

Rechazo agudo precoz en trasplante renal.

Rafael García^{*}, Carlos Henríquez-La Roche^{*}, José Herrera^{**},
Bernardo Rodríguez-Iturbe^{**}, Octavio Salgado^{*}, Crispin Marín^{*}.

^{*}Servicio de Nefrología, Hospital Universitario, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ^{**}Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), FUNDACITE-Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: Trasplante, rechazo, ciclosporina.

Resumen. Se analizó la incidencia de rechazo agudo precoz (dos primeros meses después de cirugía) en un grupo de 150 trasplantados renales seguidos por un periodo mayor de tres meses. Noventa y nueve pacientes fueron trasplantados con riñón de cadáver y 51 con donante vivo. Ciento cuarenta y dos pacientes recibieron terapia triple inmunosupresora (ciclosporina, prednisona y azatioprina). La incidencia de rechazo agudo precoz fue significativamente mayor en receptores de riñón de cadáver (34% vs. 19,6% $p = 0,04$ prueba exacta de Fisher). Sin embargo, el rechazo agudo precoz no incidió en la sobrevida del injerto, del paciente, ni en la función renal. Igualmente, la severidad del rechazo agudo, tampoco influyó en la sobrevida del injerto ni del receptor.

Recibido: 22-05-92. Aceptado: 29-10-92.

INTRODUCCION

La sobrevida del paciente y del injerto en trasplante renal ha mejorado en el transcurso de los años fundamentalmente por el advenimiento de la ciclosporina A (CiA) hace ya unos 10 años; sin embargo, el rechazo agudo en los primeros meses tiene un efecto adverso en la sobrevida de ambos (1,2).

El presente análisis fue realizado con el objeto de evaluar la inci-

dencia de rechazo agudo precoz en el Programa de Trasplante Renal en el Hospital Universitario de Maracaibo, así como su repercusión en la sobrevida del injerto y del paciente.

PACIENTES Y METODOS

Entre el 31-07-86 y el 25-05-91 se realizaron 177 trasplantes renales de los cuales se seleccionaron 150 pacientes para este estudio por cumplir con el requisito de haber sido controlados por un período ma-

por de tres meses. Hubo 15 pacientes en quienes el rechazo agudo se presentó mientras cursaban con insuficiencia renal aguda oligúrica (necrosis tubular aguda) en el período posttrasplante. Las características y la evolución de nueve de estos pacientes fueron descritas en una publicación anterior (3). De los 150 pacientes, 99 fueron trasplantados con riñón proveniente de cadáver, y 142 de ellos fueron tratados con triple terapia inmunosupresora (CiA, azatioprina y prednisona). Todos estos pacientes fueron convertidos a doble terapia (prednisona y azatioprina) antes de los 2 años, excepto en una paciente quien se mantuvo en terapia con CiA y prednisona ya que la azatioprina, aún a dosis bajas, le provocó depresión medular. Hubo 105 pacientes del sexo masculino y las edades oscilaron entre 13 y 69 años ($35,7 \pm 13,7$, promedio \pm DS).

El diagnóstico diferencial definitivo entre rechazo agudo precoz, necrosis tubular aguda y nefrotoxicidad por ciclosporina se practicó retrospectivamente tomando en cuenta parámetros clínicos, bioquímicos, el sedimento urinario, los niveles de CiA en sangre, la biopsia renal, la presión intrarenal, el ultrasonido y particularmente la respuesta al tratamiento antirechazo o la disminución de las dosis de CiA cuando se sospechó nefrotoxicidad. Se consideró como rechazo agudo precoz la presencia de un episodio de rechazo en los primeros dos meses postrasplante. Los rechazos fueron clasificados como leves, moderados y severos de acuerdo a que el aumento de la creatinina sérica fuese 1,5 mg/dl, de 1,6 a 3,5 mg/dl y 3,5

mg/dl, respectivamente. El tratamiento del rechazo agudo consistió en dosis endovenosas de metilprednisolona de 0,5 a 1 g diario por tres días.

Los trasplantes de riñón cadavéricos se realizaron tomando en cuenta únicamente la determinación de anticuerpos citotóxicos. Se utilizaron solamente los receptores que presentaron una citotoxicidad contra las células del donante menor del 5%. En los trasplantes de donante vivo se tomó en cuenta la histocompatibilidad en el sistema HLA-B, DR. Todos los pacientes recibieron más de 5 transfusiones de concentrado globular pobre en glóbulos blancos durante su estadía en diálisis.

