor no aumenta el riesgo de RZA ³³, pero sí se debe respetar la compatibilidad ABO mayor, ya que se han demostrado peores resultados en el TH cuando tienen lugar esas circunstancias ^{109,121,213}, con un aumento del número y severidad de los RZA, complicaciones biliares y reducción de la supervivencia

cuando son incompatibles el donante y receptor. Por todo lo anterior, el trasplante con grupos incompatibles se reserva para situaciones de emergencia. En nuestro estudio no hemos detectado diferencias significativas, habiendo únicamente dos trasplantes con grupo sanguíneo incompatible en el grupo A y ninguno en el grupo B, y 5 (13.89%) pacientes que recibieron un hígado Rh+ (siendo ellos Rh-, es decir incompatible) en el grupo A y 4 (11.11%) en el grupo B.

Algunos autores ²⁰⁷ defienden la utilización de OKT3 en vez de CyA en la triple terapia postrasplante, debido a la menor incidencia de RZA y a los efectos secundarios propios del tratamiento con bolos de corticoides, que predispone a las infecciones (la repetición de tratamientos con altas dosis de EST ha sido el mayor factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por gérmenes oportunistas y por CMV ⁴, aunque algunos autores ¹³⁶ no han encontrado relación entre la infección por CMV y la terapia antirrechazo), dificulta la cicatrización de la herida quirúrgica, produce hiperglucemia, retención de sal, hipertensión arterial y psicosis ⁴. En otros estudios se defiende la no utilización del OKT3 como profilaxis, debido a que no han podido demostrar esas diferencias ²⁰². Otros autores ^{207,316} han demostrado una mejor respuesta del RZA al tratamiento con bolos de corticoides cuando se utiliza el OKT3 como terapia inmunosupresora profiláctica, así como una reducción de la nefrotoxicidad por la CyA cuando ésta es introducida varios días después del TH. Aunque se debe considerar el mayor riesgo (efectos secundarios) que implica su utilización ²²⁰. Nosotros no hemos podido determinar la influencia del OKT3 en el RZA corticorresistente, ya que no se ha utilizado en ninguno de los trasplantes estudiados y no era objetivo de este análisis.

Se ha demostrado una significativa menor incidencia de RZA mediante la utilización postoperatoria de la triple (CyA + AZT + EST) o cuádruple (ATG + AZT + CyA + EST) terapia frente a la doble (CyA + EST) ^{66,163}. En nuestro grupo de estudio no ha habido diferencias significativas en cuanto al protocolo de inmunosupresión postoperatoria empleado: EST + CyA + AZT (86.11%, grupo A; 72.22%, grupo B); EST + CyA + ATG (11.11%, grupo A; 16.67%, grupo B); EST + CyA (2.78%, grupo A; 11.11%, grupo B). No hemos podido analizar la incidencia de RZA corticorresistente en función de la utilización de CyA en el postoperatorio inmediato o 2-5 días después (en la cuádruple terapia), que para algunos autores ha aportado diferencias en la incidencia de RZA ²⁷⁷. Tampoco hemos podido valorar el sinergismo y la eficacia del FK506 ^{220,323} y del ácido ursodesoxicólico ⁹⁹ en la incidencia de RZA, ya que estos fármacos aún no han sido incluidos en nuestro protocolo de trasplante.

La supervivencia del paciente y del injerto de nuestra serie es similar a las publicadas por otros autores ^{34,143,148,210,325}. No hemos encontrado diferencias entre los dos grupos de estudio, siendo la supervivencia del paciente en el grupo A de 75.2%, 70.5%, 58.8% y 58.8% a 1, 2, 3 y 4 años, respectivamente, y en el grupo B, de 82.5%, 75.1%, 75.1% y 75.1% a 1, 2, 3 y 4 años, respectivamente. La supervivencia del injerto ha sido de 57.9%, 57.9%, 46.3% y 46.3% a 1, 2, 3 y 4 años, respectivamente en el grupo A, y de 76.5%, 64.7%, 64.7% y 64.7% a 1, 2, 3 y 4 años, respectivamente en el grupo B.

El RZA se presenta habitualmente entre los 4 y 21 días después del TH, aunque pueden presentarse a los dos días o muchas semanas después ^{3,163,220,287,288}. En nuestra

serie, la media de presentación es de 90.02 ± 139.1 días (98.25 ± 143.8 , grupo A; 86.45 ± 134.28 , grupo B), quizás debido a que los RZA en los primeros días postoperatorios, con mayor frecuencia, son tratados sin una histología previa diagnóstica, por lo que no han sido incluidos en este estudio. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Se han descrito en la literatura ³³ tasas mayores de respuesta del RZA al tratamiento con EST cuando se trata del primer episodio de RZA (80%) que cuando se trata del segundo (55%) o más. Nosotros no hemos encontrado diferencias en este sentido, ni tampoco en cuanto al número de RZA corticorresistentes previos, ni los días transcurridos desde el último episodio.

Algunos estudios ⁴ sugieren que, tras un RZA corticorresistente, la respuesta a un nuevo Rz es mejor con OKT3, sin embargo, nosotros no hemos encontrado diferencias en el número de bolos o gramos de corticoides previos utilizados ni los tratamientos previos con ATG u OKT3.

La inmunosupresión utilizada, en el momento del diagnóstico de RZA, es similar a la de otros grupos, que ha sido de CyA + EST + AZT en 72%, EST + CyA en 25% y EST + AZT en 3% ²⁸⁸. La nuestra es de: EST + CyA + AZT (67.8%, grupo A; 65.96%, grupo B); EST + CyA + ATG (3.39%, grupo A; 6.38%, grupo B); EST + CyA (28.81%, grupo A; 27.66%, grupo B). No hemos encontrando diferencias entre los dos grupos, destacando la utilización de la triple terapia de EST y CyA más AZT o ATG ¹¹⁴.

Se ha descrito la asociación del RZA tardío con una inadecuada inmunosupresión

(mala absorción de CyA, inducción del metabolismo de la CyA, etc.)^{10,237,317}. Nuestro estudio consta de un gran número de RZA tardíos y también hemos observado una gran incidencia de bajos y muy bajos niveles de CyA (44.07% en el grupo A y 29.79% en el B), aunque no hemos podido asociar la incidencia de RZA corticorresistente con estos niveles o el tratamiento basal con AZT o la dosis de EST.

El RZA es tratado de forma habitual mediante bolos de corticoides intravenosos y si no hay respuesta o es insatisfactoria se administra OKT3 durante 7-14 días o con ATG/ALG o AZT^{4,114,163,202,213,279,322}. Algunos autores^{33,313} están utilizando un aumento en la dosis de EST (hasta niveles similares al postoperatorio) para el RZA de baja intensidad y OKT3 o ATG si es más severo. Sin embargo, los regímenes de tratamiento con EST no han demostrado ser superiores entre sí, incluso cuando se utilizan distintos esteroides (hydrocortisona, metilprednisolona)^{4,16}. Se han realizado estudios para determinar cuál de los dos tratamientos actualmente más difundidos⁴ contra el RZA es más eficaz, siendo los resultados en unos casos ventajosos para el OKT3^{101,60}; sin embargo, estos estudios no son randomizados y precisan una confirmación. Además, algunos autores^{4,33,287,288} advierten que el OKT3 se utiliza con bolos de EST los primeros días y que lo realmente importante sería el número de días del tratamiento. Hay que destacar los rechazos agudos histológicos, pero sin repercusión en la función hepática, que no precisan tratamiento, ya que ceden espontáneamente³⁴³. La eficacia del TTO primario mediante ATG/ALG ha sido poco estudiada³³. Como resumen, se acepta que el mejor tratamiento actual para el RZA son los bolos de EST y el OKT3^{4,163}. El mejor tratamiento para el RZA corticorresistente

parece ser el OKT3 ^{33,55,60,230}, con una tasa de respuesta total de 50-60% y parcial de 25-40%. Los que no responden evolucionan, habitualmente, hacia el Rz irreversible (10-20%) ^{55,230,287,288}. Algunos autores han empleado, como ayuda para el control de la respuesta al tratamiento con corticoides, la citología biliar ²⁶², que también evitaría la sobreinmunosupresión en los casos con citología normal. Ante un RzA se propone la utilización de 2-3 bolos de corticoides y, si no hay respuesta, OKT3 o globulinas antilinfocíticas ^{33,188}, no debiéndose reducir el tiempo del tratamiento aunque la respuesta sea inmediata, ya que se ha demostrado que la recidiva es más frecuente cuanto menor sea la duración del TTO ^{4,33,287,288}. Ultimamente se ha utilizado el FK506 como rescate del RzA corticorresistente, con buenas respuestas en 70%, frente a 60% con OKT3 ²²⁰. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en función de las dosis de EST utilizadas (956.8 ± 124.4 , grupo A; 905.4 ± 150.4 , grupo B), del número de dosis (2.96 ± 0.26 , grupo A; 2.91 ± 0.35 , grupo B), de la dosis total (2844 ± 462.3 , grupo A; 2655.3 ± 558.8 , grupo B) ni del tipo de descenso utilizado.

Algunos autores ¹²⁰ han descrito una mayor incidencia de RzA corticorresistente en pacientes con una elevación de la temperatura corporal como dato clínico destacable. En nuestro estudio no ha habido diferencias en función de la temperatura, siendo predominante la normotermia (66.1%, grupo A; 76.6%, grupo B). Otros síntomas que se asocian al RzA, como astenia, anorexia o dolor no han dado diferencias estadísticamente significativas ^{3,114,213,220,279}. La ausencia de relación entre la clínica del enfermo y el RzA corticorresistente está de acuerdo con otros autores ^{64,120}.

Se ha señalado la presencia de eosinofilia en sangre periférica como altamente sugestiva de RZA ^{96,97}, sin embargo, esta eosinofilia no siempre se sigue de RZA. En el presente estudio hemos detectado una elevación de las cifras absolutas y relativas de eosinófilos en los días precedentes del RZA, pero sin ninguna relación con la resistencia al TTO con corticoides. El resto del estudio de los leucocitos y fórmula leucocitaria tampoco ha mostrado diferencia en la evolución diaria, pero sí en cuanto a la variación en porcentaje de los leucocitos entre el día VII y el resto de los días previos al TTO (menor elevación en el grupo A que en el B), por lo que parece ser más importante el porcentaje de la elevación de los leucocitos en los días anteriores al TTO con respecto a un día alejado que entre estos días inmediatamente anteriores. Los neutrófilos, monocitos, linfocitos y eosinófilos no han mostrado diferencias importantes y, sobre todo, mantenidas en el tiempo; únicamente se han detectado diferencias puntuales entre los valores previos VII o PREV y algún día anterior al tratamiento. No se han detectado tampoco diferencias estadísticamente significativas entre los días posteriores al inicio del tratamiento entre los dos grupos.

Tampoco se han detectado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina, albúmina, creatinina, proteínas totales y albúmina, al igual que en los estudios publicados con anterioridad ^{3,4,53,64}. No hemos observado diferencias significativas en los estudios comparativos de los días posteriores al inicio del tratamiento, con bolos de corticoides, de los parámetros anteriores.

