

Anatomía patológica del trasplante de órganos

F.J. Pardo, M. Joly, M. Idoate,
I. Sola, E. de Alava, A. Panizo

*Departamento de Anatomía Patológica.
Universidad de Navarra. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina.*

RESUMEN. Realizamos una revisión de algunos aspectos morfológicos comunes a todos los trasplante. Los aspectos tratados son: 1) La expresión de antígenos de histocompatibilidad, especialmente de DR, permite un diagnóstico de rechazo agudo, con una gran especificidad; 2) Una lesión semejante al efecto "Quilty" del corazón, puede verse en otros tipos de trasplante y es la primera manifestación del rechazo agudo; 3) La punción-aspiración puede ser de ayuda en el seguimiento del trasplante renal. No parece tener valor para el seguimiento de otros trasplantes; 4) La morfología del rechazo varía según el tipo de inmunosupresión; 5) Las lesiones básicas del rechazo crónico son vasculares, pero puede diagnosticarse rechazo crónico sin necesidad de que los vasos estén presentes en la muestra, por la atrofia del parénquima; 6) Para la completa caracterización de los linfomas en los trasplantes es preciso determinar si existe monoclonalidad y reordenamiento genético; 7) La Patología molecular puede ser de gran ayuda para el diagnóstico precoz de las infecciones virales en los trasplantados.

SUMMARY. We review some morphological aspects shared by all allografts. The main points are: 1) The expression of antigens of histocompatibility, essentially DR, allows the diagnosis of acute rejection with a significant specificity; 2) A lesion similar to "Quilty" effect may be seen in other allografts, and it is the first manifestation of an acute rejection; 3) Fine-needle aspiration biopsy may help in the follow-up of kidney transplant but has been demonstrated ineffective in other transplants; 4) The morphology of rejection is different according to the

type of immunosuppressive therapy; 5) The basic lesions of chronic rejection are vascular, but chronic rejection may be diagnosed without vessels in the biopsy specimen, by the degree of atrophy of the parenchyma; 6) For the characterization of lymphomas in trasplanted patients is necessary study the clonality of tumor cells, the gene rearrangement and the lymphoid subset; 7) Molecular Pathology may help in the early diagnosis of viral infections after transplantation.

(Rev Med Univ Navarra 1994; 38: 189-194).

Introducción

El trasplante de órganos se ha convertido en un punto de referencia para determinar el nivel asistencial de un hospital y el progreso médico. Aunque la Cirugía suele ser el centro e impulsor del trasplante, gran parte de los avances en este campo se deben a la acción de un equipo con participación de clínicos, inmunólogos, farmacólogos, patólogos y un gran número de otros especialistas y personal de enfermería y auxiliar. El papel de los patólogos es muy importante, ya que al tratarse de un campo científico muy activo, se producen cambios continuos, que condicionan complicaciones diferentes. Ello condiciona una actualización continua de los conocimientos, que permitan el diagnóstico precoz.

En este trabajo vamos a revisar algunos aspectos del diagnóstico anatomopatológico de las complicaciones, comunes a todos los alotrasplantes.

La expresión de antígenos de histocompatibilidad

El trasplante ideal, desde el punto de vista inmunológico, es aquel que se realiza entre individuos idénticos o con la mayor identidad posible. Antígenos HLA de la clase I existen en todas las células nucleadas, mientras que los de clase II solamente se encuentran en linfocitos, macrófagos, células dendríticas y células de Langerhans. Las células con antígenos de clase II son las células que inician la activación del sistema inmunológico, pero progresivamente va aumentando el papel de los antígenos de clase I. Habitualmente el rechazo de los órganos sólidos en receptores no sensibilizados está determinado por un mecanismo de hipersensibilidad retardada mediada del por linfocitos T, aunque pueden intervenir mecanismos de tipo humoral y mixtos (Milford 1989), además de la activación del complemento y de las células natural "killer". En el rechazo agudo intersticial interviene principalmente la activación de mecanismos celulares, mientras que en el rechazo agudo vascular, son más importantes los mecanismos humorales, al igual que ocurre en el rechazo hiperagudo. Ello justifica las variaciones morfológicas de los distintos tipos de rechazo en todos los trasplantes.

