

## **Trabajo original**

Hospital Clínico Quirúrgico “Lucía Iñiguez Landín”. Servicio de Nefrología

### **Respuesta de los pacientes con diagnóstico inicial de rechazo agudo de trasplante renal, al tratamiento con metilprednisolona.**

#### **Response to Methylprednisolone Treatment in Patients with Renal Transplant Acute Rejection Initial Diagnosis.**

*Mauro Cuba de la Cruz*<sup>1</sup>, *Alibeth Ramírez Fernández*<sup>2</sup>, *Oswaldo Segura Sardiñas*<sup>3</sup>

1 Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y de Segundo grado en Nefrología. Profesor Instructor. Hospital Lucía Iñiguez.

2 Especialista de Primer Grado en Nefrología. Hospital Ernesto Guevara.

3 Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Bioestadística. Profesor Instructor. Dirección Provincial de Salud

## **RESUMEN**

La disminución en la incidencia de rechazos agudos al trasplante renal resistente al tratamiento inicial con esteroides ofrece ventajas innegables desde el punto de vista económico y de la evolución del injerto. Para determinar la respuesta de los pacientes con diagnóstico inicial de rechazo agudo al tratamiento con metilprednisolona e intentar identificar algunos factores que puedan asociarse a su aparición se realizó un estudio retrospectivo de 62 pacientes con diagnóstico presuntivo de rechazo agudo al trasplante renal en el Hospital Lucía Iñiguez Landín en los años 2003 y 2004. El 37,1% de los enfermos no tuvo una respuesta favorable al tratamiento con metilprednisolona, de los cuales el 69,56% tenía menos de tres meses de trasplantado, lo que resultó estadísticamente significativo al compararlo con los enfermos que si respondieron al tratamiento. El diagnóstico del rechazo fue clínico en el 87,1% de los enfermos, y la biopsia renal para la confirmación del diagnóstico solo se realizó en el 17,75%. No hubo diferencia significativa entre los pacientes con y sin respuesta al tratamiento en cuanto a la edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal, antecedente de rechazo agudo, inmunosupresión utilizada, manifestaciones clínicas y resultado del ultrasonido Doppler. Se concluyó que hubo una elevada resistencia al tratamiento con esteroides y que el diagnóstico confirmatorio se efectuó en una proporción muy reducida de enfermos, lo cual pudo

incrementar el número total de casos sospechosos de rechazo en el grupo sin respuesta al tratamiento esteroideo.

*Palabras clave:* trasplante renal, rechazo agudo, metilprednisolona, complicaciones del trasplante renal.

## **ABSTRACT**

Reduction in steroids resistant renal allograft acute rejections incidence offers several advantages. For investigating the response to metilprednisolone and some associated factors, a retrospective study was done in 62 patients with acute rejection initial diagnosis at Lucía Iñiguez Hospital in 2003 and 2004. 37.1% of patients did not response to metilprednisolone, and 69.56% of them were in the first three months of transplantation, which was statistically significant. Acute rejection diagnosis was done clinically in 87.1% and confirmatory renal graft biopsy was done in 17.75%. There was no statistically difference between patients with and without steroids treatment in relation to age, gender, chronic renal failure etiology, acute rejection antecedent, immunosuppressant drugs, clinical manifestations and Doppler ultrasound. The results showed that there was a high resistance to steroid treatment, and diagnosis confirmation rate was very low.

*Key words:* renal transplantation, acute rejection, methylprednisolone, renal transplant complications.

## **INTRODUCCIÓN**

El trasplante renal es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) <sup>(1)</sup> y se asocia con una mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia en comparación con el tratamiento dialítico <sup>(2)</sup>. Es, sin embargo, una modalidad terapéutica no exenta de complicaciones, muchas de las cuales son potencialmente peligrosas.