Durante el RZA, las enzimas hepáticas pueden alterarse de múltiples maneras ³, pero habitualmente se eleva la bilirrubina y, en menor medida, la GOT y FA, mientras que

la actividad de protrombina no suele alterarse ^{3,68,344}, salvo en los casos de rechazo agudo severo ^{114,279}. Se considera que la GGT es más sensible que la GOT en el Rz agudo ²⁷⁹. En cualquier caso, no hay ninguna alteración bioquímica específica de RzA. Se ha encontrado una mayor incidencia de RzA corticorresistentes en aquellos en que predomina la elevación de la bilirrubina total frente a los que lo hacen las transaminasas y enzimas de colestasis. En nuestro estudio, la bilirrubina total es mayor el día anterior y el mismo día del inicio del TTO en el grupo A frente al B, otras diferencias han sido puntuales o sin significación. La GOT ha presentado diferencias estadísticamente significativas en los días VI, II y I previos al TTO del RzA, siendo más elevadas en el grupo A. La GPT ha presentado significación estadística en los días II y I previos al TTO, siendo mayores en el grupo A. La fosfatasa alcalina no ha presentado ninguna diferencia estadísticamente significativa destacable entre los dos grupos de estudio, al igual que la GGT y LDH. Por tanto, no hemos encontrado ninguna relación entre el RzA corticorresistente y las enzimas de colestasis antes del TTO, al contrario que con las transaminasas.

Tras el inicio del tratamiento del RzA hemos encontrado en el perfil hepático lo siguiente: valor de la bilirrubina con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en los 6 primeros días (más elevados en el grupo A), así como una elevación o menor descenso en la comparación, de los días sucesivos, del grupo A con respecto al grupo B; menores niveles de GOT tras el inicio del TTO y un porcentaje de reducción significativamente mayor en el grupo B; GPT con diferencias en los días, pero no en las comparaciones entre los distintos días; FA sin diferencias tras el inicio

del tratamiento y tampoco en la comparación de los días entre sí; valores de GGT con comportamiento similar a la GOT; y la LDH sin diferencias entre los dos grupos de estudio.

La coagulación durante el RZA no suele alterarse, únicamente cuando éste es muy severo puede apreciarse un descenso de la actividad de protrombina ^{114,279}. En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias entre los grupos en cuanto al número de plaquetas en sangre, actividad de protrombina, tiempo de cefalina y fibrinógeno.

Tras el inicio del TTO del RZA no hemos detectado diferencias entre los dos grupos de estudio en cuanto a los parámetros de la coagulación, sin embargo, el estudio ha sido incompleto debido a los pocos controles que precisan estos enfermos una vez realizada la biopsia hepática y diagnosticada la disfunción.

A pesar de que el hígado ha sido definido como un órgano especialmente útil para el trasplante y que el TH puede realizarse entre distintas especies con una buena tolerancia durante días (siempre que la irrigación sea buena), el tratamiento inmunosupresor no solo es necesario (como en el mono y el perro), sino que además, por razones desconocidas, puede llegar a producirse una situación de Rz incontrolable ²¹⁹. En el trasplante hepático el estudio del sistema HLA ha sido establecido de forma sistemática por muchos grupos, aunque no se ha considerado importante para la selección de donante y receptor. Un buen número de trasplantes ha sido realizado con incompatibilidad de grupo HLA, con buenos resultados, siempre que los grupos sanguíneos fueran idénticos o compatibles, lo cual ha demostrado que el hígado es particularmente resistente al rechazo agudo, a diferencia del riñón. Sin embargo, si no

fuera por la escasez de donantes de hígado, probablemente los resultados del TH mejorarían a largo plazo con, al menos, la compatibilidad HLA-DR, aunque actualmente no hay datos concretos que avalen esta hipótesis ²⁹².

La selección del receptor para un determinado donante se sigue haciendo atendiendo al sistema ABO, no utilizando grupos incompatibles salvo en casos de extrema urgencia y necesidad. En el presente estudio no hemos encontrado diferencias significativas de grupo sanguíneo ni Rh entre los dos grupos, como ya ha sido comentado previamente.

La frecuencia del RZA no depende del grado de apareamiento del HLA y tampoco mejora la supervivencia del injerto ^{109,292}. Tampoco se ha encontrado diferencia en las lesiones anatomopatológicas ni presentación clínica del RZA en función del HLA de clase I o II ¹²⁰. Sí se ha publicado ⁴⁹ una mayor incidencia de Rz en los enfermos con HLA-DR incompatible y Tx cardíaco. Receptores con HLA-DRw6 reducen la supervivencia en el Tx renal, pero en el hígado no se han demostrado mayores incidencias de RZA ni complicaciones en estos enfermos, salvo cuando se excluyen los tratados mediante OKT3 o ATG, presentando entonces una menor supervivencia ²⁶⁸. Se ha descrito la asociación del RZA con incompatibilidad DR ²⁹². También se han publicado mayores incidencias de RzC en relación con incompatibilidad HLA-DP, DQ o DR; sin embargo, los estudios son contradictorios ^{213,237}. En cualquier caso, no se ha podido demostrar fehacientemente una relación entre el HLA y la evolución y complicaciones del TH ²²⁰. Durante el episodio de RZA se ha detectado un aumento en la expresión de los antígenos HLA, principalmente los de clase II en las células

biliares y endoteliales, y los de clase I en los hepatocitos ^{33,220}. Pero estos cambios no son específicos ^{34,220}. Sin embargo, con el tratamiento del RZA desaparecen estos cambios de la expresión del HLA ³³.

En nuestro trabajo no hemos detectado ninguna diferencia significativa en las frecuencias del HLA de donante y receptor, excepto en el donante: HLA-B37 (0%, grupo A; 13%, grupo B) y HLA-Cw3 (0%, grupo A; 13%, grupo B); y receptor: HLA-A24 (38%, grupo A; 13%, grupo B), HLA-A25 (0%, grupo A, 13%, grupo B) y HLA-Cw4 (10%, grupo A; 33%, grupo B). En el estudio comparativo individual del HLA hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el HLA-B37 y HLA-Cw3, en ambos casos hay 0% en el grupo A y 13.3% en el grupo B, pero dado que estas mismas diferencias están presentes en los donantes de los dos grupos consideramos que la incompatibilidad HLA-B37 y HLA-Cw3 no deben ser tenidas en cuenta, al menos mientras no se realicen estudios más exhaustivos y con mayor número de casos. El estudio de incompatibilidad HLA por grupos de *locus* no ha mostrado significación estadística, tanto al considerar los valores cuali como cuantitativos, aunque se demuestra un mayor número de incompatibilidad total en el grupo A (7.25 ± 1.48) con respecto al grupo B (6.35 ± 1.78).

En los trabajos publicados se demuestra que el crossmatch no tiene influencia tras la realización del TH ^{110,300}. No es una contraindicación del Tx, pero podría entenderse como un riesgo inmunológico suplementario ²²⁰, pudiendo alterar el tratamiento inmunosupresor e incluso, para algunos autores ³³, sería suficiente como para iniciar un tratamiento antirrechazo. Podría tener importancia a la hora de iniciar una terapia

inmunosupresora postoperatoria agresiva, ya que afecta a la función del injerto y a su supervivencia en los primeros seis meses tras la realización del trasplante; sin embargo, todavía no es lo suficientemente importante como para tenerlo en cuenta a la hora de elegir el receptor ³¹⁷. En nuestro análisis no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio, a pesar de la mayor incidencia de crossmatch positivo en el grupo B (37.04%) que en el A (17.65%).

El RzA puede ser diagnosticado mediante punción-aspiración con aguja fina o mediante punción percutánea clásica, siendo los resultados similares, aunque la primera tiene menor número de complicaciones, pero necesita un citólogo experto en trasplante hepático ^{68,220,277,313}. En casos de alteración de la coagulación puede realizarse por vía transvenosa ¹⁸¹. La mayoría de los autores ^{4,34,50,53,68,313} defienden, al igual que nosotros, la biopsia hepática como único medio diagnóstico seguro de RzA y que, además, permite el diagnóstico diferencial con otras entidades, alguna de las cuales tiene un tratamiento radicalmente opuesto, y una sobre-inmunosupresión sería contraproducente ^{33,50,114,271,277}. Otros autores ²⁶² realizan el diagnóstico o al menos el control de la respuesta al tratamiento del RzA mediante la citología de la bilis. Múltiples factores se han relacionado con el diagnóstico precoz de RzA, tales como: reactantes de fase aguda, receptores solubles de interleucina-2 y neopterina, niveles de IL-1, IL-2 interferón, niveles biliares de β_2 -microglobulina, relación colesterol/lipoproteínas de alta densidad en sangre, niveles de TNF, etc.; pero ninguno se ha adoptado como rutina ni ha desplazado la utilización de la biopsia hepática para el diagnóstico de RzA, ya que no son específicos ^{3,143}. Según un estudio de Cuervas-

Mons y cols ⁶⁴, los datos histológicos que determinan el diagnóstico de seguridad del RZA son: lesión ductal (sensibilidad, 96%; especificidad, 100%), endotelitis (sensibilidad, 39%; especificidad, 100%) e infiltrado inflamatorio portal (sensibilidad, 100%; especificidad, 16%). La frecuencia relativa de los distintos grados histológicos de RZA sería: compatible con RZA, 10.94%; grado 1, 56.84%; grado 2, 22.19%; grado 3, 10.03% ¹⁵⁸. En nuestro estudio hemos encontrado una mayor incidencia de RZA de grado 2 (67.12%) frente al grado 1 (23.28%), grado 3 (5.48%) y compatible (4.11%). Lo que no hemos encontrado ha sido ninguna diferencia significativa entre los dos grupos de estudio, al igual que otros autores ⁶⁴, que no han encontrado tampoco esta relación antes del tratamiento con bolos de EST. Sin embargo, diversos autores asocian la presencia de un daño histológico moderado o severo con RZA corticorresistente ^{4,120}, incluso, algún autor preconiza el tratamiento, en estos casos, mediante OKT3, ya que aumenta la supervivencia del injerto (aunque también se eleva la incidencia de infecciones) ²⁰³.

La arquitectura del lobulillo hepático no ha sido puesta en relación con el rechazo agudo corticorresistente, al igual que en nuestro estudio, que presenta en 100% una arquitectura normal.

El infiltrado portal se presenta en 100% de los RZA, ya que es imprescindible para el diagnóstico. Este infiltrado portal consta de linfocitos en 100%, de polimorfonucleares en 83% y de eosinófilos en 50% ^{288,343}. El grado de infiltración portal no se ha puesto en relación con la respuesta del RZA al tratamiento ^{64,68,287,288}, al igual que en nuestro estudio, aunque hemos encontrado una mayor presencia de infiltración

portal moderada (51.35% en A frente a 47.22% en B) y severa (35.14% en A frente a 30.14% en B) en el grupo A, pero sin significación estadística. En nuestro estudio hemos observado una infiltración lobulillar similar en ambos grupos de estudio (43.24%, grupo A; 41.67%, grupo B).

