



Tratamiento de rescate para nefropatía crónica del injerto. Experiencia de dos centros hospitalarios

Julio César Gómez Trejo,* Víctor Manuel González Tejeda,* Andrés Bazán Borges,**
Amaranto Jiménez Domínguez,*** Víctor Hugo Portilla Flores,**** Armando González González,****
Dra. Nelly Pérez Granados,***** Dr. Pedro Paz Solís*****

RESUMEN

Objetivo. Determinar cuál es la terapia de rescate en aquellos pacientes receptores de trasplante renal que desarrollaron nefropatía crónica del injerto, detectada en los dos centros hospitalarios. **Material y métodos.** Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo descriptivo clínico. Se identifican 16 pacientes trasplantados del Hospital Juárez de México y del Centro Médico "La Raza", que desarrollaron nefropatía crónica del injerto, confirmado por biopsia, y que fueron tratados mediante esquemas terapéuticos de rescate a base de tacrolimus, sirolimus, micofenolato y prednisona. **Resultados.** Se demostró una mejoría con los esquemas combinados de sirolimus y micofenolato, con un porcentaje de recuperación de la función renal residual del injerto del 45-60% después de cuatro meses de tratamiento, lo cual fue evaluado mediante la determinación de creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular inicial y después de cuatro meses de tratamiento. **Conclusiones.** La asociación de sirolimus y micofenolato estabiliza la función del injerto y permite mejorar la sobrevida en los pacientes con nefropatía crónica del injerto.

Palabras clave: Terapéutica, rescate, nefropatía crónica, injerto, creatinina.

ABSTRACT

Objective. To determinate which is the best rescue therapy in kidney transplant patients, which developed chronic nephropathy diagnosed in two majors' centers. **Methods.** We made a retrospective, longitudinal, descriptive study. 16 patients were identified who kidney transplant was made in the Juarez of Mexico Hospital and in the Medical Center La Raza; which developed chronic nephropathy diagnosed by biopsy and who were treated with rescue therapy based in tacrolimus, sirolimus, micofenolato and prednisona. **Results.** We found an improved with the use of sirolimus and micofenolato, with a recovery rate of the kidney function of 45-60% after 4 months of treatment, this was evaluated with the measuring of seric levels of creatinine, and glomerular filtration rate at the beginning and after 4 months of treatment. **Conclusions.** The association of sirolimus and micofenolato stabilize the transplant kidney function and allows to improve the overall survival of the patients with chronic nephropathy of the transplant kidney.

Key words: Rescue treatment, chronic nephropathy, allograft, creatinine.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se han observado avances considerables en materia de sobrevida y función de injertos renales, a corto y largo plazo, debido a importantes avances tecnológicos en materia de histocompatibilidad, así como el empleo de nuevas terapias de inmunosupresión. Existen reportes de supervivencia del injerto en un perio-

do de 12 meses que va del 85 al 95% en un número importante de centros de trasplante.

En los grandes centros de trasplante, donde se han incorporado técnicas más refinadas de histocompatibilidad, un manejo perioperatorio más adecuado y una mayor capacidad para el control de complicaciones de orden infeccioso, además de la utilización de mejores esquemas de inmunosupresión, se crean factores de gran im-

* Médico Residente Postgrado. Trasplante Renal. Hospital Juárez de México.

** Jefe Servicio Trasplante Renal. Hospital Juárez de México.

*** Jefe Servicio Trasplante Renal, Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza".

**** Médico Adscrito Servicio Trasplante Renal. Hospital Juárez de México.

***** Médico Adscrito Servicio Trasplante Renal. Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza".



pacto que permiten un mejor conocimiento y manejo del rechazo agudo o crónico del injerto.¹

La división de los cuidados de los receptores de trasplante renal se puede dividir en dos fases, la inmediata y la tardía. Esto se justifica porque los episodios de rechazo agudo de injerto son más comunes durante los primeros meses del trasplante y el empleo de grandes dosis de inmunosupresores; por otra parte, los pacientes que sobreviven los primeros 12 meses con un injerto funcionando, reducen el requerimiento de inmunosupresión y disminuyen las complicaciones asociadas. Pese a todo, no están exentos de presentar episodios de rechazo.²

El rechazo crónico es la causa renal más frecuente de pérdida de injertos; sin embargo, la más recurrente a largo plazo no es de origen renal, sino la muerte del enfermo con un injerto funcionando, y la causa de muerte con mayor incidencia es de origen cardiovascular.