Una de las barreras iniciales para el éxito del trasplante lo constituye la aparición del rechazo al injerto, aunque su incidencia ha disminuido en los últimos años con la introducción de modernas drogas inmunosupresoras <sup>(3,4)</sup>. La ocurrencia de rechazo agudo (RA) del riñón trasplantado es un fuerte predictor de fallo del injerto a mediano y largo plazos <sup>(4)</sup>, y aquellos que nunca lo padecen pueden tener una supervivencia dos o tres veces superior <sup>(5)</sup>, por lo que su prevención y tratamiento adecuados son de vital importancia con vistas a mejorar los resultados del trasplante. <sup>(6)</sup>

Aunque el RA se mantiene como un evento ominoso, el tratamiento oportuno puede restablecer la función del órgano, una respuesta que le confiere un beneficio significativo en la supervivencia a largo plazo. <sup>(7)</sup>

El tratamiento inicial de las crisis de RA se hace generalmente con metilprednisolona (MP) a dosis que varían de 10-15 mg/kg diario por tres a cinco días, aunque pueden utilizarse otras variantes terapéuticas <sup>(5)</sup>. La resistencia al tratamiento inicial con MP implica la utilización de otras drogas más potentes y con mayores efectos adversos a pesar de lo cual, en ocasiones, la respuesta no resulta satisfactoria.

La incidencia de rechazo resistente a los esteroides (RRE) ha disminuido al parecer como consecuencia del empleo de los modernos inmunosupresores <sup>(3)</sup>. Resulta de gran trascendencia la disminución de los pacientes con RRE por cuanto no se incrementa el costo del tratamiento y se evitan los efectos adversos tanto del rechazo como de la sobre-inmunosupresión concomitante.

El presente estudio describió la respuesta al tratamiento con MP en pacientes con diagnóstico inicial de rechazo agudo al trasplante renal y se identificaron algunos factores que puedan asociarse a su aparición.

## **MÉTODO**

Se realizó un estudio retrospectivo en 62 pacientes con diagnóstico presuntivo de rechazo agudo de trasplante renal en el Hospital Lucía Ñíguez Landín en los años 2003 y 2004. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, los que respondieron al tratamiento estándar con metilprednisolona (39) y los que necesitaron de tratamiento adicional (23).

Se confeccionó un formulario donde se recogieron los siguientes aspectos: nombre del paciente, edad en años, sexo, etiología de la insuficiencia renal crónica, tiempo de trasplantado (que se dividió en menos y más de tres meses), antecedentes de rechazo agudo, momento de realización de la biopsia del injerto, medicamentos inmunosupresores que utilizaba el paciente antes del rechazo, manifestaciones clínicas al diagnóstico, cifras de creatinina al diagnóstico, resultado del ultrasonido renal Doppler (se consideró la existencia de aumento de la ecogenicidad del parénquima renal, prominencia de las pirámides renales y aumento del índice de resistencia por encima de 0,70) si el diagnóstico inicial fue clínico o histopatológico y el resultado final del paciente.

Todos los pacientes estudiados habían recibido un injerto renal de donante cadavérico en nuestro hospital, sin estudios de histocompatibilidad HLA entre el donante y el receptor, sin conocer en la mayoría de los pacientes el porcentaje de respuesta de anticuerpos contra un panel de antígenos HLA de la población.

A todos los enfermos se les realizó ultrasonido renal a color con un equipo Medison. Se consideró el diagnóstico presuntivo de rechazo agudo ante la existencia de algunas manifestaciones clínicas sugerentes como fueron: caída del volumen

urinario, fiebre, dolor en el injerto, ascenso de la creatinina; el diagnóstico de RA fue confirmado en los pacientes que se les realizó biopsia del injerto.