La endotelitis portal se considera imprescindible para el diagnóstico de RZA ²⁷¹. Aparece en 86% de los RZA ²⁸⁸. En nuestro estudio, la incidencia de endotelitis es mayor (94.59%, grupo A; 97.22%, grupo B), ya que hay una menor proporción de RZA compatibles que la que habitualmente se publica ¹⁵⁸, sin embargo, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados. La endotelitis de la vena central tampoco se ha relacionado con el RZA corticorresistente ⁶⁴, al igual que en nuestro trabajo (37.84%, grupo A; 41.67%, grupo B).

La arteriopatía ha sido puesta en relación con la mala evolución del RZA tras el tratamiento ^{68,163,287,288}, presentándose en la literatura en 6% de los RZA ²⁸⁸. Nosotros, al igual que otros autores ⁶⁴, no hemos encontrado diferencias entre los dos grupos, y la incidencia ha sido algo menor a la referida (2.7%, grupo A; 2.78%, grupo B).

En 56% de los RZA se afectan menos de 50% de los conductillos biliares y en 44% más de 50% ²⁸⁸, pero esta proporción no ha sido puesta en relación con el RZA corticorresistente ⁶⁴. Por nuestra parte hemos encontrado una mayor afectación de los ductos biliares (74.08% presentan más de 50% de ductos afectados), aunque no ha habido relación con la respuesta del RZA al tratamiento con corticoides.

El grado de colestasis presente en la biopsia se ha considerado significativo (aunque no imprescindible) en el diagnóstico de RZA ²⁷¹, pero no se ha encontrado relación con

el RZA corticorresistente ^{64,68,163,287,288}. Se ha descrito su presencia en 58% de las biopsias con RZA ²⁸⁸. Nosotros hemos encontrado una incidencia similar (49.46%, grupo A; 52.78%, grupo B) y no hemos encontrado relación con la respuesta al TTO.

Se ha descrito que la presencia de esteatosis en el hígado trasplantado favorece el fallo primario del injerto; este riesgo se considera significativamente mayor cuando es mayor del 30% y prohibitivo con más del 60%. En nuestro estudio no hemos encontrado esteatosis en las biopsias del RZA de más del 30% y, únicamente, en seis ocasiones (tres en cada grupo) hemos objetivado algún grado de esteatosis, por lo que no podemos definirnos sobre este parámetro y su relación con el TTO del RZA.

El infiltrado portal consta de linfocitos en 100% de los casos, polimorfonucleares en 83% y eosinófilos en 50%, por lo que los linfocitos constituyen el infiltrado predominante en el RZA ²⁸⁸. Pero el infiltrado de eosinófilos portales se incrementa en 1.000%, el de neutrófilos en 100% y el de linfocitos en 70%. El porcentaje de eosinófilos y linfocitos aumenta en el RZA, el de neutrófilos no. Los eosinófilos, tanto en número, como en densidad y porcentaje, son un factor predictivo de RZA, con una alta sensibilidad (82-86%) y especificidad (91-92%) ^{97,98}. Los neutrófilos y linfocitos predicen el RZA con una baja sensibilidad (45-87%) y especificidad (34-73%) ⁹⁸. Otros autores ²⁷¹ sí han encontrado en el RZA una elevación significativa de neutrófilos, además de eosinófilos.

La presencia de infiltración eosinofílica en los tractos portales tras el TH es atribuible a múltiples causas (reacciones alérgicas, hepatitis vírica, infecciones por protozoos, panarteritis nodosa, etc.), pero durante el primer mes postrasplante este

infiltrado está presente en la mayoría de los RzA (su presencia es casi exclusiva del RzA) y desaparece tras el tratamiento del mismo ^{96,343}. El papel de los eosinófilos en el RzA puede ser: como respuesta inflamatoria inespecífica; para disminuir la lesión tisular (inflamación); y/o para lesionar el tejido mediante la liberación de sus gránulos citoplásmicos ⁹⁶. Dado que los eosinófilos no constituyen una célula habitual del espacio portal en los hígados trasplantados normofuncionantes, al contrario que linfocitos y neutrófilos, cualquier incremento en el número, porcentaje o densidad da lugar a un gran cambio relativo, lo cual determina su predictividad en el RzA ^{98,271}. Se considera que un infiltrado de eosinófilos de más de 7% o más de 500/mm³ es muy sensible y específico de RzA ⁹⁷. Sin embargo, altas dosis de inmunosupresión pueden suprimir la sensibilidad de la eosinofilia y disminuir la utilidad predictiva del infiltrado eosinófilo ⁹⁸.

Las características del infiltrado portal no han sido relacionadas con el RzA corticorresistente ^{68,163,287,288}. En nuestro estudio, la frecuencia de infiltración por eosinófilos es ligeramente superior en el grupo A (35.13%) que en el B (27.78%), pero sin diferencias estadísticamente significativas. La infiltración por neutrófilos es mayor, encontrando una incidencia de 37.84% en el grupo A y de 41.67% en el grupo B, sin encontrar tampoco ninguna diferencia significativa.

En las publicaciones revisadas ^{68,163,287,288}, que consideran el análisis anatomopatológico en relación con el RzA corticorresistente, además de los factores analizados con anterioridad, se ha encontrado que otros factores pueden estar implicados: degeneración balonizante centrolobulillar, con o sin necrosis confluyente, y la pobreza de ductos

biliares. En nuestro estudio hemos analizado otras lesiones encontradas en las biopsias hepáticas estudiadas: a) presencia de cuerpos acidófilos en 27.03% del grupo A y 22.22% del grupo B, sin diferencias estadísticamente significativas, la frecuencia es similar a las publicadas ²⁸⁸; b) hiperplasia de células de Kupffer, sin diferencias significativas; c) necrosis hepatocitaria, evidenciada en 40.55% del grupo A y 22.22% del grupo B, sin significación estadística, en la literatura se ha descrito necrosis confluyente en 22% de estos casos ²⁸⁸, aunque nosotros solo hemos encontrado 2.78% en el grupo B; d) siderosis de Kupffer, sin diferencias significativas; y, e) proliferación ductulillar, presente en 8.11% del grupo A y 8.33% del grupo B, sin significación estadística.

En la bibliografía reseñada no hemos encontrado ningún estudio o mención sobre el análisis de todos los factores que puedan diferenciar el rechazo agudo corticorresistente del corticosensible, por lo que el análisis discriminante y el estudio de regresión logística que hemos realizado no podemos compararlo con el de otros autores.

El análisis discriminante ha permitido determinar como variables que afectan de forma importante al RZA corticorresistente las siguientes: valor de GOT los días III, II y I anteriores al inicio del tratamiento y porcentaje de variación de los leucocitos entre el día VII y los días IV, III, II, I y 0 previos al inicio del tratamiento. Mediante la fórmula descrita en los resultados se puede adjudicar un determinado RZA a uno de los dos grupos estudiados.

El análisis de regresión logística ha concluido que las variables que afectan al RZA corticorresistente son: valor absoluto de los linfocitos y monocitos del receptor en el

momento del TH; valor de la bilirrubina total los días I y 0; valor de la GOT los días III, II y I; valor de la GPT los días II y I; y, por último, el porcentaje de variación de los leucocitos entre el día VII y los días IV, III, II, I y 0. Pudiéndose emplear la fórmula descrita en los resultados para determinar la probabilidad de que un RZA sea o no corticorresistente.

Como puede observarse la GOT y las diferencias de leucocitos parecen ser los factores más importantes para el diagnóstico de RZA corticorresistente, ya que se repiten en los dos estudios anteriormente descritos.

Las fórmulas derivadas de estos dos análisis deben ser utilizadas el día en que se vaya a iniciar el tratamiento del rechazo, que, generalmente, es el día posterior a la toma de la biopsia, la cual consideramos imprescindible para realizar el tratamiento de cualquier rechazo agudo, salvo que alguna circunstancia importante lo impida. Consideramos importante la utilización práctica de estas fórmulas con el fin de poder comprobar su eficacia real para el diagnóstico diferencial de estos dos tipos de rechazo agudo y poder actuar en consecuencia.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

En el estudio realizado en los trasplantes hepáticos con rechazo agudo, entre el grupo corticorresistente y el no corticorresistente, podemos concluir que:

1.- No se ha evidenciado una diferencia estadística entre ambos grupos en cuanto a las características generales del donante, receptor (excepto linfocitos y monocitos/mm³, mayores en el Grupo A el día del trasplante), tiempos de ischemia (caliente y fría), líquidos perfundidos en el receptor, trombosis portal, lesiones de preservación, esteatosis del hígado donante, compatibilidad de grupo sanguíneo y Rh, inmunosupresión postoperatoria y características generales del episodio de RZA.

2.- Análisis de laboratorio:

A) Los niveles de bilirrubina total el día anterior y el día del inicio del tratamiento esteroideo han sido significativamente mayores en el Grupo A, al igual que todos los días posteriores al TTO.

B) Los valores de GOT y GPT se han mostrado significativamente mayores en el Grupo A los días I y II previos al TTO, al igual que todos los días posteriores al TTO, mientras que las cifras de GOT han sido también significativamente mayores en el Grupo A el día IV anterior al TTO esteroideo.

C) El valor absoluto y porcentaje de la fórmula leucocitaria de los linfocitos

el día II previo al TTO ha sido significativamente mayor en el Grupo B.

D) Se ha observado una significación estadística entre el % de variación de los leucocitos del día VII con respecto a todos los demás días previos al tratamiento (mayor % de elevación en el Grupo B).

E) Se ha constatado una significación estadística entre los dos grupos en cuanto a la diferencia de las cifras de linfocitos del día PREV y todas las de los cuatro días anteriores al inicio del TTO (mayores en el Grupo B).

F) Ha habido un % de reducción de la bilirrubina total significativamente mayor en el grupo B entre el día 0 y los días 2 y 3, y el día 1 y los días 2, 3 y 4 tras el inicio del TTO.

G) Se ha detectado un mayor % de reducción de la GOT en el Grupo B entre el día 0 y los días 1, 2, 3 y 4; el día 1 y el día 4; el día 2 y los días 3 y 4, tras el inicio del TTO.

H) Ha habido un mayor % de reducción de la GPT en el Grupo B entre el día 0 y los días 3 y 4. También ha habido una mayor reducción del valor absoluto de GPT en el Grupo B entre el día 1 y el día 4; el día 2 y el día 4, tras el inicio del TTO.

I) Se ha objetivado una elevación del valor absoluto de GGT en el Grupo A, significativa con respecto al Grupo B (descenso), entre el día 0 y los días 2, 3 y 4; el día 1 y el 4; día 2 y 3; día 2 y 4; día 3 y 4, tras el inicio del TTO.

J) El resto del estudio analítico (FA, LDH, plaquetas, AP,...) no ha tenido significación estadística relevante.