La expresión de patrones de moléculas del CMH en el tejido trasplantado marca el comienzo de la reactividad de los linfocitos T efectoras. En este sentido, la determinación de receptores de los linfocitos T (TCR1, TCR2) y sobretodo de antígenos de la región DR, permiten un diagnóstico precoz del rechazo agudo. La positividad de DR en células de un injerto se observa en el 100% de los episodios de rechazo (Munné 1993).

Infiltrado linfoide subendotelial

En 1983, la doctora Billingham describió en un paciente, que había recibido un trasplante de corazón, un acúmulo de linfocitos en el endocardio, que ella interpretó como consecuencia del tratamiento con ciclosporina, ya que prácticamente no se observaban en pacientes tratados con azatioprina y corticoides sólo (Billingham 1988). Por el nombre del primer paciente en el que lo observó, le llamó efecto "Quilty". En 1991 describimos la presencia de estos infiltrados linfoides en todos los trasplantes. En general se observan en la pared de las venas formando, al igual que ocurre en el corazón, una elevación focal del endotelio, que se mezcla con gran cantidad de linfocitos. En la tesis doctoral de la Dra. Lozano (Pardo Mindán y Lozano 1991), demostramos que estos infiltrados no estaban relacio-

nados con el tratamiento, sino que eran una lesión inicial de un tipo de rechazo agudo. Este hecho ha sido corroborado recientemente por otros autores (Costanzo-Nordin 1993). Los subtipos de las células que formaban los acúmulos en endocardio eran similares a los de las células que formaban los acúmulos linfoides de la pared de las venas en otros trasplantes, e incluso en el propio corazón. No sería entonces de extrañar, que estos linfocitos pudiesen sufrir amplificaciones de oncogenes, previos a la transformación neoplásica, e incluso que células neoplásicas de un linfoma post-trasplante, se ordenaran de la misma manera que lo hacen las células que forman el llamado efecto "Quilty".

La punción aspiración en el seguimiento de los trasplantes

El único intento de monitorizar los trasplantes fuera de la realización de biopsias, que ha tenido un cierto éxito ha sido la punción-aspiración biopsia (PAB). Sin embargo, de una gran euforia inicial, se ha pasado a una situación en la que la punción prácticamente sólo se utiliza en el seguimiento de trasplantes renales. La ventaja más importante de la punción es que puede realizarse cuantas veces se desee, sin que prácticamente se produzcan complicaciones. La desventaja esencial es el limitado valor del diagnóstico (Munné 1993).

Para la toma de la muestra no es necesaria anestesia de ningún tipo. La muestra se procesa por citocentrifugación y se tiñe con May-Grunwald-Giemsa (Häyry y Lautenschlager 1992). El diagnóstico se basa en la identificación de las muchas células que pueden aparecer, aplicando una puntuación y un factor correctivo a cada tipo celular. De esta manera se pueden diagnosticar rechazos agudos, efectos tóxicos de la ciclosporina, linfomas o algunas infecciones.

Esta técnica se introdujo básicamente para el seguimiento del trasplante y diagnóstico precoz del rechazo agudo de riñón. El problema más importante es que muchos episodios de rechazo son focales, y por tanto, su diagnóstico depende demasiado del azar (Pardo Mindán et al 1985). Ello limita la punción al trasplante de riñón. En el hígado las lesiones están limitadas al espacio porta. En el trasplante de páncreas la lectura de las biopsias es complicada debido a la gran cantidad de restos inflamatorios de fondo en la muestra. No se han realizado intentos de monitorizar con la PAB el trasplante de corazón. El lavado bronquioloalveolar y la biopsia por vía bronquial son las únicas formas que se han utilizado con éxito para sustituir la biopsia

abierta en el trasplante de pulmón (Häyry y von Willebrand 1990, Stewart 1992).