El tratamiento inicial utilizado consistió en el empleo de 1,5 a 3 g de MP como dosis total durante tres a cinco días. Se consideró falta de respuesta al tratamiento con MP cuando después de cinco días de terminado, no existió mejoría clínica. Se utilizaron la prueba de Chi<sup>2</sup> y la prueba de Student para determinar la significación estadística de los resultados. Se consideró que existía significación estadística para una  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

De los 62 pacientes con el diagnóstico inicial de RA de trasplante, el 37,1% no tuvo una respuesta favorable al tratamiento con MP, de los cuales el 69,56% tenía menos de tres meses de trasplantado, lo que resultó estadísticamente significativo al compararlo con los enfermos que si respondieron al tratamiento (tabla I).

La cifra de creatinina en el momento del diagnóstico del RA fue significativamente superior en el grupo cortico-resistente (886,73 vs 693,23); el diagnóstico inicial del rechazo fue clínico en el 87,1% de los enfermos, y la biopsia renal para la confirmación del diagnóstico solo se realizó en el 17,75% (tabla II).

Hubo diez casos en el grupo sin respuesta al tratamiento que perdieron el injerto, de los cuales a solo dos se le realizó biopsia después del tratamiento y no se pudo comprobar la existencia de rechazo agudo; en ese grupo hubo dos fallecidos con diagnóstico confirmado de RA y la causa de muerte en uno fue tromboembolismo pulmonar y en el otro shock séptico.

La edad fue superior en los enfermos que tuvieron respuesta favorable al tratamiento, aunque sin significación estadística. Tampoco hubo diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto al sexo, etiología de la insuficiencia renal, antecedente de rechazo agudo, inmunosupresión utilizada, manifestaciones clínicas y resultado del ultrasonido Doppler (tablas I, II, III, IV).

## **DISCUSIÓN**

A pesar del considerable progreso alcanzado en los últimos tiempos en el tratamiento <sup>(8)</sup> aún persisten problemas que interfieren con el éxito del trasplante <sup>(9)</sup>. La necesidad de reducir la incidencia de RA para mejorar los resultados del trasplante renal ha conducido al desarrollo de técnicas diagnósticas de avanzada <sup>(10,11)</sup> y a la introducción de modernos esquemas terapéuticos para el control de la respuesta inmunitaria <sup>(12-14)</sup>

La proporción de enfermos que no tuvieron una respuesta adecuada al tratamiento inicial con MP fue muy elevada si lo comparamos con otras publicaciones. Shinn y

col. reportan un 21% de no-respuesta <sup>(15)</sup>, y Pallardó-Mateu y col. en un estudio realizado en España en 3365 pacientes encuentran una reducción en la incidencia de RRE de 8% en el período 1990-1994 a 3,4% en 1998 <sup>(3)</sup>, lo que explican por la incorporación de nuevas drogas inmunosupresoras. Esa puede ser una de las causas de que nuestro resultado sea tan desfavorable (pues no contamos con modernos medicamentos para prevenir el rechazo) pero no la única pues consideramos que también puede estar relacionado con el hecho que la inmensa mayoría de nuestros enfermos se trasplantan sin conocerse la sensibilidad previa ni la compatibilidad con el donante, aspectos de vital importancia si se aspira a lograr buenos resultados en la actividad de trasplante.

Si bien es cierto que la mejor compatibilidad donante-receptor reduce la incidencia de RA <sup>(16)</sup>, no se ha demostrado que mejore la respuesta a los esteroides en las crisis de rechazo. En un estudio de 948 pacientes con 953 episodios de rechazo agudo realizado por Gaber y col, quienes reportaron un 28% de RRE, no se encuentra relación entre la compatibilidad entre donante-receptor y el porcentaje de sensibilidad con la no-respuesta al tratamiento con esteroides. <sup>(17)</sup>

Por otra parte, encontramos que la creatinina sérica fue significativamente superior entre los enfermos sin respuesta, por lo que el diagnóstico se realizó más tardíamente en este grupo, quizás relacionado con el hecho que una proporción significativamente superior de enfermos tenían menos de tres meses de trasplantados, y que el diagnóstico del rechazo se realizara cuando el trasplante aún no tenía una función adecuada.