La medida de la presión intrarenal se hizo con un manómetro especialmente diseñado para tal propósito y siguiendo una metodología previamente descrita (3). Los ecogramas renales se realizaron con equipo Sonolayer LS (Toshiba Ca. Japón) provisto de un transductor sectorial de 3,5 MHz. Las biopsias renales fueron estudiadas mediante microscopía de luz, inmunofluorescencia y técnica de inmunoperoxidasa utilizando anticuerpos monoclonales anti-HLA-DR humano (3).

El análisis estadístico de la supervivencia actuarial se hizo mediante el método de Kaplan-Meier, la fórmula de Mantel-Haenszel, y la prueba exacta de Fisher. La comparación de la función renal entre un grupo y otro se hizo con *t* de Student no pareada. La comparación de la función renal de los pacientes con y sin rechazo durante los 3 años se hizo

con el método de análisis de variancia.

RESULTADOS

Del total de 150 pacientes hubo 44 (29%) quienes presentaron por lo menos un episodio de rechazo agudo precoz. En los 99 trasplantados con donante cadavérico hubo 34 con rechazo agudo precoz (34%) mientras que en los 51 trasplantados con donante vivo hubo 10 con rechazo agudo (19,6%). Esta diferencia fue significativa ($P = 0,04$, Prueba exacta de Fisher).

Como se aprecia en la Fig. 1, la sobrevida del injerto de los receptores de cadáver que presentaron rechazo agudo precoz fue de 82,8%, 76,9% y 76,9% al primer, segundo y tercer año, mientras que en los que no presentaron rechazo la sobrevida

fue 91,4%, 81,3% y 77,4%, en periodos de tiempo similares.

La sobrevida actuarial del paciente en receptores de donante cadavérico con rechazo agudo precoz fue de 92,4% al año y 85,8% a los dos y tres años; en los casos sin rechazo fue de 92,5% al año, 82,6% a los dos años y 78,6% a los tres años.

La sobrevida del paciente y del injerto con donante vivo y sin rechazo agudo fue 100% hasta el segundo año, mientras que en los casos con rechazo fue de 90% en igual periodo de tiempo.

La sobrevida del injerto a los tres años en los casos que presentaron rechazo agudo leve fue de 75%, en los moderados fue de 83,3% y en los severos fue de 81,8%. La función renal, evaluada mediante la creatinina sérica no mostró diferencias sig-

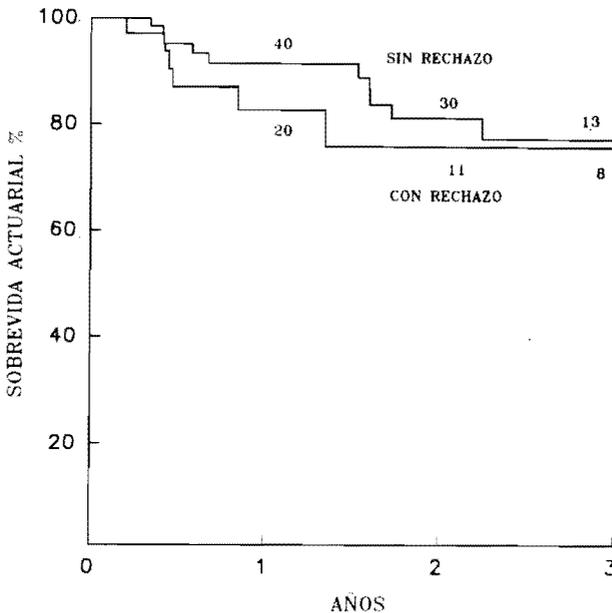


Fig. 1. Sobrevida actuarial del injerto con rechazo y sin él. Los números indican los pacientes a riesgo.

nificativas al año, a los dos, ni a los tres años cuando se mostraron los pacientes con rechazo o sin él (figura 2). También pueden apreciarse en dicha figura que la creatinina sérica a los 3 años, en pacientes con rechazo y sin él, fue significativamente menor que al año ($p < 0,011$) y a los dos años ($p < 0,05$).

DISCUSION

La incidencia de rechazo agudo precoz en el grupo de receptores de riñón cadavérico fue de 34%, la cual es similar a la reportada por Cecka y col. en un estudio cooperativo que abarcó 18 centros de trasplante y 3600 pacientes (1) y también a lo reportado por otros centros en forma aislada (4,5). Tal y como se esperaba, la incidencia de rechazo agudo

precoz en los receptores de riñón proveniente de donante vivo fue significativamente menor que en los receptores de donante cadavérico.