Los aspectos más importantes para determinar el pronóstico de un rechazo agudo son: el grado de infiltrado linfocitario (Pardo Mindán et al 1992), la presencia de macrófagos (Hanckock WW et al 1983), eosinófilos (Kormendi and Amend 1988), células Leu7+ natural killer (Beshorner et al 1985), CD4+ (Tufveson et al 1983) o células CD8+ (Platt et al 1982). Sin embargo, no siempre la población celular permite determinar los mecanismos inmunológicos que han condicionado el episodio de rechazo (Visscher et al 1991). Las células plasmáticas, principalmente secretoras de IgA, son más frecuentes en los rechazos crónicos (Nadasdy et al 1991). Los eosinófilos son poco comprendidos en el trasplante pero, cuando están presentes, son de una gran importancia: Los pacientes con eosinofilia periférica tienen un mayor incidencia de rechazos, los linfocitos preceden el infiltrado de eosinófilos en el rechazo agudo, y los rechazos con infiltrado eosinofílico suelen responder peor al tratamiento de choque con corticoides (Lautenschlager et al 1985, Ten et al 1989, Sankary et al 1989). No existen diferencias en el significado de los eosinófilos con los distintos tratamientos inmunosupresores (Kormendi 1988). La eosinofilia parece estar específicamente controlada por linfoquinas liberadas por linfocitos T (Foster et al 1989).

En el rechazo agudo existe una asociación estadísticamente significativa entre la detección de receptores de células T subunidades alfa-beta (TcR2) and gamma-delta (TcR1) en los linfocitos infiltrantes y las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en las células epiteliales. Estos resultados sugieren que los receptores de células T e ICAM-1 pueden ser marcadores útiles para diferenciar el rechazo agudo de las disfunciones del trasplante debidas a otras anomalías (Moolenaar et al 1991).

Patología del trasplante según el tipo de inmunosupresión

El efecto de los corticosteroides, introducidos en los años 50, es el bloqueo la liberación de interleuquina-2, dependiente de la interleuquina-1, por las células T activadas. En 1959 se descubrió el papel inmunosupresor de la 6-mercaptopurina, metabolito de la azatioprina. La azatioprina tiene una actividad antiproliferativa, que neutraliza la proliferación estimulada por la activación antigénica de los linfocitos T. Con el comienzo de los trasplantes en los años 60, estos dos fármacos se convirtieron en la base del tratamiento inmunosupresor.

Los rechazos agudos de los pacientes inmunosuprimidos con corticosteroides y azatioprina aparecen y desaparecen con gran rapidez, y suelen ser de alto grado.

La ciclosporina (CsA), sintetizada como antibiótico, demostró desde 1972 su papel inmunosupresor. A final de los años 70, se convirtió en el principal inmunosupresor. El principal papel de la CsA es la interferencia con la función de los linfocitos T "helper"; bloquea la liberación de interleuquina-2, bloqueando la transcripción del gen de la IL-2, e inhibe la liberación de otras linfoquinas, incluyendo a la IL-4 e interferón-gamma. Los rechazos agudos irreversibles de pacientes tratados con ciclosporina tienen un predominio de monocitos y macrófagos (Reeve et al 1986) y agregados de trombocitos y células endoteliales (Häyry y Lautenschlager 1992). Las complicaciones de los trasplantes en pacientes inmunosuprimidos con CsA se establecen con gran lentitud y responden muy lentamente al choque de corticoides.

La posibilidad de mantener las concentraciones en sangre de CsA relativamente estables añade eficacia terapéutica minimizando los efectos secundarios. La introducción de la triple terapia con corticosteroides, azatioprina y CsA ha servido en parte para estandarizar la patología del trasplante. Sin embargo, persiste el problema básico de distinguir entre rechazo agudo y nefrotoxicidad por ciclosporina en los trasplantes de riñón (Sibley y Payne 1985).

Los anticuerpos antilinfocitarios pueden ser útiles para el tratamiento de la reacción de injerto contra huésped (RICH) y en los rechazos, que no responden al tratamiento con corticosteroides. Más recientemente se introdujeron los anticuerpos monoclonales OKT3 dirigidos contra el componente CD3 del complejo TCR, presente en todas las células T maduras. Estos anticuerpos y otros semejantes pueden tener efecto destructor de diferentes poblaciones celulares. Una alternativa es la administración de anticuerpos contra el injerto más que contra el receptor, o bien contra antígenos específicos del CMH, particularmente de la clase II.