El principal motivo de pérdida del injerto después del primer año postrasplante es un cuadro anatomopatológico no completamente conocido, llamado rechazo crónico o nefropatía crónica del injerto, con una incidencia anual del 3 al 5%. La importancia de esta entidad queda reflejada en el hecho de que el fallo crónico del injerto es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica. De hecho, alrededor del 20% de los trasplantes que se realizan en Estados Unidos van destinados a pacientes que han tenido uno o dos trasplantes previos.³

Por lo tanto, se denomina rechazo crónico al cuadro caracterizado por la lenta, progresiva e inexorable pérdida de la función renal del injerto, acompañado de proteinuria e hipertensión arterial.⁴

El rechazo crónico del injerto renal se ha definido en la Cuarta Conferencia de Consenso Alexis-Carrel, en Suecia, como “el deterioro gradual en la función del injerto (de por lo menos tres meses de duración después del tercer mes postrasplante) en la ausencia de cualquier otra enfermedad postrasplante y requiere de un estudio histológico del injerto para confirmar el diagnóstico”.^{5,6}

El término de rechazo crónico es poco útil y se prefiere utilizar el de “nefropatía crónica del trasplante”, debido a la etiología multifactorial de la lesión que incluye.

Se ha descrito una etiología multifactorial en la patogénesis de las lesiones que presenta el rechazo crónico y han sido divididos en dos grupos que son los siguientes: 1) factores inmunológicos “antígeno-dependientes”, y 2) factores no inmunológicos “antígeno-independientes”.⁷

La evolución del rechazo crónico al fallo del injerto es muy variable, oscilando de meses a años. En la mayoría de los casos el deterioro es lento pero inexorable, aunque en algunos puede haber una reducción espontánea o una disminución de la velocidad de pérdida de la función re-

nal. Como en la insuficiencia renal crónica en riñones nativos, el mal control de la hipertensión arterial y la proteinuria masiva son factores de mal pronóstico que van a favorecer el deterioro de la función renal.⁸

No existe ningún tratamiento específico para el rechazo crónico. La dieta baja en proteínas y el perfecto control de la hipertensión arterial son medidas que pueden disminuir la progresión del rechazo crónico. Cuando el grado de deterioro de la función renal es muy importante debemos preparar al paciente para la diálisis, procurando tener un buen acceso vascular y tratando de controlar las complicaciones de la insuficiencia renal.⁹

Hasta el momento no se ha discernido el efecto que tienen los nuevos fármacos inmunosupresores en el tratamiento de los pacientes con rechazo crónico y con un seguimiento minucioso a partir de datos histológicos.¹⁰

Se ha descrito que el micofenolato de mofetil disminuye la proliferación del músculo liso de las arterias en el animal de experimentación y esto puede beneficiar a los pacientes con nefropatía crónica incipiente.¹¹

El tratamiento inmunosupresor en estos pacientes es, en general, no efectivo. Únicamente en los que han desarrollado rechazo crónico por incumplimiento terapéutico o suspensión rápida de algún fármaco inmunosupresor, una combinación adecuada (triple terapia con ciclosporina o tacrolimus FK506 asociados a micofenolato de mofetil) podría mejorar la situación clínica. Los choques intravenosos de esteroides pueden ser beneficiosos si existe un componente de rechazo agudo asociado.¹²

El estudio publicado por Weir y cols. demostró un efecto beneficioso del MMF asociado a disminución de la dosis de ciclosporina ya que mejoró significativamente la velocidad de pérdida de la función renal.¹³

La prevención de la nefropatía crónica del injerto se basa fundamentalmente en el esquema inmunosupresor, ya que la utilización de los nuevos esquemas ha impactado en forma importante en la disminución de los episodios de rechazo agudo e incide en la aparición de rechazo crónico.