3.- Análisis del HLA:

A) El estudio de histocompatibilidad no ha sido concluyente. Aunque ha sido mayor la incompatibilidad HLA-B37 y HLA-Cw3 en el grupo B.

B) El crossmatch no ha tenido significación estadística.

4.- No se han observado diferencias significativas en ningún elemento del análisis anatomopatológico.

5.- Para determinar la probabilidad de que un determinado episodio de RZA sea corticorresistente se puede emplear la siguiente fórmula:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(4.2174 - 0.015447 F + 0.0094541 G + 0.0018749 H + 0.0056579 I - 0.06129 L)}}$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{(-0.63954 + 0.0043244 G)}}$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{(2.2868 - 0.023975 L)}}$$

(e= 2.7183; F= valor de GOT el día II; G= valor de GOT el día I;
H= valor de GPT el día II; I= valor GPT el día I; L= porcentaje de
variación de los leucocitos entre el día VII y el día II)

6.- Para clasificar un RzA en corticosensible o corticorresistente se puede aplicar la expresión siguiente:

$$Z = - 0.025064 E - 0.020587 F + 0.01121 G - 0.00066945 J + \\ + 0.0040591 K - 0.0073142 L - 0.006502 M + 0.0018231 N$$

Si **Z** es mayor de - 2.9307 se asigna a RzA corticorresistente

Si **Z** es menor de - 2.9307 se asigna a RzA corticosensible

(E= valor de GOT el día III, F= valor de GOT el día II, G= valor de GOT el día I, J= % de variación de leucocitos entre el día VII y el IV, K= % de variación de leucocitos entre el día VII y el III, L= % de variación de leucocitos entre el día VII y el II, M= % de variación de leucocitos entre el día VII y el I, N= % de variación de leucocitos entre el día VII y O)

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1.- Abbas AK. A reassessment of the mechanisms of antigen-specific T-cell-dependent B-cell activation. *Immunol Today* 1988; 9:89-94.

2.- Adam R, Reynes M, Johann M y cols. Outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *XIII International Congress of the Transplantation Society*. San Francisco. EEUU. 1990.

3.- Adams DH, Neuberger JM. Patterns of graft rejection following liver transplantation. *Journal of hepatology* 1990; 10:113-119.

4.- Adams DH, Neuberger JM. Treatment of acute rejection. *Seminars in Liver Disease* 1992; 12:80-88.

5.- Alagille D. Alfa-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1984; 4:11S-14S.

6.- Alagille D. Extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 1984; 4:7S-10S.

7.- Alagille D. Liver transplantation in children. Indications in cholestatic states. *Transplant Proc* 1987; 19:3242-3248.

8.- Alessiani M, Kusne S, Martin FM y cols. Infections with FK 506

immunosuppression: preliminary results with primary therapy. *Transplant Proc* 1990; 22(Suppl.1):44-46.

9.- Amgstadt J, Jarrel B, Carabasi A y cols. Liver transplantation following severe liver trauma. *Transplantation* 1988; 46:321-322.

10.- Ascher NL, Freese DK, Paradis K y cols. Rejection of the transplanted liver. En *Transplantation of the liver*. Maddrey WC ed. New York 1988; 167-190.

11.- Ascher NL, Stock PG, Bumgardner GL, Payne WD, Najarian JS. Infection and rejection of primary hepatic transplant in 93 consecutive patients treated with triple immunosuppressive therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167:474-484.

12.- Bach FJ. Evaluation of cells and thymic serum factors in man using the rosette technique. *Transplan Rev* 1973; 16:196-217.

13.- Bach JF, Chatenoud L. Immunologic monitoring of orthoclone OKT3 in treated patients: the problem of antimonoclonal immune response. *Transplant Proc* 1987; XIX:17-20.

14.- Bach MC, Sahyoun A, Adler JL y cols. High incidence of fungus infections in renal transplantation patients with antilymphocyte and conventional immunosuppression. *Transplant Proc* 1973; V:549-553.

15.- Balner H, Dresjant H, Betel J y cols. Current state of evaluating anti-human lymphocytic sera by in vivo testing. En *symposium series in immunological standarization*, Vol 16, Kayer, Basel, 1970.

16.- Barron PT, Jamieson NV, Calne RY. Treatment of acute rejection following liver transplantation: a comparison between methylprednisolone and hydrocortisone. *Transplant Proc* 1991; 23:2266.

17.- Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. Epidemiologic considerations. *Hepatology* 1982; 2:21S-26S.

18.- Benichou J, Halgrimson CG, Weil RIII, Koep LJ, Starzl TE. Canine and human liver preservation for 6 to 8 hours by cold infusion. *Transplantation* 1977; 24:407-411.

19.- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver faillure definition and causes. *Semin Liv Dis* 1986; 6:97-106.

20.- Beverley PCL. Is T-cell memory maintained by cross-reactive stimulation?. *Immunol Today* 1990; 11:203.

21.- Bieber CP, Griep RB, Oyer PE y cols. Relationship of rabbit ATG serum clearance rate to circulating T-cell level, rejection onset and survival in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1977; IX:1031-1036.

22.- Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. effect of cortisone on survival skin homografts in rabbits. *Br Med Clin Res* 1951; 1:1157-1163.

23.- Birch AG, Carpenter CB, Tilney NL y cols. Controlled clinical trial of antilymphocytic globulin in human renal allografts. *Transplant Proc* 1971; III:762-765.

24.- Birkland SA. A controlled clinical trial of treatment with ATG established rejection of renal allografts. *Acta Med Scand* 1975; 198:489-496.

25.- Bismuth H, Houssin D. Partial resection of liver grafts for orthotopic or heterotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17:279-283.

26.- Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J y cols. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Int Med* 1987; 107:337-341.

27.- Bloomer JR, Sharp AL. The liver in Crigler-Najjar Syndrome, protoporphyria and other metabolic disorders. *Hepatology* 1984; 4:18S-21S.

28.- Blumhardt G, Ringe B, Lauchart W, Burdelski M, Bechstein WO, Pichlmayr R. Vascular problems in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2412.

29.- Boehmer HV. The developmental biology of T lymphocytes. *Ann Rev Immunol* 1988; 6:309-326.

30.- Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Rouch DA, Whittington PF, Lichtor JL. Liver transplantation with reduced-size donor organs. *Transplantation* 1988; 35:514-524.

31.- Buckels JAC. Liver transplantation in acute fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1987; 19:4365-4366.

32.- Butt KM, Zielinski CM, Parsa I. Trends in immunosuppression for kidney transplantation. *Kidney Int* 1978; 13:95-98.

33.- Calmus Y, Bioulac-Sage P, Houssin D, Balabaud C. Le rejet en transplantation hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15:629-643.

34.- Calmus Y, Weill B, Amar I, Houssin D. La tolérance des allogreffes hépatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1986; 10:804-816.

35.- Calne RY. Hepatic transplantation. *Springer Semin Immunopathologic* 1980; 3:385-393.

36.- Calne RY. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs with purine analogues. *Transplant Bull* 1961; 28:445-461.

37.- Calne RY. The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-

mercaptopurine. *Lancet* 1960; 1:417-418.

38.- Calne RY, White DJ. Cyclosporin A. A powerful immunosuppressant in dogs with renal allografts. *Med Sci* 1977; 5:595-598.

39.- Calne RY, White DJ, Thiru M y cols. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2:1323-1327.

40.- Calne RY, Williams R, Rolles K. Liver transplantation in the adult. *World J Surg* 1986; 10:422-431.

41.- Cameron JL, Gayler BW, Sanfey H y cols. Sclerosing cholangitis: anatomical distribution of obstructive lesions. *Ann Surg* 1984; 200:54-56.

42.- Cameron JL, Maddrey WC. Mesocaval shunt. A new treatment for the Budd-Chiari. *Ann Surg* 1978; 187:402-406.

43.- Campbell DA Jr, Rolles K, Jamieson N y cols. Hepatic transplantation with perioperative and long-term anticoagulation as treatment for Budd-Chiari syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166:511-518.

44.- Campbell DA, Merion RM, Ham JM y cols. Hepatic preservation with university of Wisconsin solution is associated with reduced allograft rejection. *Transplant Proc*

1991; 23:1547-1549.

45.- Casali P, Notkins AI. Probing the human B cell repertoire with EBV: polyreactive antibodies and CD5+ B lymphocytes. *Ann Rev Immunol* 1989; 7:513-535.

46.- Casella JF, Lewis JH, Bontempo FA, Zitelli B, Marked H, Starzl TE. Sucessful treatment of homozygous protein C deficiency by hepatic transplantation. *Lancet* 1988; 1:435-38.

47.- Charco R, Máñez R, Cragol I y cols. Changes in peripheral blood lymphocyte patterns during early acute liver rejection: B cell increase as an index of rejection. *Transplant Proc* 1992; 24:146.

48.- Christensen E, Neuberger J, Crowe J y cols. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary cirrhosis: final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89:1084-1091.

49.- Cochrane A, Benson E, Williams T, Bergin P, Esmore D. Effect of HLA-DR matching on rejection after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:169-170.

50.- Colina F. The role of histopathology in hepatic transplantation. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9:200-209.

51.- Colina F. Trasplante hepático. Diagnóstico anatomopatológico del rechazo. En *Actualización en cirugía del aparato digestivo*. Moreno Gonzalez E. Harpyo ed. Madrid 1992; Vol VIII:165-177.

52.- Colina F, Mollejo M, Alberti N y cols. Hepatología y trasplante hepático. *Gastroenterología y Hepatología* 1992; 15:108-114.

53.- Colina F, Mollejo M, Moreno E y cols. Effectiveness of histopathological diagnoses in dysfunction of hepatic transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:998-1005.

54.- Collier NA, Armitage NCM, Hadjii NS, Blumgart LH. Surgical approaches in primary sclerosing cholangitis. *Aust NZJ Surg* 1985; 55:437-442.

55.- Colonna JO, Goldstein L, Brems J y cols. A prospective study on the use of monoclonal anti-T3-cell antibody (OKT3) to treat steroid-resistant liver transplant rejection. *Arch Surg* 1987; 122:1120-1123.

56.- Cossimi AB. Clinical development of ortoclone OKT3. *Transplant Proc* 1987; XIX:7-16.

57.- Cossimi AB. OKT3: first-dose safety and success. *Nephron* 1987; 46:12-18.

58.- Cossimi AB, Burton RC, Colvin RB y cols. Treatment of acute allograft

rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation* 1981; 32:535-538.

59.- Cossimi AB, Cho SJ, Delmonico FL. A randomized clinical trial comparing OKT3 and steroid for treatment of hepatic allograft rejection. *Transplant Proc* 1987; XIX:2431-2433.

60.- Cossimi AB, Cho SJ, Delmonico FL, Kaplan MM, Rohrer RJ, Jenkins RL. A randomized clinical trial comparing OKT3 and steroids for treatment of hepatic allograft rejection. *Transplantation* 1987; 43:91-95.

61.- Cotton JR, Searls AG, Rommers AR y cols. The appearance of reticulum cell sarcoma at the site of antilymphocyte globulin infection. *Transplantation* 1973; 16:154-157.