Los nuevos tratamientos como el FK506, que tiene una actividad semejante a la ciclosporina, y la 15-deoispergualina, que suprime la actuación de los macrófagos, con toda seguridad deberán cambiar los patrones de lesión del rechazo de los trasplantes (Müller-Ruchholtz 1990).

Rechazo crónico

La alteración morfológica básica del rechazo crónico es la aparición de una vasculopatía caracterizada por

proliferación miointimal de fibroblastos y acumulación de macrófagos. Afecta tanto a arterias y arteriolas como a venas. Sin embargo se encuentran otras muchas lesiones vasculares, cuya patogénesis es desconocida. Estas alteraciones son: hialinización, hiperplasia endotelial, hinchazón del endotelio, reduplicación de la lámina elástica interna, fibrosis y vasculitis (Tuñón et al 1985). En conjunto, se produce una endarteritis obliterativa. En el estudio de inmunofluorescencia puede haber depósitos de IgM y C3.

La vasculopatía del rechazo crónico causa una isquemia, que se traduce en atrofia tubular en riñón, desaparición progresiva de conductos biliares, fibrosis y cirrosis en hígado, fibrosis intersticial con hipertrofia compensadora de miocitos en corazón, y bronquiolitis obliterante en pulmón. La isquemia crónica condiciona en el hígado un acúmulo de lipofuscina y una transformación progresiva de los hepatocitos en células gigantes. Este intento regenerativo es especialmente evidente en el centro del lobulillo, donde la isquemia es mayor.

La lesión vascular es focal, mientras que las consecuencias de la isquemia son difusas. Por ello puede diagnosticarse un rechazo crónico por sus efectos isquémicos sobre el injerto, aunque no existan vasos en la muestra. Ello es especialmente evidente en el riñón, hígado y pulmón. En el riñón se observa una correlación entre atrofia tubular y engrosamiento de la pared de las arterias (Pardo Mindán et al 1992). En el hígado el engrosamiento de la pared de las arterias se correlaciona con la disminución de conductos biliares en el espacio porta (Colina 1992). En el pulmón la disminución de la luz de los vasos produce una fibrosis intersticial progresiva y una bronquiolitis obliterante, probablemente irreversible (Stewart 1992).

Linfomas

Cualquier forma de inmunosupresión, si es de duración e intensidad suficiente, conduce al desarrollo de cáncer (Penn 1987). Ello es especialmente cierto si los pacientes han sido tratados con anticuerpos antilinfocitarios (OKT-3 o ATGAM). El riesgo relativo es entre 40 y 350 veces (Sale 1990). En nuestra experiencia es más frecuente en trasplantes de corazón. Entre los enfermos tratados con ciclosporina, el linfoma es el tumor más frecuente, mientras que los pacientes que reciben azatioprina, los tumores más frecuentes son los carcinomas de la piel. El riesgo de desarrollar un linfoma es entre 30 y 50 veces mayor que en la población normal. Casi la mitad de los casos afectan al sistema nervioso

central. Gran número de casos se asocia a la presencia de virus de Epstein-Barr (VEB).

El intervalo entre el trasplante y el comienzo del desorden hematológico oscila entre un mes y varios años (Ferry et al 1989). La mayoría de los casos son extranodales y es frecuente que el linfoma infiltre el injerto. El tiempo medio de aparición de los linfomas en pacientes tratados con ciclosporina es de 11 meses, con una buena respuesta al tratamiento, siempre que no exista infiltración del sistema nervioso central.

La patogénesis del linfoma en los pacientes trasplantados puede simplificarse en tres estadios: En el primero se produce una activación e inmortalización de los linfocitos B por el VEB. Posteriormente se produce una progresión de la proliferación debida a la inmunosupresión. La proliferación incontrolada de las células aumenta las posibilidades de una alteración genética que transforma irreversiblemente a los linfocitos en células malignas.