En la actualidad el eje de todo esquema inmunosupresor es el uso de un fármaco anticalcineurínicos, ya que nos permiten una sobrevida del injerto a un año por arriba del 90%; desafortunadamente después de este periodo, inicia la pérdida progresiva del injerto a un ritmo de 5% anual. El empleo de MMF ha demostrado disminuir la progresión o pérdida de estos injertos hasta en más del 20%.¹⁴

Un problema inherente al uso de anticalcineurínicos es su nefrotoxicidad. Uno de los objetivos clásicos ha sido poder reducir o suprimir la administración de CsA; sin embargo, en pautas clásicas de inmunosupresión, los ni-

veles bajos de CsA se asocian a una mayor frecuencia de rechazo crónico. La sustitución de CsA por azatioprina lleva inherente un riesgo de rechazo agudo, que en el mejor de los casos es del 25%.^{15,16}

Esta situación ha cambiado completamente con los nuevos inmunosupresores, en especial con el MMF y la rapamicina, los cuales permiten reducir o evitar los anti-calcineurínicos, a la vez que son potencialmente capaces de reducir la proliferación miointimal que define el rechazo crónico.¹⁷

La administración de dosis bajas de CsA, junto con MMF no parece asociarse a un mayor riesgo de rechazo crónico. En pacientes con disfunción crónica del injerto, la reducción de CsA hasta alcanzar Cmin de 40-60 ng/mL, junto con la introducción de MMF, es segura y se asocia a una clara mejora de la función renal y a una reducción de factores fibrogénicos, como el TGF- β_1 . Se han realizado estudios de sustitución de CsA por MMF. En un estudio multicéntrico con 159 trasplantados renales estables se sustituyó la azatioprina por MMF o bien se añadió éste a la CsA. Después de tres meses de tratamiento con CsA, MMF y prednisona, los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para retirar la CsA (en un periodo de 12 semanas) o para el mantenimiento de CsA, MMF y prednisona. Después de la retirada de la CsA, se observó una mejora de la función renal y la incidencia de rechazo agudo fue inferior al 5%. El cambio de CsA o tacrolimus a una pauta no aterogénica de MMF en monoterapia se asocia a un 11% de rechazo agudo en pacientes con función renal estable.¹⁸

La introducción de la rapamicina ha contribuido, sin duda, al desarrollo de pautas de mantenimiento carentes de nefrotoxicidad.¹⁹

OBJETIVO

Determinar cuál es la terapia de rescate en aquellos pacientes receptores de trasplante renal que desarrollaron nefropatía crónica del injerto detectada en los dos centros hospitalarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

El universo de trabajo incluye a todos aquellos pacientes trasplantados en el Hospital Juárez de México y el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" que desarrollaron nefropatía crónica del injerto.

La muestra incluye los expedientes de 16 pacientes receptores de trasplante renal que se detectaron con nefropatía crónica del injerto en el periodo de enero a septiembre de 2004.

El siguiente estudio es de tipo longitudinal, retrospectivo, observacional, clínico. Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva; para las variables cualitativas y cuantitativas, promedios y desviaciones estándar.

RESULTADOS

Se revisaron 16 expedientes de pacientes que desarrollaron nefropatía crónica del injerto durante el periodo de estudio comprendido de enero a noviembre del 2004, trasplantados de donador cadavérico (3), y de donador vivo relacionado (13) (Fig. 1).

De ellos fueron cinco receptores femeninos y 11 masculinos (Fig. 2).