62.- Cox DW, Smyth S. Risk for liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1983; 74:221-227.

63.- Cuervas V, Martinez AJ, Dekker A, Starzl TE, Van Thiel DH. Adult liver transplantation: an analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. *Hepatology* 1986; 6:495-501.

64.- Cuervas-Mons V, Menéndez J, Barrios y cols. Value of histologic findings in predicting the response to treatment of acute graft rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1972.

65.- Daloze P, Delvin EE, Glonenx FH, Corman JL, Bettez P, Torssi T. Replacement therapy for inherited enzyme in Nieman-Pick disease type A. *Am J Med Genet* 1977; 1:229-239.

66.- De Carlis L, Rondinara G, Belli L y cols. Cyclosporine monotherapy in orthotopic liver transplantation: long-term results after quadruple-drug induction of immunosuppression. *Transplantation* 1992; 3:143-148.

67.- Demetris AJ, Jaffe R, Starzl TE. A review of adult and pediatric post-transplant liver pathology. *Pathol Annu* 1987; 2(part 2):347-386.

68.- Demetris AJ, Lasky S, van Thiel DH. Pathology of hepatic transplantation. A review of 62 adults allograft recipients immunosuppressed with cyclosporine/steroid regimen. *Am J Pathol* 1985; 118:151-161.

69.- Demetris AJ, Markus BH, Esquivel CO y cols. Pathologic analysis of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:939-947.

70.- Demetris J, Sheahan DG. The role of the pathology department in a liver transplant program. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:93-103.

71.- Diaz MA, Cisneros C, Montejo JC, Garcia C, Cantalapiedra JA, Perez F. Systemic arterial hypertension in the immediate postoperative period of liver transplantation.

Transplant Proc 1989; 21:3547-3548.

72.- Diethein AG, Blackstone E, Whelchel JD y cols. The adjunctive value of equine antithymocyte membrane globulin in a randomized study of patients undergoing cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11:27-30.

73.- Dietze O, Vogel W, Braunsperger B, Margreiter J. Liver transplantation in idiopathic hemochromatosis. *Transplant Proc* 1990; 22:1512-1513.

74.- Dindzans VJ, Schade RS, Gaveler JS, Tarter RE, Van Thiel DH. Liver transplantation. A primer for practicing gastroenterologists. *Part I Dig Dis Sciences* 1989; 34:2-8.

75.- Dindzans V, Schade R, van Thiel D. Medical problems before and after transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:19-31.

76.- Dormont J, Kreis H, Lesky M y cols. A clinical trial of antilymphocytic globulin in renal transplantation: failure to observe significant improvement. *Rev Eur Etudes Clin Biol* 1972; 17:382-382.

77.- Dummer JS, Erb S, Beinig MK y cols. Infection with human immunodeficiency virus in the Pittsburgh transplant population: a study of 583 donors and 1043 recipients, 1981-1986. *Transplantation* 1989; 47:134-140.

78.- Dummer JS, Hardy A, Poorsatar A, Ho M. Early infections in kidney, heart and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation* 1983; 36:259-267.

79.- Dupont E, Wybran J, Toussaint C. Glucocorticosteroids and organ transplantation. *Transplantation* 1984; 37:331-335.

80.- Elion GB, Hitchings G, Van Der Werff H. Antagonists of nucleic acid derivatives. IV purines. *Biol Chem* 1951; 192:505-518.

81.- English TAH, McGregor C, Wallnork J y cols. Aspects of immunosuppression for cardiac transplantation. *Heart Transplant* 1982; 4:280-284.

82.- Esquivel CO, Bernardos A, Makowka L, Iwatsuki S, Gordon R, Starzl TE. Liver replacement after massive hepatic trauma. *J Trauma* 1987; 27:800-802.

83.- Esquivel CO, Demetris AJ, Iwatsuki S y cols. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology (Abstract)* 1986; 6:155.

84.- Esquivel CO, Iwatsuki S, Marino IR, Markus BH, Van Thiel DH, Starzl TE. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma and other primary hepatic malignancies. En: *New trends in gastroenterology*. Sugahara K (ed). Kyoto. Japon. Shinkosha 1987; 323-332.

85.- Esquivel CO, Klintmalm G, Iwatsuki S y cols. Liver transplantation in patients

with patent splenorenal shunts. *Surgery* 1987; 101:430-432.

86.- Esquivel CO, Koneru B, Karrer F y cols. Liver Transplantation under 1 year of age. *J Pediatr* 1987; 110:545-548.

87.- Esquivel CO, Marino IR, Fiovaranti V, Van Thiel DH. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1986; 17:167-175.

88.- Esquivel CO, Marsh JW, Van Thiel DH. Liver transplantation for chronic cholestatic liver disease in adults and children. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:145-155.

89.- Esquivel CO, Miele L, Marino IR y cols. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia in the presence of hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1989; 21:2445-2446.

90.- Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1991; 1386-1405.

91.- Farci P, Barbera C, Navone C y cols. Infection with delta agent in children. *Gut* 1985; 26:4-7.

92.- Fennel RH Jr. Ductular damage in liver transplant rejection its similarity of primary biliary cirrhosis and graft-versus-host disease. *Pathol Annu* 1981; 16:289-294.

93.- Figdor CG, Van Kooyk Y, Keizer GD. On the mode of action of LFA-1. *Immunol Today* 1990; 11:277-280.

94.- Fortner JG, Yeh SDJ, Kim DK, Shiu MH, Kinne DW. The case for and technique of heterotopic liver grafting. *Transplant Proc* 1979; 11:269-275.

95.- Foster JH, Berman N. Solid liver tumors. *Major Probl Clin Surg* 1977; 22:1-342.

96.- Foster PF, Bhattacharyya A, Sankary HN y cols. Eosinophil cationic protein's role in human hepatic allograft rejection. *Hepatology* 1991; 13:1117-1125.

97.- Foster PF, Sankary HN, Hart M, Ashmann M, Williams JW. Blood and graft eosinophilia as predictors of rejection in human liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47:72-74.

98.- Foster PF, Sankary HN, Williams JW, Bhattacharyya AB, Coleman J, Ashmann M. Morphometric inflammatory cell analysis of human liver allograft biopsies. *Transplantation* 1991; 51:973-876.

99.- Friman S, Person H, Scherstén T, Svanvik J, Karlberg I. Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid reduces acute rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:389-390.

100.- Fung J, Demetris J, Porter E y cols. Use of OKT3 with ciclosporin and steroid for reversal of acute kidney and liver allograft rejection. *Nephron* 1987; 46:19-33.

101.- Fung JJ, Markus RD, Gordon CO y cols. Impact of orthoclone OKT3 in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; XIX:37-44.

102.- Gartner JC Jr, Bergman I, Malatack JJ y cols. Progression of neurovisceral storage disease with supranuclear ophthalmoplegia following orthotopic liver transplantation. *Pediatrics* 1986; 77:104-106.

103.- Georgil A, Wonigect K, Worch KJ y cols. Infections after orthotopic grafting of liver. *Transplant Proc* 1986; 18:146-148.

104.- Golstein G. Overview of the development of orthoclone OKT3: monoclonal antibody for therapeutic use in transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:1-6.

105.- Gomez de la Concha E. Introducción al sistema inmune. *Medicine*. Noviembre, 1987; 4065-4068.

106.- Gonwa TA, Nery JR, Husberg BS, Klintmalm GR. Simultaneous liver and renal transplantation in man. *Transplantation* 1988; 46:690-693.

107.- Gonwa TA, Poplawski S, Paulsen W y cols. Hepatorenal syndrome and

orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:2419-2420.

108.- Goodwin WE, Karfmann JJ, Mims M y cols. Human renal transplantation. Clinical experiences with six cases of renal homotransplantation. *J Urol* 1963; 89:13-24.

109.- Gordon RD, Fung J, Iwatsuki S y cols. Immunological factors influencing liver graft survival. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:53-59.

110.- Gordon RD, Fung J, Markus B y cols. The antibody crossmatch in liver transplantation. *Surgery* 1986; 100:705-715.

111.- Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO y cols. Liver transplantation across ABO blood groups. *Surgery* 1986; 100:342-348.

112.- Greene HL, Slonim AE, Burr IM. Type I glycogen storage disease: a metabolic basis, for advances in treatment. *Adv Pediatr* 1979; 26:63-92.

113.- Greig PD, Levy G, Superina RA y cols. Antilymphoblast globulin (ALG) as initial prophylaxis against rejection following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:- 2244-2246.

114.- Grenvik A, Gordon RD. Postoperative care and problems in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 4(Suppl.3):26-33.

115.- Grevel J. Absorption of cyclosporine a after oral dosing. *Transplant Proc* 1986; 18:9-15.

116.- Griep RB, Stinson EB, Dong EJ y cols. Use of antithymocyte globulins in human heart transplantation. *Heart Transplant* 1972; 1:19-21.

117.- Groth CG. The value of ALG and ATG in clinical renal transplantation in recent european experience. *Transplant Proc* 1981; XIII:460-461.

118.- Groth CG, Porter KA, Otte JB y cols. Studies of blood flow and ultrastructural changes in rejection and nonrejection canine orthotopic liver homografts. *Surgery* 1968; 63:658-668.

119.- Groth SF, Schneidegger D. Production of monoclonal antibodies: Strategy and tactics. *J Immunol Meth* 1980; 35:1-21.

120.- Gubernatis G, Kemnitz J, Tusch G y cols. Different features of acute liver allograft rejection, their outcome and possible relationship to HLA-compatibility. *Transplant Proc* 1989; 21:2213-2214.

121.- Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990; 336:519-523.

122.- Gugenheim J, Samuel D, Saliva F y col. Use of cyclosporine A in combination with low-dose corticosteroids and azathioprine in liver transpolantation. *Transplant Proc* 1988; 20(suppl):366-368.

123.- Gugenheim J, Samuel D, Saliva F y col. Use of flexible triple-drug immunosuppressive therapy in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; XX:3805-3807.

124.- Halff G, Todo S, Tzakis AG, Gordon AR, Starzl TE. Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990; 211:43-48.

125.- Hamilton TA, Adams DO. Molecular machanism of signal transduction in macrophages. *Immunol Today* 1987; 8:151-158.

126.- Hanley-Hyde JM, Lynch RG. The physiology of B cells as studied with tumor models. *Ann Rev Immunol* 1986; 4:621-649.

127.- Harding CV. Pathways of antigen processing. *Curr Opinion Immunol* 1991; 3:3-9.

128.- Hardy MA, Nowygrod R, Eiberg A y cols. Use of ATG in treatment of steroid-resistant rejection. *Transplantation* 1980; 29:162-164.

129.- Hart ME, Foster PF, Sankary HN, Ashmann M, Williams JW. Low dose

immunosuppression for septic liver transplantation patients. *Transplant Proc* 1989; 21:2234-2235.