La mayoría de los linfomas en trasplantados son linfomas B (Nalesnik et al 1988), con menos frecuencia T (Griffith et al 1990, Ulrich et al 1989), y más raramente Ki-1 (Auduin et al 1989, Ng et al 1992). Alrededor del 20% de los trasplantados son EBV+ (Borish et al 1992). Existe un espectro de lesiones linfoides que van desde la proliferación polimorfa a la monomorfa y de una población celular policlonal a monoclonal. Algunas de estas lesiones pueden regresar con la retirada de la inmunosupresión (Nalesnik et al 1988). Existe una clasificación de estas lesiones en: Hiperplasia reactiva inespecífica, hiperplasia difusa de linfocitos B, linfoma polimorfo de células B y sarcoma inmunoblástico. Los casos que regresan pueden estar más cerca de la mononucleosis infecciosa que de un verdadero linfoma (Delbello et al 1991). Por ello, este tipo de lesiones deben caracterizarse con técnicas moleculares, para determinar si existe reordenamiento genético, ya que en estos casos rara vez se produce la regresión espontánea. No obstante, se puede producir la transformación linfomatosa sin que exista infección por EBV (Hjelle et al 1989).

Para el diagnóstico es importante realizar un estudio inmunohistoquímico de la biopsia, ya que la morfología celular con frecuencia no es suficiente para el diagnóstico. Como hemos señalado antes, el 85% de los rechazos agudos se producen por estimulación de la inmunidad celular, y por tanto, predominan los linfocitos T en el infiltrado. Sin embargo, los linfomas en trasplantados suelen estar producidos por linfocitos B (Lozano et al 1991).

Aplicaciones de la biología molecular al diagnóstico de las complicaciones del trasplante

Ya hemos comentado la importancia de la biología molecular para el perfecto diagnóstico de los linfomas. La demostración de una proliferación clonal de los linfocitos y del reordenamiento genético de los genes de receptores de antígenos son necesarios dada la gran variabilidad morfológica de las proliferaciones linfoides

en los trasplantados (Whittaker y Willman 1991).

El segundo aspecto de importancia en el seguimiento de los trasplantes es el diagnóstico precoz de las infecciones virales. La utilización de tecnología basada en la recombinación del DNA o RNA permite un diagnóstico precoz de estas complicaciones a un precio razonable. Herpesvirus, citomegalovirus, herpes zoster y virus de la hepatitis son fácilmente diagnosticados con estas técnicas (Dougall 1991).

BIBLIOGRAFIA

Auduin J., Le Tourneau A., Diebold J. et al. Primary intestinal lymphoma of ki-1 large cell anaplastic type with mesenteric lymph node and spleen involvement in a renal transplant recipient. *Hematol Oncol* 1989, 7:441-449.

Beshorner W.E., Burdick J.F., Williams G.M. et al. The presence of Leu7 reactive lymphocytes in renal allografts undergoing acute rejection. *Transplant Proc* 1985, 17:618-622.

Billingham M.E.: The postsurgical heart. *Am J Cardiovasc Pathol* 1988, 1:319-334.

Borish B., Gatter K.C., Tobler A. et al. Epstein-Barr virus-associated anaplastic large cell lymphoma in renal transplant patients. *Am J Clin Pathol* 1992, 98:312-318.

Colina F. The role of histopathology in hepatic transplantation. *Sem Diag Pathol* 1992, 9:200-209.

Costanzo-Nordin M.R., Winters G.L., Fisher S.G. et al. Endocardial infiltrates in the-transplanted heart: Clinical significance emerging from the analysis of 5026 endomyocardial biopsy specimens. *J Heart Lung Transplant* 1993, 12:741-747.

Delbello M.W., Dick W.H., Carter C.B., Butler F.O. Polyclonal B cell lymphoma of renal transplant ureter induced by cyclosporine: case report. *J Urol* 1991, 146:1613-1614.

Dougall J.K. Application of molecular techniques to the diagnosis of viral disease. En Fenoglio-Preiser CM, Willman CL: *Molecular diagnostics in Pathology*. Williams & Wilkins, Baltimore 1991. pp 323-338.

Ferry J.A., Jacobson J.O., Conti D. et al. Lymphoproliferative disorders and hematologic malignancies following organ transplantation. *Mod Pathol* 1989, 2:583-592.