En el estudio cooperativo de Cecka y col. (1) el rechazo agudo precoz tuvo un efecto adverso sobre la sobrevida del injerto al año, tanto en los receptores de donante vivo como en los de cadaver. Dicha sobrevida fue 18% menor en los casos de donante vivo y 27% en los casos de donante cadavérico. En el grupo de pacientes estudiados por nosotros no se encontró tal influencia (Fig. 1). Si bien al primer año la sobrevida fue 9% mayor en los casos sin rechazo, esta diferencia no fue significativa y se hizo menos evidente al segundo y tercer año. No tenemos claras las razones de la discrepancia entre ambos estudios. Un factor pudiera ser

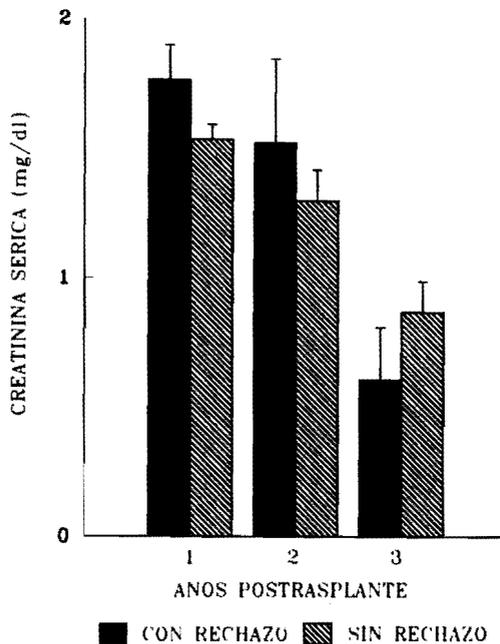


Fig. 2. Creatinina sérica durante los tres primeros años, en pacientes con rechazo y sin él.

que la sobrevida en los diferentes grupos incluidos en el estudio cooperativo de Cecka y col. haya sido muy variable o pudiera tratarse de una diferencia atribuible al menor número de pacientes estudiados por nosotros. El rechazo agudo precoz no tuvo un efecto adverso sobre la sobrevida del paciente en trasplante vivo o cadavérico. El grado de severidad del rechazo agudo tampoco influyó en la sobrevida del injerto.

Tampoco se observó influencia del rechazo sobre la función renal, ya que los valores de la creatinina sérica no fueron diferentes en los pacientes con rechazo agudo o sin él, en ninguno de los periodos analizados (Fig. 2). También puede apreciarse en dicha figura que la creatinina sérica tuvo una pequeña disminución al segundo año la cual se hizo más evidente al tercer año ($p < 0,001$). Esta mejoría de la función renal se debió a que al tercer año sólo un paciente recibió CIA, cuyo efecto nefrotóxico es ampliamente conocido.

ABSTRACT

Early acute rejection in kidney transplantation. García R. (Servicio de Nefrología, Hospital Universitario, Universidad del Zulia, Apartado Postal 1430, Maracaibo 4001-A, Venezuela), Rubio L., Henríquez-La Roche C., Herrera J., Marín C., Rodríguez-Iturbe B. *Invest Clín* 33(3): 101 - 106, 1992.

The incidence of early acute rejection (first two months after surgery) was evaluated in a group of 150 kidney transplants, receptors, who were followed for more than

three months. Ninety nine were transplanted with kidney from a cadaver donor and 51 with living donor. One hundred forty two patients were treated with triple immunosupresion therapy (ciclosporine, prednisone and azathioprine). The incidence of early acute rejection was significantly higher in cadaver kidney receptors (34% vs 19,6%, $p = 0,04$, Fisher exact test). However, early rejection did not have demonstrable influence in graft or patient survival or in the follow-up graft function. Graft and patient survival were not affected by the severity of the rejection episode.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- CECKA J.M., TERASAKI P.I.: Early rejection episodes. In Terasaki, P.I., Ed. *Clinical Transplants 1989*. Los Angeles. UCLA Tissue Typing Laboratory: 425-434, 1989.
- 2- GARCIA R., RODRIGUEZ-ITURBE B., HENRIQUEZ-LA ROCHE C., MARIN C., MOSQUERA J.: Intrarenal manometry in the diagnosis of acute rejection superimposed on acute tubular necrosis in renal transplantation. *Clin Nephrol* 32:21-26, 1989.
- 3- HENRY M.L., SOMMER B.G., FERGUNSON R.M.: Beneficial effect of cyclosporine compared with azathioprine in cadaveric renal transplantation. *Am Surg* 150:533-536, 1985.
- 4- NAJARIAN J.S., FRYD D.S., STRAND M., CANAFAX D.M., ASCHER N.: A single institution randomized prospective trial of cyclosporine vs azathioprine-antilymphocyte globulin for immunosupresion in renal allograft

recipients. *Ann Surg* 201:142-157, 1985.

5- TERASAKI P.I., MICKEY M.R., CECKA M., IWAKI Y., CIC-

CIARELLI J.: *Clinical Kidney Transplants, Immunol Letters*: 21-33, 1988.