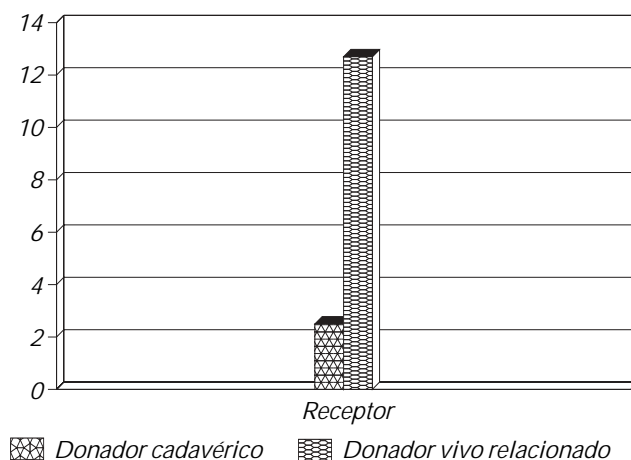


Figura 1. Fuente de origen del injerto.

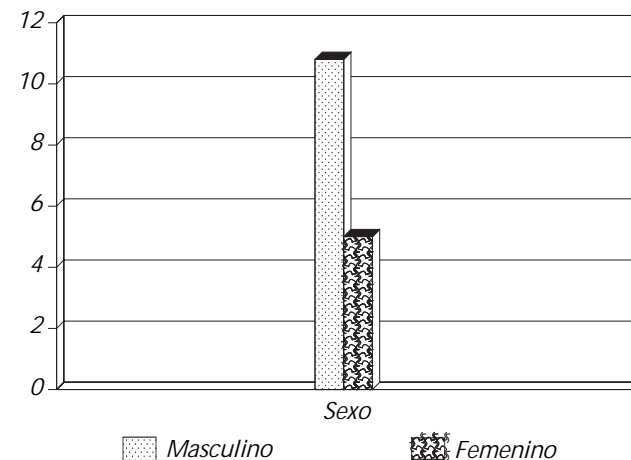


Figura 2. Distribución por sexo de los pacientes con nefropatía crónica de injerto.

Con un promedio de supervivencia del injerto –hasta el momento de diagnóstico de nefropatía crónica del injerto– aproximadamente 5.6 años. Los resultados de la biopsia arrojaron los siguientes reportes, de acuerdo a la clasificación de BANNF 97, para nefropatía crónica del injerto: BANNF IIA = 3, BANNF IIB = 4, BANNF IIIA = 5, y BANNF IIIB = 4 (Fig. 3).

La determinación de la urea sérica, al momento de establecer el diagnóstico clínico fue en promedio de 161.25 mg/dL; de la creatinina sérica fue de 4.73 mg/dL, y la tasa de filtración glomerular en promedio fue de 11.57 mL/min. Se realizó hemodiálisis en agudo a seis pacientes receptores que cursaron con evento de rechazo agudo concomitante. En seis pacientes se dio tratamiento mediante pulsos de esteroides a dosis de 1g diario, durante tres días. El resto de los pacientes fueron tratados con pulsos de 250 mg/día, en total tres pulsos. Así como dos pacientes sometidos a terapia con ATGAM a 10 mg/kg/dosis durante 14 días.

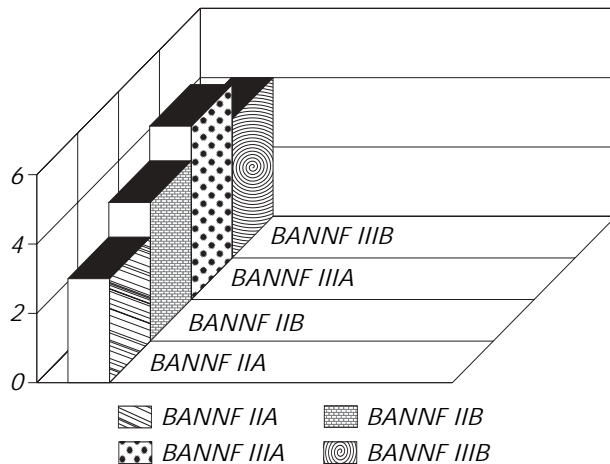


Figura 3. Resultado de biopsias.