Foster P.F., Sankary H.N., Hart M. et al. Blood and graft eosinophilia as predictors of rejection in human liver transplantation. *Transplantation* 1989, 47:72-74.

Griffith R.C., Saha B.K., Janney C.M. et al. Immunoblastic lymphoma of T-cell type in a chronically immunosuppressed renal transplant recipient. *Am J Clin Pathol* 1990, 93:280-285.

Hancock W.W., Thomson N.M., Atkins R.C. Monoclonal antibody analysis of interstitial cell infiltrate during human renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1983, 15:352-355.

Häyry P., von Willebrand E., Ahonen J. Fine needle aspiration in transplantation pathology. En: *The Pathology of Organ Transplantation*. Ed GE Sale. Butterworths, Boston 1990.

Häyry P., Lautenschlager I. Fine-needle aspiration biopsy in transplantation pathology. *Sem Diag Pathol* 1992, 9:232-237.

Hjelle B., Evans-Holm M., Yen T.S. et al. A poorly differentiated lymphoma of donor origin in a renal allograft recipients. *Kidney Transplantation* 1989, 47:945-948.

Kormendi F., Amend W.J.C. The importance of eosinophil cells in kidney allograft rejection. *Transplantation* 1988, 45:537-539.

Lautenschlager I., von Willebrand E., Häyry P. Blood eosinophilia, steroids

and rejection. *Transplantation* 1985, 40:354-357.

Lozano M.D., Pardo Mindán F.J., Contreras F. et al. Value of endomyocardial biopsy in the diagnosis of lymphoma after heart transplantation. *Clin Transplant* 1991, 5:33-35.

Millford E.L. Immunopathogenetic mechanisms of allograft rejection. En: Tisher CC y Brenner BM, eds. *Renal pathology with clinical and functional correlations*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989. pp 1506-1517.

Moolenaar W., Bruijn J.A., Schrama E., et al. T-cell receptors and ICAM-1 expression in renal allografts during rejection. *Transpl Int* 1991, 4:140-5.

Müller-Ruchholtz W. The immunopathology of transplantation. En Sale GE: *The Pathology of Organ Transplantation*. Butterworths, Boston 1990. pp 1-33.

Munné A. Citología por punción aspiración con aguja fina. Estudio morfológico e inmunocitoquímico. Tesis Doctoral. Universidad Central de Barcelona, 1993.

Nadasdy T., Krenacs T., Kalmar K.N., et al. Importance of plasma cells in the infiltrate of renal allografts. An immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 1991, 187:178-83.

Nalesnik M.A., Jaffe R., Starlz T.E. et al. The pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988, 133:173-192.

Ng K., Trotter J., Metcalf C. et al. Extranodal Ki-1 lymphoma in a renal trans-

plant patient. Aust N Z J Med 1992, 22:51-53.

Pardo-Mindán F.J., Guillén F., Virto R. et al. Kidney allograft biopsy: A valuable tool in assessing the diagnosis of acute rejection. Clin Nephrol 1985, 24:37-41.

Pardo-Mindán F.J., Lozano M.D. "Guilty effect" in heart transplantation: is it related to acute rejection? J Heart Lung Transplant 1991, 10:937-941.

Pardo Mindán F.J., Salinas L., Idoate M. et al. Pathology of renal transplantation. Sem Diag Pathol 1992, 9:185-199.

Penn I. Cancers following cyclosporine therapy. Transplantation 1987, 43:32-35.

Platt J.L., LeBien T.W., Michael A.F. Interstitial mononuclear cell populations in renal graft rejection: identification by monoclonal antibodies in tissue sections. J Exp Med 1982, 155:17-30.

Reeve R.S., Cooksey G., Wenham P.M. et al. A comparison of fine needle aspiration cytology and trucut tissue biopsy in the diagnosis of acute renal allograft rejection. Nephron 1986, 42:68-71.

Sankary H., Foster P., Att M. et al. An analysis of the determinant of hepatic allograft rejection using stepwise logistic regression. Transplantation 1989, 47:74-77.