130.- Heberman RB, Reynolds CN, Ortaldo J. Mechanisms of cytotoxicity by natural killer (NK) cells. *Ann Rev Immunol* 1986; 4:651-680.

131.- Hesselink EJ, Klompmaker IJ, Pruim J, Van Schilfgaarde R, Sloof MJH. Hepatic artery thrombosis after liver orthotopic transplantation. A fatal complication or an asymptomatic event. *Transplant Proc* 1989; 21:2462.

132.- Hesselink EJ, Slooff MJ, Schunr K y cols. Consequences of hepatic artery pathology after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; XIX:2476-2477.

133.- Ho M. Infections in liver transplant recipients. En: *Hepatic transplantation. Anesthetic and preoperative management*. Winter PH y Kang YG (eds). Praeger Publishers. New York. 1986. 203-213.

134.- Hobbs KEF. Portal hipertension and the non-alcoholic liver. En: *Surgery of the liver and biliary tract*. Vol. II. Blumgart LH (ed). Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Melbourne y New York. 1988; 1411:1423.

135.- Höckerstedt K. Liver transplantation today. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:1-10.

136.- Höckerstedt K, Butrón T, Salmela K y cols. Does acute rejection correlate with infection in liver transplantation?. *Transplant Proc* 1992; 24:296-297.

137.- Hodges JR, Millwand-Sadler GH, Barbatis C y cols. Heterozygous MZ alpha-1-antitrypsin deficiency in adults with chronic active hepatitis and cryptogenic cirrhosis. *N Engl J Med* 1981; 304:557-560.

138.- Holstma AJ, Reekers P, Kreeftemberg JG y cols. Treatment of acute rejection of cadaveric renal allografts with rabbit antithymocytic globulin. *Transplantation* 1982; 33:12-16.

139.- Horsburgh T, Wood P, Brent I. Suppression in vitro lymphocyte reactivity by cyclosporine-A of a population of drug resistant cytotoxic lymphocytes. *Nature* 286:609-614.

140.- Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation* 1990; 49:103-107.

141.- Hug G. Glycogen storage disease. En: *Practice of pediatrics*. Kelly VC (ed). Philadelphia Harper Row 1985; 638-644.

142.- Huguet C, Liegevis A, Levy VG y cols. Interposition mesocaval shunt for chronic primary occlusion of the hepatic veins. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148:691-698.

143.- Imagawa DK, Strange SM, Shaked y cols. Liver transplantation at UCLA scholl of medicins. *Clin Transpl* 1991; 127-134.

144.- International Group. Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 1977; 2:914-919.

145.- International Gruop. Guidelines for diagnosis of therapeutic drug-induced liver injury in liver biopsies. *Lancet* 1974; 1:854-857.

146.- Iwatsuki S, Iwaki Y, Aano T y cols. Sucessful liver transplantation from cross-match positive donors. *Transplant Proc* 1981; 13:286-288.

147.- Iwatsuki S, Stieber AC, Marsh JW y cols. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1989; 21:2431-2434.

148.- Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S y cols. Experience in 1000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. *Transplant Proc* 1988; 20:498-504.

149.- Jain AB, Venkataramanan R, Cadoff E y cols. Effect of hepatic dysfunction and T tube clamping on FK 506 pharmacocinetics and trough concentrations. *Transplant Proc* 1990; 22(Suppl.1):55-59.

150.- James SP, Hoofnagle JH, Strober WJ, Jones EA. Primary biliary cirrhosis:

a model autoimmune disease. *Ann Inter Med* 1983; 99:500-512.

151.- Janeway CH, Jones J, Hayday A. Specificity and function of T cells bearing gamma-delta receptors. *Immunol Today* 1988; 9:73-76.

152.- Johnson PJ, O'Grady J, O'Calberg H, Williams R. Nutritional management and assessment. En: *Liver transplantation*. Calne RY (ed). 2^a Ed. Grune Stratton. Florida. 1987; 103-117.

153.- Jones EA, Schafer DF. Fulminant hepatic failure. En: *Hepatology*. Zakim D y Boyer T (eds). WB Saunders. Philadelphia. 1982; 415-445.

154.- Jorejsi V, Bazil V. Surface proteins and glycoproteins of human leucocytes. *Biochem J* 1988; 9:377-379.

155.- Joysey VC, Roger JH, Evans D. Differential kidney grafts survival associated with interaction between recipient ABO group and pretransplant blood transsfusion. *Transplantation* 1977; 24:371-376.

156.- Kaplan MH. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1987; 316:521-528.

157.- Kauffman SS, Wood RP, Shaw BW Jr y cols. Orthotopic liver transplantation for type I Crigler-Najjar syndrome. *Hepatology* 1986; 6:1255-1262.

158.- Kemnitz J. Bile duct injury for liver allograft rejection. *Human Pathol* 1989; 20:132-143.

159.- Kemnitz J, Gubernatis G, Buzendahl H y cols. Criteria for the histopathological clasification of liver allograft rejection and their clinical relevance. *Transplant Proc* 1989; 21:2208-2210.

160.- Kennedy EM, Wood RP, Shaw BW Jr. Primary non function. Is there a contribution from the back table bath?. *Transplantation* 1990; 49:739-743.

161.- Kirby RM, McMaster P, Clements D y cols. Orthotopic liver transplantation: postoperative complications and their management. *Br J Surg* 1987; 74:3-11.

162.- Kirk AP, Jain S, Pollock S y cols. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980; 21:78-83.

163.- Klintmaln GB, Nery JB, Husberg BS, Gonwa TA, Tillery GW. Rejection in liver transplantation. *Hepatology* 1989; 10:978-985.

164.- Kocks C, Rajewski K. Stable expresion and somatic hypermutation of antibody V regions in B cells development pathways. *Ann Rev Immunol* 1989; 7:537-559.

165.- Koep LJ, Starzl TE, Weill R. Gastrointestinal complications of hepatic transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11:257-261.

166.- Köhler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibodies of predefined specificities. *Nature* 1975; 256:495-499.

167.- Koneru B, Cassavilla A, Bowman J, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation for malignant tumour. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:177-193.

168.- Koneru B, Tzakis A, Bowman J, Cassavilla A, Zajko AB, Starzl TE. Postoperative surgical complications. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:71-89.

169.- Koneru B, Tzakis A, Bowman J y cols. Postoperative surgical complications. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:71-91.

170.- Koretz RL, Stone O, Gitnick GL. Non-A non-B post transfusion hepatitis: disaster after decades?. *Hepatology* 1982; 2:687 (Abstract).

171.- Kounz SL, Butt K, Rao T y cols. Antithymocyte globulin (ATG) dosage and graft survival in renal transplantation. *Transplant Proc* 1977; 9:1023-1025.

172.- Kremer AB, Barnes L, Hirst R y cols. Orthoclone OKT3 monoclonal antibody reversal of hepatic and cardiac allograft rejection unresponsive to conventional immunosuppre-

sive treatments. *Transplant Proc* 1987; XIX:54-57.

173.- Krom RA, Wiesner RH, Rettke SR y cols. The first 100 liver transplantations at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:84-94.

174.- Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *Clin Chest Med* 1989; 10:593-616.

175.- Kumar S, Stauber RE, Gavalier J y cols. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1990; 11:159-164.

176.- Land W. Optimal use of cyclosporine in clinical organ transplantation. *Transplant Proc* 1987; XIX:130-135.

177.- Lanier LL, Phillips JG. Evidence for three types of human cytotoxic lymphocytes. *Immunol Today* 1986; 7:132-134.

178.- Lanzavecchia A. Receptor mediated antigen uptake and its effect on antigen presentation to class II-restricted T lymphocytes. *Ann Rev Immunol* 1990; 8:773-793.

179.- Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha-1-antitrypsin deficiency PiZ. *Acta Med Scand* 1978; 204:345-351.

180.- LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig R. Is primary sclerosing cholangitis a bad disease?. *Gastroenterology* 1987; 92:2031-2033.

181.- Lebrech D, Goldfarb G, Degott C y cols. Transvenous liver biopsy: an experience based on 1000 hepatic tissue sampling with this procedure. *Gastroenterology* 1982; 83:338.

182.- Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S y cols. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1987; 43:47-51.

183.- Levey RH. Workshop in immunosuppression by biological methods. *Transplant Proc* 1979; XI:1179-1182.

184.- Lewis JH, Bontempo FA, Spero DA, Ragni MU, Starzl TE. Liver transplantation in hemophiliac. *N Engl J Med* 1985; 312: 1189-1190.

185.- Lim RC Jr. Injuries to the liver and extrahepatic ducts. En: *Trauma management: abdominal trauma*. Blaisdell FW, Trunkey DP Vol I. Thieme-Stratton Inc. New York. 1982; 123-47.

186.- Lofgren J, Jarnerot G, Danielson D, Hemdal I. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in a defined population in Sweeden. *Scand J Gastroenterol* 1985; 29:647-650.

187.- Lucey Mr, Merion RM, Henley KS y cols. Selection of patients with alcoholic liver disease for orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1989; 10:572 (Abstract).

188.- Ludwing J. Histopathology of the liver following transplantation. En *Transplantation of the liver*. Maddrey WC ed. New York 1988; 191-218.

189.- Ludwing J, Wiesner RH, Batts KP y cols. The acute banishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1987; 7:476.

190.- Mackay CR. T-cell memory: the connection between function: phenotype and migration pathways. *Immunol Today* 1991; 12:189-192.

191.- Maddrey WC. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari Syndrome). *Hepatology* 1984; 4: 445-465.

192.- Maddrey WC, van Thiel D. Liver transplantation: An overview. *Hepatology* 1988; 8:948-959.

193.- Makowka L, Stieber A, Sher L y cols. Surgical technique of orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 33-51.

194.- Malatack JJ, Finegold DN, Iwatsuki S y cols. Liver transplantation for type

I glycogen storage disease. *Lancet* 1983; 1:1073-1076.

195.- Malt RA, Dalton JC, Johnson RF y cols. Side to side portocaval shunt versus non surgical treatment of Budd-Chiari syndrome. *Am J Surg* 1978; 136: 387-389.

196.- Marino IR, Esquivel CO, Zajco AB. Distal splenorenal shunt for portal vein thrombosis after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:67-70.

197.- Marino IR, Todo S, Tzakis A y cols. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer* 1988; 62: 2079-2084.

198.- Marsh CL, Iwatsuki S, Starzl TE y cols. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1988; 207:21-25.

199.- Martin E, Frankuchen EI, Schultz RW, Casarella WJ. Percutaneous dilatation in primary sclerosing cholangitis: two experiences. *Am J Radiol* 1981; 137:603-605.

200.- Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L y cols. Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation - a medical or surgical event?. *Transplantation* 1989; 47:971-977.

201.- McCauley J, Fung J, Jain A, Todo S, Starzl TE. The effects of FK 506 on renal function after liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22 (Suppl.1): 17-20.

202.- McDiarmid SV, Busuttil RW, Levy P y cols. The long-term outcome of OKT3 compared with cyclosporine prophylaxis after liver transplantation. *Transplantation* 1991; 52:91-97.