El promedio de estancia hospitalaria fue de 7.6 días; el tiempo de evolución con el diagnóstico de nefropatía crónica del injerto fue de 7.8 meses.

Se llevaron a cabo los siguientes esquemas de terapia de inmunosupresión considerados de rescate para la función renal residual del injerto. El esquema de tacrolimus, 0.10 mg/kg; micofenolato, 1 g/12 h; y prednisona, 10 mg/24 h fue llevado a cabo en tres pacientes. El esquema de sirolimus, 2 mL/24 h; micofenolato, 500 mg/12 h; y prednisona, 10 mg en cuatro pacientes. Sirolimus y micofenolato, en tres receptores. Micofenolato y prednisona, en seis receptores. La respuesta al tratamiento fue evaluada mediante el comportamiento de la creatinina sérica, y la tasa de filtración glomerular. Obteniéndose los siguientes resultados:

1. En el primer grupo de tacrolimus, MMF y Pdn, la mejoría fue notable con una recuperación del 32.32%, ya que la creatinina inicial era de 5.57 mg/dL y después de cuatro meses de seguimiento descendió a 3.77 mg/dL, con recuperación en la tasa de FG, de 9.03 mL/min a 17.01 mL/min.
2. El segundo grupo, de sirolimus, MMF y Pdn; con creatinina inicial de 4.23 mg/dL y un descenso hasta 2.21 mg/dL, la TFG se comportó de 14.8 mL/min a 28.6 mL/min, con una recuperación aproximada de 47.8%.
3. El tercer grupo, sirolimus y MMF presentó una determinación inicial de 5.46 mg/dL con un descenso a 2.00 mg/dL; la TFG fue 9.32 mL/min, inicialmente, y el incremento posterior al tratamiento fue de 30.1 mL/min. Con un porcentaje de recuperación de casi 63%.
4. En el último grupo, que es el de MMF más Pdn, la determinación inicial fue de 4.27 mg/dL y descendió a 4.22; el comportamiento de la TFG fue de 11.1 mL/min y presentó un discreto incremento a 12.08 mL/min (Cuadro 1).

Cuadro 1. Comparativo de los resultados de acuerdo a grupo de tratamiento.

Esquema	Creatinina inicial	Depuración creatinina inicial	Creatinina (4 meses)	Depuración creatinina (4 meses)
TCS, MMF, Pdn	5.57 mg/dL	9.03 mL/min	3.77 mg/dL	17.01 mL/min
SIR, MMF, Pdn	4.23 mg/dL	14.8 mL/min	2.21 mg/dL	28.6 mL/min
SIR, MMF	5.46 mg/dL	9.32 mL/min	2.00 mg/dL	30.1 mL/min
MMF, Pdn	4.27 mg/dL	11.1 mL/min	4.22 mg/dL	12.08 mL/min

Se analizan en este cuadro los valores iniciales de creatinina sérica y la depuración de creatinina al momento de establecer el diagnóstico de nefropatía crónica del injerto. Así como los valores posteriores a los cuatro meses de tratamiento con esquema inmunosupresor.

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos se puede establecer que la mejor manera de asegurar una función adecuada y sobrevida a largo plazo, es identificar los factores de riesgo que pueden favorecer la presencia de episodios de rechazo agudo y por consiguiente impactar en el desarrollo de nefropatía crónica del injerto; además de llevar a cabo medidas de prevención en aspectos dietéticos, control adecuado de la hipertensión, detección oportuna de proteinuria y llevar a cabo medidas que influyan en su control. A esto habrá que sumar un esquema de terapéutica inmunosupresora individualizada, dependiendo de múltiples factores, tales como el origen del injerto (cadavérico o vivo relacionado), la etiología de la insuficiencia renal, la edad, la tendencia a desarrollar problemas de orden metabólico, antecedentes de episodios de rechazo, o retraso en la función inicial del injerto, y la histocompatibilidad que presenta.