Sibley R., Payne W. Morphologic findings in the renal allograft biopsy. Sem Nephrol 1985, 5:294-306.

Stewart S. Pathology of lung transplantation. Sem Diag Pathol 1992, 9:210-219.

Ten R.M., Gleich G.J., Holey K.E. et al. Eosinophil

granule major basic protein in acute renal allograft rejection. Transplantation 1989, 47:959-963.

Tufveson G., Forsum U., Claeson K. et al. T-lymphocyte subsets and HLA-Dr expressing cells in rejected human kidney grafts. Scand J Immunol 1983, 18:37-40.

Tuñón T., Pardo Mindán F.J., Díez J., Marigil M.A. Lesiones vasculares en los trasplantes renales. Estudio morfológico y correlación con la evolución clínica. Patología 1983, 16:7-15.

Ulrich W., Chott A., Watschinger B. et al. Primary peripheral T cell lymphoma in a kidney transplant under immunosuppression with cyclosporine A. Hum Pathol 1989, 20:1027-1030.

Visscher D., Carey J., Oh H., Turza N., Kupin W., Venkat K.K., Zarbo R. Histologic and immunophenotypic evaluation of pretreatment renal biopsies in OKT3-treated allograft rejections. Transplantation 1991, 51:1023-1028.

Whittaker M.H., Willman C.L. A practical guide to the use of molecular genetic techniques in the diagnosis of lymphoid malignancies. En Fenoglio-Preiser CM, Willman CL: Molecular diagnostics in Pathology. Williams & Wilkins, Baltimore 1991. pp 123-148.

Correspondencia:

F.J. Pardo Mindán.
Dpto. de Anatomía Patológica.
Clínica Universitaria.
Universidad de Navarra.
31080 PAMPLONA.