203.- McDonald JA, Painter DM, Bell R y cols. Human liver allograft rejection: severity, prognosis and response to treatment. *Transplant Proc* 1989; 21:3792-3793.

204.- McMaster P, Herberstson BM, Cusick C y cols. The development of biliary "sludge" following liver transplantation. *Transplant Proc* 1979; XI:262-266.

205.- Merion RM, Delius RE, Campbell DA Jr, Turcotte JG. Orthotopic liver transplantation totally corrects factor IX deficiency in hemophilia B. *Surgery* 1988; 104:929-931.

206.- Miele L, Orenstein D, Trpberman L, Podesta L, Koneru B, Starzl TE. Liver transplantation in cystic fibrosis. *Lancet* 1989; 1:1073.

207.- Millis JM, McDiarmid SV, Hiatt JR y cols. Randomized prospective trial of OKT3 for early prophylaxis of rejection after liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47:82-88.

208.- Millis JM, Olthoff KM, Imagawa DK, Baquerizo A, Busuttil RW. Liver transplantation at UCLA: A report of clinical activities. En: *Clinical Transplants*. Terasaki P

(ed). UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. California. 1988; 29-34.

209.- Milstein C. *Monoclonal antibodies in clinical medicine*. Ed. Michael y J. Fabre. Academic Press. Londres 1982.

210.- Mirza DF, Gostzinger P, Fuegger R, Wamser P, Steinger R, Muehlbacher F. Orthotopic liver trasplantation in the management of end stage liver disease: the University of Vienna experience. *Indian J Gastroenterol* 1991; 10:92-95.

211.- Mittal R, Kowal C, Starzl TE y cols. Accuracy of computarized tomography in determining hepatic tumor size in patients receiving liver transplantation or resection. *J Clin Oncol* 1984; 2:637-642.

212.- Monaco AP, Campion JP, Kapnick ST. Clinical use of antilymphocytic globulin. *Transplant Proc* 1977; 9:1007-1018.

213.- Moncorge C, Baudin F, Vigouroux C y cols. Transplantation hépatique chez l'adulte: prise en charge postopératoire et évolution au cours des premiers mois. *Ann Fr Anesth Réanim* 1989; 8:497-517.

214.- Mora NP, Klintmalm GB, Poplawski y cols. Recurrence of hepatitis B after liver transplantation: Does hepatitis-B-immunoglobulin modify the recurrence disease?. *Transplant Proc* 1990; 22:1549-1550.

215.- Morecki R, Glaser JH, Cho S y cols. Biliary atresia and reovirus type B infection. *N Engl J Med* 1982; 307:481-484.

216.- Moreno E, Gomez R, García I y cols. Liver transplantation in malignant primary hepatic neoplasms. *Am J Surg* 1992; 163:395-400.

217.- Moreno E, Landa I, Calleja J, Gómez M, Jover J, Arias J. Trasplante ortotópico de hígado en los traumatismos hepáticos. Aportación de dos casos. *Cir Esp* 1989; 45:289-295.

218.- Moreno E, Landa I, Calleja J y cols. Papel del trasplante de hígado en el tratamiento de la hidatidosis hepática. *Cir Esp* 1989; 76:1-3.

219.- Moreno E, Landa I, Calleja J y cols. Utilidad del ATG como coadyuvante de la ciclosporina y metilprednisolona en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1988; 73:1-4.

220.- Mor E, Solomon H, Gibbs JF y cols. Acute cellular rejection following liver transplantation: clinical pathologic features and effect on outcome. *Seminars in Liver Disease* 1992; 12:28-40.

221.- Morton JR, Roys GD, Bricker DL. The treatment of liver injuries. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134:298-302.

222.- Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989; 7:145-173

223.- Mosmann TR, Moore KW. The role of the IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today* 1991; 12:A49-A53.

224.- Mowat. Liver disorders in children: the indication for liver replacement in parenchymal and metabolic diseases. *Transplant Proc* 1987; 19:3236-3241.

225.- Mühlbacher F, Piza F. Orthotopic liver transplantation for secondary malignancies of the liver. *Transplant Proc* 1987; 19:2396-2398.

226.- Murray JE, Merrill JP, Harrison JHÇ. Prolongued survival of human-kidney homografts by immunosuppression drugs therapy. *New Eng J Med* 1963; 268:1315-1323.

227.- Najarian JS, Simmons RL, Condie RM y cols. Seven years experienced with blast globulin for renal transplantation from cadaver donors. *Ann Surg* 1976; 184:352-368.

228.- National Institutes of Health Consensus Development Conference on Liver Transplantation. *Hepatology* 1984; 4:107S-110S.

229.- Nelson PW. Cyclosporine. *Surg Ginecol Obst* 1984; 159:297-308.

230.- Nery J, Klintmalm G, Olson L y cols. Incidence and outcome of acute rejection in liver transplantation. *Transplant Proc* 1988; 3(suppl 3):375-377.

231.- Neuberger J, Altman DG, Christensen E, Tygs T, Williams R. Use of pronostic index in avaluation of liver transplantation for biliary cirrhosis. *Transplantation* 1986; 41:713-716.

232.- Neuberger J, Portmann B, MacDougall BRD y cols. Recurrences of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med* 1982; 306:1-3.

233.- Noelle RJ, Snow EC. Cognate interactions between helper T and B cels. *Immunol Today* 1990; 11:361-368.

234.- Northover J, Terblanche J. Bile duct blood supply. Its importance in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1978; 26:67-69.

235.- Nowell PC. Inhibition of human leucocyte mitosis by prednisone in vitro. *Cancer Res* 1961; 20:462-469.

236.- O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive cases. *Ann Surg* 1988; 207:373-379.

237.- O'Grady J, Williams R. Long-term management, complications and disease

recurrence. En *Transplantation of the liver*. Maddrey WC ed. New York 1988; 143-166.

238.- Oguma S, Zerbe T, Banner B y cols. Chronic liver allograft rejection and obliterative arteriopathy: possible pathogenic mechanism. *Transplant Proc* 1989; 21:2203-2207

239.- Okuda K, Kubo Y, Okazaki N y cols. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma. A study of 57 autopsy proven cases. *Cancer* 1977; 39:232-246.

240.- Okuda K, Obata H, Nakajima Y y cols. Prognosis of primary hepatic cellular carcinoma. *Hepatology* 1984; 4:225-45.

241.- Park GR, Gómez-Arnau J, Lindop MJ, Klinck JR, Williams R, Calne RY. Mortality during intensive care after orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia* 1989; 44:959-963.

242.- Parsa I, Butt KM, Sutton AL y cols. Antithymocyte globulin (ATG) and survival of cadaveric renal allografts. *Transplant Proc* 1981; 13:495-498.

243.- Paulsen AW, Brastbord D, Klintmalm GB, Ramsay MAE, Valek TR, Swygert TA. Intraoperative measurements related to subsequent hepatic graft failure. *Transplant Proc* 1989; 21:2337-2338.

244.- Peleman RR, Gavaler JS, Van Thiel DH y cols. Orthotopic liver transplantation for acute and subacute hepatic failure in adults. *Hepatology* 1987; 7:484-489.

245.- Penn I. Cancers following cyclosporine therapy. *Transplantation* 1987; 43:32-34.

246.- Pensado A, Gómez-Arnau J, Cuervas-Mons V y cols. Early-onset acute renal failure after liver transplantation: an analysis of the risk factors and prognostic value in 72 liver transplants. *Trasplante* 1991; 2:19-24.

247.- Perkins JD, Sterioff S, Wiesner RH y cols. Conversion from standar cyclosporine therapy as treatment for cyclosporine related complications in liver transplant patients, *Transplant Proc* 1987; XIX:2434-2436.

248.- Pichlmayr R, Brotsch C, Neuhaus P y cols. Report on 68 human orthotopic liver transplantation with special reference to rejection pfenomena. *Transplant Proc* 1983; XIV:1279-1283.

249.- Pichlmayr R, Ringe B, Lauchart W, Wonigeit K. Liver Transplantation. *Transplantation* 1990; 49:258-260.

250.- Pichlmayr R, Ringe B, Wittekind C y cols. Liver grafting for malignant liver tumors. *Transplant Proc* 1989; 21:2403-2405.

251.- Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM y cols. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 1991; 51:431-433.

252.- Polson RJ, Park GR, Lindop MJ, Farman JV, Calne RY, Williams R. The prevention of renal impairment in patients undergoing orthotopic liver grafting by infusion of low dose dopamine. *Anaesthesia* 1987; 42:15-19.

253.- Polter DE, Gruhl U, Eigenbrodt H, Combes B. Beneficial effect of cholestiramine in sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1988; 79:326-333.

254.- Portmann B, O'Grady J, Williams R. Disease recurrence following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1986; 12:136-141.

255.- Powel-Jackson P, Young B, Calne RY y cols. Nephrotoxicity of parenterally administered cyclosporine after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1983; 36:475-488.

256.- Powell WJ Jr, Klatskin C. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968; 44:406-420.

257.- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-649.

258.- Rakela J, Wiesner HF, Tasnell P y cols. Incidence of cytomegalovirus infection and its relationship to donor recipient serologic status in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; XIX:2399-2402.

259.- Reth M. Regulation of B-cell development by pre-B-cell receptors. *Current Biology* 1991; 1:198-199.

260.- Ricart MJ, Andreu J, Brulles A. Tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal. *JANO* 1985; 646:39-47.

261.- Ringe B, Oldhafer K, Bunzendahl H, Bechstein WO, Kotzerbe J, Pichlmayr R. Analysis of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:2472-2476.

262.- Roberti I, Lieberman KV, Manzarbeitis C, Schwartz M, Reisman L, Miller C. Evidence that the systemic analysis of bile cytology permits monitoring of hepatic allograft rejection. *Transplantation* 1992; 54:471-474.

263.- Roberts MS, Pinson CW, Karlson C, Stone M, Rohrer R, Jenkins RL. Predictors of intraoperative death and long-term survival in liver transplantation: a multistage analysis. *Transplant Proc* 1989; 21:2439-2442.

264.- Rolles K. Early biliary tract complications. En: *Liver transplantation*. Calne RY

(ed). Grune-Stratton. Londres. 1983; 319-326.

265.- Roll S, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The pronostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983; 308:1-7.

266.- Roser BL, Kamader N, Zimmerman L y cols. Immunosuppressive effect of experimental liver allografts. En R.Y Calne. *Liver Transplantation*. The Cambridge-King's College Hospital Experience. Ed. Grune-Stratton 1983; 35-57.

267.- Rubin RH, Cossimi AB, Hirsch MS y cols. Effects of antitymocyte globulin in cytomegalovirus infections in renal transplants recipients. *Transplantation* 1981; 31:143-145.

268.- Saito S, Stratta RJ, Grazi GL y cols. Effect of the HLA-DRw6 antigen in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1430-1431.

269.- Samuel D, Benhamou JP, Bismuth H, Gugenheim J, Ciardullo M, Saliba F. Criteria of selection for liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2383-2386.