En un trabajo recientemente realizado por Faubel en nuestro centro, encuentra que un número elevado de pacientes trasplantados presentan una función retrasada del injerto, aspecto que favorece la aparición de RA y limita en ocasiones el diagnóstico precoz del rechazo. <sup>(18)</sup>

Resulta preocupante que sólo se haya confirmado histológicamente el diagnóstico de RA en el 12,9% del total de enfermos y que no se realizara dicha confirmación en ninguno de los diez casos que perdieron el trasplante, lo cual implica que hubo casos que recibieron un tratamiento inmunosupresor excesivo, posiblemente injustificado.

Esta situación se explicó en parte por las dificultades que existen en nuestro medio con la realización de las biopsias renales, entre las que se encuentra que no contamos con suficientes trocares, lo cual motiva que sea necesario reutilizarlos por lo que se realizan muchos estudios que luego no son útiles para diagnóstico por la mala calidad de la muestra; esto conlleva a que el médico prefiera en ocasiones realizar solo el diagnóstico presuntivo e imponer tratamiento en lugar de arriesgarse

a intentar un proceder que puede no ser útil y que por demás no está exento de complicaciones.

Aunque la biopsia renal se mantiene como la regla de oro para el diagnóstico del rechazo, muchos centros no la emplean ante la disfunción inicial del injerto y en su lugar emplean tratamiento con esteroides o reducen la dosis de ciclosporina A. En el trabajo de Shinn y col. se realiza biopsia confirmatoria en el 78% de los 111 pacientes estudiados <sup>(15)</sup>, y en una investigación realizada en la Universidad de Cincinnati se reporta que la predicción clínica del RA es pobre, encontrándose que el diagnóstico es totalmente correcto sólo en el 43% de los casos <sup>(19)</sup>.

En un estudio de 794 trasplantes renales realizado por Mota en la Universidad de Coimbra, el diagnóstico del RA es comprobado por biopsia renal en el 35% de los casos <sup>(20)</sup>. Por otra parte, algunos investigadores abogan por la instauración de protocolos de biopsias del trasplante con vistas a diagnosticar precozmente los RA subclínicos que conducen a daño progresivo del injerto. <sup>(21-24)</sup>

Los resultados aquí expuestos confirmaron que el diagnóstico clínico del RA no siempre fue exacto y favoreció un subregistro en la incidencia del mismo, por lo que debe evitarse en la medida de lo posible con vistas a realizar un tratamiento correcto y así prevenir los efectos indeseables de una inmunosupresión excesiva. <sup>(25)</sup>

El ultrasonido del riñón trasplantado constituye una herramienta diagnóstica de mucho valor en los tiempos actuales <sup>(26)</sup> pero existe contradicción en cuanto a su utilidad en el diagnóstico del RA <sup>(27,28)</sup>. En el presente estudio no fue posible encontrar algún dato ecográfico que permitiera pronosticar la resistencia al tratamiento con MP.

## **CONCLUSIONES**

Hubo una elevada resistencia al tratamiento con metilprednisolona.

El diagnóstico confirmatorio de RA mediante biopsia renal se efectuó en una proporción muy reducida de enfermos, lo cual pudo incrementar el número total de casos sospechosos de rechazo en el grupo sin respuesta al tratamiento con MP.

La media de la creatinina estuvo significativamente más elevada en los enfermos sin respuesta a la MP, entre quienes predominaron de forma significativa los trasplantados con menos de tres meses de evolución, lo cual hace suponer que en estos pacientes el diagnóstico presuntivo de rechazo se realizó cuando el injerto no había ganado aún en función.