AUGMENTINE INTRAVENOSO. Especialidad de Uso Hospitalario. **COMPOSICION POR VIAL:** 500/50: Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 500 mg. Acido clavulánico (DCI) (sal potásica): 50 mg. 1 g/200: Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 1.000 mg. Acido clavulánico (DCI) (sal potásica): 200 mg. 2 g/200: Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 2.000 mg. Acido clavulánico (DCI) (sal potásica): 200 mg. **PROPIEDADES:** Es un preparado antibacteriano de amplio espectro constituido por amoxicilina (sal sódica) y ácido clavulánico (sal potásica). Ver detalle de "gérmens sensibles" en la literatura del producto. **INDICACIONES:** La asociación de amoxicilina y ácido clavulánico por vía i.v. está indicada en el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmens sensibles: respiratorias y O.R.L. (otitis medias, sinusitis, amigdalitis), renales y uro-genitales (cistitis, uretritis, pielonefritis), ginecológicas (genitales), de piel y de tejidos blandos, intra-abdominales (en particular peritonitis), osteo articulares (osteomielitis), septicemia, endocarditis, profilaxis en cirugía abdominal. **POSOLOGIA:** Se administrará exclusivamente por vía i.v. La posología, por convención, se expresa en cantidad de amoxicilina. A) **ADULTOS:** se utilizarán las presentaciones 1 g/200 mg' o 2 g/200 mg'. Pacientes con función renal normal: La posología habitual es 1 g. dos o cuatro veces diarias por vía i.v. directa muy lenta o por perfusión rápida. En las septicemias e infecciones graves, la dosis puede ser elevada a 8 g. diarios e incluso hasta 12 g. diarios. Jamás debe superarse, en un adulto, la cantidad de 200 mg. de ácido clavulánico por administración y la de 1.200 mg. de ácido clavulánico al día. Así, para una dosis de hasta 6 g. diarios se utilizará la presentación de 1 g/200 mg' y para una dosis de hasta 12 g. diarios se utilizará la de 2 g/200 mg'. Pacientes con insuficiencia renal: utilizando la presentación 1 g/200 mg', se dosificará con las cantidades siguientes, consideradas como máximo: 1 g. como dosis inicial y a continuación 500 ó 250 mg. cada 12 horas en función del aclaramiento de creatinina, 10-30 ml/min. ó 10 ml/min. respectivamente. Profilaxis quirúrgica: 1 g. durante la inducción a la anestesia en intervenciones de duración inferior a 1 hora. En operaciones más duraderas pueden ser necesarias más dosis de 1 g. (hasta un máximo de 4 g. en 24 horas). Si la intervención supone un alto riesgo de infección puede continuarse esta administración durante varios días, como terapia postquirúrgica, bien por vía i.v. o por vía oral. B) **NIÑOS, LACTANTES Y RECIEN NACIDOS:** se utilizará la presentación 500 mg/50 mg'. Niños y lactantes a partir de 3 meses (5 a 40 Kg.): Usar 100 mg/kg/día, en 4 administraciones al día por vía i.v. directa muy lenta o por perfusión. En las infecciones graves, la dosis será de 200 mg/kg/día en 4 perfusiones al día. Recién nacidos y lactantes hasta 3 meses (2,5 a 5 Kg.): Usar 100 mg. a 150 mg/kg/día, en 3 perfusiones al día. Prematuros: Usar 100 mg/kg/día, en 2 perfusiones al día. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION:** No preparar la solución más que en el momento de la inyección. En adultos no deberá administrarse más de 1 g/200 mg'. por dosis por vía i.v. directa, ni más de 2g/200 mg'. por cada perfusión. En niños, lactantes y recién nacidos no deberá administrarse más de 25 mg/Kg. por dosis por vía i.v. directa, ni más de 50 mg/Kg. por cada perfusión. La correcta administración del producto exige respetar mas normas estrictas sobre los disolventes y volúmenes adecuados a utilizar, tiempo de administración, etc., por lo que antes de su utilización se recomienda consultar el prospecto que acompaña a cada presentación o la información correspondiente en monografías y otros medios informativos del producto. **CONTRAINDICACIONES:** Alergias a penicilinas, mononucleosis infecciosa, leucemia linfoide y asociación con allopurinol. **PRECAUCIONES:** Debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas o con antecedentes de un fondo alérgico, fundamentalmente medicamentoso. Usar con precaución en los casos de insuficiencia renal, grave alteración hepática, o lactancia. Embarazo: No se ha establecido su inocuidad durante el mismo. **INCOMPATIBILIDADES:** De manera general se recomienda no mezclarlo con ningún otro producto en la misma jeringa o frasco de infusión. No debe utilizarse como disolventes soluciones inyectables de glucosa (dextrosa), de bicarbonato sódico o dextrano. Para más información, consultar el prospecto incluido en cada presentación o monografías y otros medios informativos del producto. **INTERACCIONES:** Evitar su administración conjunta con antibióticos bacteriostáticos, por su posible antagonismo. La amoxicilina a concentraciones altas, puede interferir con algunas determinaciones analíticas. **EFECTOS SECUNDARIOS:** Trastornos de tipo digestivo (náuseas, vómitos, etc.), alérgicos y erupciones cutáneas máculo-papulares. Más raramente, elevación moderada de las transaminasas, algunos casos raros de hepatitis aguda citolítica o colestáticas transitoria (con o sin icteria), nefritis intersticial aguda, anemia, leucopenia y trombopenia reversibles y algunos casos de colitis pseudomembranosa tras la administración de amoxicilina. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Con las dosis recomendadas, no se han descrito síntomas de intoxicación. Ante una reacción de hipersensibilidad, se suspenderá su administración y se aplicará el tratamiento específico (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, etc.). **PRESENTACIONES Y P.V.P. IVA:** Frasco para perfusión 500/50 mg', 1 vial, 379 Ptas.; frasco vial 1 g/200 mg', 1 vial, 756 Ptas.; frasco para perfusión 2 g/200 mg', 1 vial 1.205 Ptas. **AUGMENTINE** Envases Clínicos: 500/50 mg EC 100 viales 20.430 PVL - 24.612 P.V.P. (IVA); 1 g/200 mg. EC 100 viales 40.743 PVL - 49.082 P.V.P. (IVA); 2 g/200 mg. EC 50 viales 32.463 PVL - 39.107 P.V.P. (IVA). Augmentine es marca registrada.