De los esquemas utilizados que se revisaron se demuestra que la asociación de sirolimus y micofenolato de mofetil es efectiva y permite estabilizar la función renal residual, así como retrasar la progresión de la lesión y mejora la calidad de la depuración del injerto. Sin embargo, es conveniente mencionar que dicha asociación tiene el riesgo de una inmunosupresión impresionante y de rápida instalación, motivo por el cual los pacientes sometidos a dicha terapia deben ser vigilados en forma estrecha en cuestión de infecciones y/o mielosupresión con pancitopenia severa. Por lo que se debe realizar un ajuste adecuado de las dosis en cada paciente.

El empleo de tacrolimus con micofenolato y prednisona no permite establecer una mejoría en la función renal; sin embargo, este esquema tiene que ser más riguroso en su empleo y tiene la desventaja que el tacrolimus es nefrotóxico, por lo que se deben monitorizar en forma constante los niveles séricos de la droga y realizar ajustes adecuados.

Por último, el esquema de micofenolato con prednisona, demuestra que únicamente retrasa la pérdida del injerto a mediano plazo debido a que no mejora los valores de creatinina sérica ni influye en la tasa de filtración glomerular de los pacientes detectados.

Todos estos datos permiten conocer cuál es la tendencia de los mejores esquemas de inmunosupresión, con la finalidad de mejorar la sobrevida del injerto y establecer una adecuada función a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Allen RD, Chapman JR. Early renal transplant dysfunction. In: Allen, Chapman (eds). *A Manual of Renal Transplantation*. London: Edward Arnold, 1994: 144-67.
2. Burdick JF, Racusew LC, Solez K, Williams GM. *Kidney Transplant Rejection: Diagnosis and Treatment* (2th ed.). New York: Marcel Dekker, 1992.
3. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA y cols. Improved graft survival after renal transplantation in the United States 1988 to 1996. *N Eng J Med* 2000; 342: 605-12.
4. Hayry P. Aspects of allograft rejection I: Molecular pathology of acute and chronic rejection. *Transplant Rev* 1995; 9: 113.
5. Sollez K, Vincenti F, Filo R. US FK506 Kidney Transplant Study Group: Prevalence of chronic allograft nephropathy and analysis of predictive factors: Results of 2-year protocol biopsies from a US multicenter study. *Transplantation* 1998; 65: S82A.
6. Solez y cols. International standarization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection. The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411.
7. Danovitch G. Forum del Kidney Int. Immunosuppressive medications for renal transplantation. A multiple choice question. *Kidney Int* 2001; 19: 388-402.
8. Van der Heide JJH, Bilo HJG, Donker JM, Wilmink JM, Tegzess AM. Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Engl J Med* 1993; 329: 769-73.
9. Corey HE, Greifer I, Greenstein SM. The fractional excretion of urea: a new diagnostic test for acute renal allograft rejection. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 268-72.
10. Sollinger HW, Belzer FO, Deierhoi MH y cols. RS-61443: Rescue therapy in refractory kidney transplant rejection. *Transplant Proc* 1993; 25: 689-99.
11. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA y cols. Mycophenolate Mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2405-9.
12. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP y cols. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67: 411-5.
13. Weir M, Anderson L, Fink JC y cols. A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 1998; 65: 1504-6.
14. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 1999; 68: 391-96.
15. Grinyó JM, Gil-Vernet S, Serón D y cols. Steroid withdrawal in mycophenolate mofetil-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 63: 1688-90.
16. Hueso M, Bover J, Serón D y cols. Low-dose of cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 1998; 66: 1727-31.



17. Groth CG, Bäckman L, Morales JM y cols., for the Sirolimus European Transplant Study Group. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1036-42.
18. Morelon E, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H. Sirolimus: a new promising immunosuppressive drug. Towards a rationale for its use in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 18-20.
19. Kreis H, Cisterne JM, Land W y cols. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69: 1252-60.