La resistencia al tratamiento con esteroides se asoció con un incremento considerable de injertos perdidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 Years Later. Progress, Challenges, and Promises. *N Eng J Med* 2004; 351:2761-2766.
2. Wolfe R, Ashby V, Milford E, Ojo O, Ettenger R, Agodoa L, Held P, Port F. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-1730.
3. Pallardó-Mateu LM, Sancho-Calabuig A, Capdevila-Plaza L, Franco-Esteve A. Acute rejection and late renal transplant failure: Risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:III38-III42.
4. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to Improve Long-Term Outcomes after Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346:580-590.
5. Chan L, Gaston R, Hariharan S. Evolution of immunosuppression and continued importance of acute rejection in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:S2-S9.
6. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083–91.
7. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ. Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999; 68:1200-1203.
8. Carpenter CB. Improving the Success of Organ Transplantation. *N Engl J Med* 2000; 342:647-648.
9. Ponticelli C. Renal transplantation 2004: where do we stand today? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; 19:2937-2947.
10. Li B, Hartono H, Ding R, Sharma VK, Ramaswamy R, Qian B, et al. Noninvasive Diagnosis of Renal-Allograft Rejection by Measurement of Messenger RNA for Perforin and Granzyme B in Urine. *N Eng J Med* 2001; 344:947-954.
11. O'Riordan E, Orlova TN, Jianfeng MJ, Butt K, Chander PM, Rahman S, et al. Bioinformatic Analysis of the Urine Proteome of Acute Allograft Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 3240-3248.
12. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Eng J Med* 2004; 351:2715-2729.
13. Davis CL. Transplant: Immunology and treatment of rejection. *Am J Kid Dis* 2004; 43:1116-1134.
14. Lazzaro C, McKechnie T, McKenna M. Tacrolimus versus cyclosporin in renal transplantation in Italy: Cost-minimisation and cost-effectiveness analyses. *J Nephrol* 2002;15: 580-588.

15. Shinn C, Malhotra D, Chan L, Cosby RL, Shapiro JI. Time course of response to pulse methylprednisolone therapy in renal transplant recipients with acute allograft rejection. *Am J Kidney Dis* 1999;34:304-307
16. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve Years' Experience with National Sharing of HLA-Matched Cadaveric Kidneys for Transplantation. *N Eng J Med* 2000; 343:1078-1084.
17. Gaber AO, Moore LW, Schroeder TJ. Observations on Recovery of Renal Function Following Treatment for Acute Rejection. *Am J Kidney Dis* 1998;31: S47-S59.
18. Faubel Rodríguez E. Algunos factores del proceso de trasplante que influyen en la función retardada del injerto renal. Holguín, Enero 2002-Mayo 2004. (Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Nefrología). Año 2004. Hospital Lucía Iñiguez Landín. Holguín.
19. Al-Awwa IA, Hariharan S, First MR. Importance of Allograft Biopsy in Renal Transplant Recipients: Correlation Between Clinical and Histological Diagnosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:S15-S18.
20. Mota A. Acute rejection in cadaveric renal transplantation under cyclosporine based therapy. Analysis of the risk factors and its influence on chronic dysfunction. *Acta Med Port* 2004; 17:465-70.
21. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Hasegawa A. The Impact of Repeated Subclinical Acute Rejection on the Progression of Chronic Allograft Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1046-1052.
22. Morath C, Ritz E, Zeier M. Protocol biopsy: what is the rationale and what is the evidence?. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 644-647.
23. Rush D. Protocol biopsies should be part of the routine management of kidney transplant recipients. *Am J Kid Disease* 2002; 40:671-673.
24. Shapiro R, Randhawa P, Jordan ML, Scantlebury VP, Vivas C, Jain A, et al. An analysis of early renal transplant protocol biopsies-the high incidence of subclinical tubulitis. *Am J Transplant* 2001; 1:47-50.
25. David L. Veenstra, Jennie H. Best, John Hornberger, Sean D. Sullivan, Donald E. Hricik. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kid Dis* 1999; 33:829-239
26. O'Neill WC, Baumgarten DA. Ultrasonography in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;39: 663-678
27. Datta R, Sandhu M, Saxena AK, Sud K, Minz M, Suri S. Role of duplex Doppler and power Doppler sonography in transplanted kidneys with acute renal parenchymal dysfunction. *Australas Radiol* 2005; 49:15-20.