270.- Samuel D, Gillet D, Castaing D, Reynes M, Bismuth H. Portal and arterial thrombosis in liver transplantation: a frequent event in severe rejection. *Transplant Proc* 1989; 21:2225-2227.

271.- Sankary H, Foster P, Hart M y col. An analysis of the determinants of hepatic allograft rejection using stepwise logistic regression. *Transplantation* 1989; 47:74-77.

272.- Schener PJ. *Liver biopsy interpretation.* 2nd ed. Williams-Wilkins. Baltimore. 1973

273.- Schener PJ. Vascular disorders. En *liver biopsy interpretation.* Balliere Tindall. London. 1980, 154-166.

274.- Scherenker S. Alcoholic liver disease: evaluation of natural history and pronostic factors. *Hepatology* 1984; 4:36S-43S.

275.- Scherenker S. Medical treatment vs transplantation in liver disorders. *Hepatology* 1984; 4:102S-106S.

276.- Scherenker S, Perkins HS, Sorrell MF. Should patients with end-stage alcoholic liver disease have a new liver?. *Hepatology* 1990; 11:314-319.

277.- Schlitt HJ, Nashan B, Krick P y cols. Intragraft immune events after human liver transplantation. *Transplantation* 1992; 54:273-278.

278.- Seu P, Busuttil RW. Pediatric liver transplantation. *HPB Surgery* 1991; 3:145-166.

279.- Shaphiro MJ, Wood RP, Shaw BW Jr, Grenvik A. Postoperative care of liver transplantation patients. En: *Hepatic transplantation*. Winter PM y Kang YG (eds). Praeger. New York 1986; 177-201.

280.- Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S y cols. Retransplantation of the liver. *Semin Liver Dis* 1985; 5:394-401.

281.- Shaw BW Jr, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1985; 17:264-271.

282.- Shaw B, Wood P, Kaufman S y cols. Liver transplantation therapy for children: Part 2. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1988; 7:797-815.

283.- Sheil AG. Cancer after transplantation. *World J Surg* 1988; 10:389-396.

284.- Sherlock S. Chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4:25S-28S.

285.- Sloof MJH, Hacgma EB, Wesenhagen H, Miranda DR, Hesselink EJ, Gips CH. Surgical complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1986; 18:1213-1215.

286.- Snover DC. The pathology of acute rejection. *Transplant Proc* 1986; XVIII:123-127.

287.- Snover DC, Freese DK, Bloomer D y cols. An analysis of histological prognostic features of liver allograft rejection based on 270 serial biopsies. *Transplant Proc* 1987; 2457-2458.

288.- Snover DC, Freese DK, Sharph L y cols. Liver allograft rejection. An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Pathol* 1987; 11:1-10.

289.- So SKS, Platt JL, Ascher NL y cols. Increased expresion of class I mayor histocompatibility complex antigens on hepatocytes in rejecting human liver allografts. *Transplantation* 1987; 43:79-85.

290.- Starzl TE, Bilheimer DW, Bahnson HT y cols. Heart-liver transplantation in a patient with familial hipercholesterolemia. *Lancet* 1984; 1:1382-1383.

291.- Starzl TE, Butz GW Jr, Brock DR y cols. Canine liver homotransplantation, the effect of host and graft irradiation. *Arch Surg* 1962; 85:469-464.

292.- Starzl TE, Demetris AJ. *Liver Transplantation. A 31-year perspective.* Year Book Medical Publishers Inc 1990; 20-23.

293.- Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel DH. Liver transplantation (Part I). *N Engl J Med* 1989; 321:1014-1022.

294.- Starzl TE, Esquivel CO, Gordon R, Todo S. Pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:3230-3235.

295.- Starzl TE, Fung J, Venkatamaranan R, Todo S, Demetris A, Jain A. FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2:1000-1004.

296.- Starzl TE, Groth CG, Bretteschneider L y cols. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery* 1968; 63:549-563.

297.- Starzl TE, Groth CG, Kashiwagi N y cols. Clinical experience with horse antihuman ALG. *Transplant Proc* 1972; IV:491-495.

298.- Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw B y cols. Immunosuppression and other non surgical factors in the improved results of liver transplantation. *Seminars in Liver Diseases* 1985; 5:334-343.

299.- Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Nalesnik MA, Farhi DC, Van Thiel DH. Treatment of fibrolamellar hepatoma with partial or total hepatectomy and transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:145-148.

300.- Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH y cols. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2:614-636.

301.- Starzl TE, Iwatsuki S, van Thiel DH y cols. Report of Colorado-Pittsburgh liver transplantation studies. *Transplant Proc* 1983 XV:2582-2585.

302.- Starzl TE, Kakala TR, Shaw BW Jr. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:223-230.

303.- Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwatsuki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124:301-318.

304.- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaula KN y cols. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:659-676.

305.- Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:343-348.

306.- Starzl TE, Todo S, Gordon R y cols. Liver transplantation in older patients. *N Engl J Med* 1987; 316:484-485.

307.- Starzl TE, Todo S, Tzakis A y cols. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg* 1989; 210:374-386.

308.- Starzl TE, Van Thiel DH, Tzakis A y cols. Orthotopic liver transplantation for

alcoholic cirrhosis. *JAMA* 1988; 260:2542-2544.

309.- Starzl TE, Zitelli BJ, Shaw BW Jr y cols. Changing concepts: liver replacement for hereditary tyrosinemia. *J Pediatr* 1985; 106:604-606.

310.- Sternlieb I. Wilson's disease: indications for liver transplants. *Hepatology* 1984; 4:15S-17S.

311.- Stieber AC, Ambrosino G, Van Thiel D, Iwatsuki S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for fulminant and subacute hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:157-165.

312.- Stock PG, Payne WD. Liver transplantation. *Critical Care Clinics* 1990; 6:911-926.

313.- Stock PG, Snover DC, Payne W y cols. Biopsy-guided immunosuppressive therapy in the treatment of liver transplant rejection: an individualized approach. *Clin Transplantation* 1987; 1:179-186.

314.- Stron TB. The immunopharmacology of graft rejection. *Transplant Proc* 1987; XIX:128-129.

315.- Sueger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening

200000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294:1316-1321.

316.- Sutherland F, Lazarovits A, Aboujaoude M y cols. OKT3 resistant rejection in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23:1413-1414.

317.- Takaya S, Duquesnoy R, Iwaki Y y cols. Positive crossmatch in primary human liver allografts under cyclosporine or FK506 therapy. *Transplant Proc* 1991; 23:396-399

318.- Taylor HE, Ackman CF, Horowitz I. Canadian trial of antilymphocyte globulin in human cadaver transplantation. *Can Med Ass J* 1976; 115:1205:1208.

319.- Terpstra OT, Schalm SW, Revvers CB y cols. The role of auxiliary liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:4370-4372.

320.- Terpstra OT, Schalm SW, Weimar W y cols. Auxiliary partial liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *N Engl J Med* 1988; 319:1507-1511.

321.- Thompson AW. FK 506: how much potential. *Immunology Today* 1989; 10:6-9.

322.- Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991; 13:619-626.

323.- Todo S, Fung JJ, Starzl TE y cols. Liver, kidney and thoracic organ transplantation under FK 506. *Ann Surg* 1990; 212:295-307.

324.- Todo S, Makowka L, Tzakis AG y cols. Hepatic artery in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; XIX:2402-2411.

325.- Todo S, Nery J, Yanaga K y cols. Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA* 1989; 261:711-714.

326.- Triger DR, Berg PA, Rodes J. Epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Liver* 1984; 4:195-200.

327.- Turcotte TG, Feduska NJ, Haines RF. Antilymphocytic globulin in renal transplant patients. *Arch Surg* 1973; 106:484-488.

328.- Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW Jr. Iwatsuki S, Starzl TE. Clinical preservation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 1985; 40:667-671.

329.- Tzakis A, Todo S, Stieber A, Starzl TE. Venous jump grafts for liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Transplantation* 1989; 48:530.

330.- Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin

E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1988; 320:409-415

331.- Van Seventer GA, Shimizu Y, Shaw S. Roles of multiple accessory molecules in T-cell activation. *Curr Opinion Immunol* 1991; 3:294-303.

332.- Van Thiel DH, Makowka L, Starzl TE. Liver transplantation: where it's been and where it's going. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:1-18.

333.- Venkataramanan R, Jain AB, Cadoff E y cols. Pharmacokinetics of FK 506: Preclinical and clinical studies. *Transplant Proc* 1990; 22 (Suppl.1): 52-56.

334.- Vierling JM. Epidemiology and clinical course of liver diseases: identification of candidates for hepatic transplantation. *Hepatology* 1984; 4:84S-94S.

335.- Ward PA, Marks RM. The acute inflammatory reaction. *Curr Opinion Immunol* 1989; 2:5-9.

336.- Watts RWE, Calne RY, Rolles K y cols. Successful treatment of primary hyperoxaluria type I by combined hepatic and renal transplantation. *Lancet* 1987; 2:474-475.

337.- Weisberg JI, Andres LL, Smith Ch y cols. Survival in chronic hepatitis B. Analysis of 379 cases. *Ann Intern Med* 1984; 101:613-616.

338.- Weis L. The cells and tissues of the immune system: structure, functions, interactions. *Prentice Hall*, 1972.

339.- Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER y cols. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10:430-436.

340.- Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79:200-206.

341.- Wight DGD. The morphology of rejection of liver transplants. En Calne RY, ed. *Transplantation Immunology*. Oxford. Oxford University Press 1984; 53-77.

342.- Williams AF, Barclay AN. The immunoglobulin superfamily. Domains for cell surface recognition. *Ann Rev Immunol* 1988; 6:381-405.

343.- Williams JW, Foster PF, Sankary HN. Role of liver allograft biopsy in patient management. *Semin Liver Dis* 1992; 12:60-72.

344.- Williams JW, Peters TG, Vera SR y cols. Biopsy-directed immunosuppression following hepatic transplantation in man. *Transplantation* 1985; 39:589-596.

345.- Williams JW, Vera S, Peters TG y cols. Cholestatic jaundice after hepatic

transplantation. A non immunologically mediated event. *Am J Surg* 1986; 151:65-70.

346.- Williams R, Gimson AE. An assessment of orthotopic liver transplantation in acute liver failure. *Hepatology* 1984; 4:22S-24S.

347.- Wood RAB, Cuschieri A. Is sclerosing cholangitis complications ulcerative colitis a reversible condition?. *Lancet* 1980; 11:716-718.

348.- Wood RP, Shaw BW Jr, Starzl TE. Extrahepatic complications of liver transplantation. *Semin Liv Dis* 1985; 5:377-384.

349.- Zajko AB, Campbell WL, Logsdon GA y cols. Biliary complications in liver allografts after hepatic artery occlusion: a 6 1/2-year study. *Transplant Proc* 1988; 20(Suppl):607-609.

350.- Zukowski CF, Lee HM, Hume DH. The prolongation of functional survival of canine renal homograft by 6-mercaptopurina. *Surgical Forum* 1960; 11:470-472.