28. Sciascia N, Di Scioscio V, Zompatori M, Faenza A, Cristino S, Zambianchi L, Liviano D'Arcangelo G, Scolari MP. Evaluation of the resistive index (RI) for the diagnosis of acute renal rejection in renal allografts from the same donor. Radiol Med (Torino) 2002; 103:225-32.

## ANEXO

Tabla I. Características generales de los pacientes

	<u>Con respuesta al Tto.</u>	<u>Sin respuesta al Tto.</u>
Número de casos (%)	39(62,9)	23(37,1)
Edad (X)	43,1	37,3
Sexo No(%)		
Masculino	29(74,36)	12(52,18)
Etiología de la IRC No.(%)		
HTA	16(41,2)	8(34,78)
GN crónica	8(20,51)	3(13,04)
Desconocida	7(17,94)	8(34,78)
D. Mellitus	5(12,82)	-
Hereditaria	2(5,12)	-
Gota	1(2,56)	-
RVU	-	2(8,69)
EPQAD	-	1(4,34)
Hipoplasia renal	-	1(4,34)
Tiempo de Trasplante		
< de tres meses	15(38,46)	16(69,56) *

Fuente: formulario

\* P < 0.05

HTA: hipertensión arterial, GN: glomerulonefritis, RVU: reflujo vesicoureteral, EPQAD: enfermedad poliquística autosómica dominante

Tabla II. Complementarios realizados y resultado final del paciente

	<u>Con respuesta al Tto.</u>	<u>Sin respuesta al Tto.</u>
Creatinina al diagnóstico (X)	693,23	886,73 *

Ultrasonido del injerto, No( %)		
Aumento de la ecogenicidad	32(82,05)	20(86,95)
Pirámides prominentes	14(35,9)	7(30,43)
Índice de resistencia aumentado	16(41,02)	12(52,17)
Realización de biopsia renal, No (%)		
Antes del tratamiento	4(10,26)	3(13,04)
Durante el tratamiento	2(5,13)	2(8,7)
No realizada	33(84,61)	18(78,26)
Resultado final del paciente, No (%)		
Mejorado	38(97,43)	11(47,82)
Pérdida del injerto	-	10(43,48) *
Fallecido	1(2,57)	2(8,7)

Fuente: formulario

\* p < 0.05

Tabla III. Antecedentes de RA, diagnóstico y tratamiento inmunosupresor de base.

	<u>Con respuesta al Tto.</u>	<u>Sin respuesta al Tto.</u>
Antecedente de rechazo No(%)	5(12,82)	1(4,34)
Diagnóstico No (%)		
Clínico	36(92,3)	18(78,26)
Histológico	3(7,7)	5(21,74)
Inmunosupresión de base No(%)		
P-A-C	25(64,1)	12(52,18)
P-A	13(33,33)	11(47,82)
A-C	1(2,56)	-

Fuente: formulario

P: prednisona, A: azatioprina, C: ciclosporina A

Tabla IV. Manifestaciones clínicas

	<u>Con respuesta al Tto.</u>	<u>Sin respuesta al Tto.</u>
Edema, No(%)	10(25,64)	7(30,43)

---

HTA, No(%)	25(64,1)	10(43,47)
Dolor en el injerto, No(%)	9(23,07)	8(34,78)
Oliguria, No(%)	20(51,3)	15(65,22)
Fiebre, No(%)	8(20,51)	6(26,08)

---

Fuente: formulario

---

*Correspondencia:*

Dr. Mauro Cuba de la Cruz. Servicio de Nefrología. Hospital Lucía Iñiguez. Holguín.  
CP: 80100. Corr. Elect.: nefrologia@hcqho.sld.cu