

Rechazo agudo subclínico en el paciente con trasplante renal

Acute subclinical rejection in the patient with kidney transplant

Alexis Pérez Rodríguez^I; Alexander Mármol Sónora^{II}; Juan C. Pérez de Prado Valdivia^{III}; Ángel Fong Baltar^{III}; Silvia Fernández-Vega Garcías^{II}

^IEspecialista de II Grado en Nefrología. Instituto de Nefrología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Nefrología. Instituto de Nefrología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Cirugía. Instituto de Nefrología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El rechazo agudo subclínico al riñón trasplantado es el proceso de rechazo sin expresión clínica, aparece entre un tercio y la mitad de los pacientes que reciben trasplante renal, por lo general en los primeros 3 meses de postrasplante. En la actualidad, la principal causa de pérdida de riñones trasplantados es el rechazo crónico ya que a pesar del surgimiento de nuevos inmunosupresores y de la disminución del rechazo agudo no se ha logrado alcanzar un impacto significativo de la supervivencia del trasplante a largo plazo por causa de este rechazo. Se ha demostrado que existe estrecha asociación entre procesos de rechazo agudo subclínico y aparición de rechazo crónico por lo que cobra gran importancia la pesquisa de esta complicación en los pacientes que reciben trasplante renal.

Palabras clave: Rechazo agudo, trasplante renal.

ABSTRACT

The acute subclinical rejection of the transplanted kidney is the rejection process without clinical expression that appears between a third and a half of the patient undergoing renal transplant, generally in the first three months after the transplant. Nowadays, the main cause of the loss of transplanted kidneys is chronic rejection,

since in spite of the appearance of new immunosuppressive drugs and the reduction of the acute rejection it has not been possible to achieve a significant impact of transplant survival on the long term because of this rejection. It has been proved that there is a close association between the subclinical acute rejection processes and the existence of chronic rejection. That's why, the screening of this complication is very important among patients receiving kidney transplant

Key words: Acute rejection. Kidney transplant.

INTRODUCCIÓN

Definición

El rechazo agudo subclínico al riñón trasplantado se define como la evidencia histológica de rechazo, pero sin elevación de las cifras de creatinina sérica.¹⁻³ Este proceso se produce por lo general en los primeros 3 meses del trasplante y ocurre aproximadamente en el 30 % de los pacientes con función estable del injerto renal que llevan como tratamiento triple terapia de inducción usando ciclosporina como anticalcineurínico.¹

La primera descripción de hallazgos histológicos de rechazo agudo en riñones trasplantados con función estable fue a principios de la década de los 70.⁴ A mediados de la década de los 80 se comunicó la presencia de signos de rechazo agudo en biopsias obtenidas en el momento del alta a pacientes a quienes se les había practicado trasplante renal.⁵ A pesar de esto no fue hasta los últimos 15 años cuando la práctica de las biopsias por protocolo en distintos centros ha permitido caracterizar la historia natural de esta entidad.

Diagnóstico

El diagnóstico de rechazo agudo subclínico se realiza mediante una biopsia del riñón trasplantado donde se informe, según los hallazgos histológicos, algún grado de rechazo agudo por la clasificación de Banff, realizada en el contexto de un paciente sin disfunción clínica del injerto.⁶⁻⁸

Otros métodos no histológicos que pueden contribuir al diagnóstico de este tipo de rechazo son la cuantificación del ARN mensajero codificante de proteínas citotóxicas como la granzima B y la perforina en las células de la orina.⁹ Además, se ha evidenciado que niveles urinarios de ARN mensajero de FOXP3 se relacionan con la reversibilidad de episodios de rechazo agudo.¹⁰

Epidemiología

El rechazo agudo subclínico en el riñón trasplantado aparece en la mayoría de los pacientes en los 3 primeros meses del trasplante, alcanza entre un tercio y la mitad de los pacientes y es raro verlo después de los 6 meses. Con respecto al tipo de rechazo histológico en aproximadamente dos tercios de los casos se observa sospechoso de rechazo, y en un tercio se constata rechazo agudo grado uno, es excepcional la presencia de rechazo agudo vascular o rechazo agudo humoral sin expresión clínica y sin elevación de las cifras de creatinina sérica.¹¹⁻¹⁷

Variables clínicas asociadas al rechazo subclínico del riñón trasplantado

1. Tipo de donante: este tipo de rechazo aparece con mayor frecuencia en pacientes receptores de trasplante renal con donante cadáver o donante vivo no emparentado con respecto al vivo emparentado.^{12,17}
2. Compatibilidad HLA: el mayor número de compatibilidades HLA entre el donante y el receptor disminuye la aparición de rechazo agudo subclínico.¹⁷
3. Grado de sensibilización: el rechazo subclínico es más frecuente en pacientes hipersensibilizados.⁵
4. Rechazo agudo clínico: los pacientes que han padecido rechazo agudo clínico tienen después más riesgo de sufrir rechazo agudo subclínico.¹⁶

Este tipo de rechazo influye directamente en la aparición de rechazo agudo con expresión clínica y además favorece la aparición de rechazo crónico en los casos que reciban o no tratamiento con esteroides y esto quedó demostrado de forma significativa en un estudio donde se le realizaron biopsias seriadas por protocolo a los casos y fueron seguidos durante un año,^{16,18} otros trabajos encuentran esta asociación, como los realizados en Sydney, que en una serie de 161 biopsias sobre 120 receptores de trasplante renopancreático a lo largo de 10 años ha demostrado la asociación entre rechazo agudo subclínico y neuropatía crónica del trasplante^{19,20} y similares resultados se encontraron en otros estudios realizados en España²¹ y en otros lugares.^{22,23}

Como hemos explicado con anterioridad, en el rechazo subclínico hay un infiltrado intersticial asociado a tubulitis y estas lesiones son responsables de las alteraciones de la membrana basal tubular que llevan a la nefropatía crónica del trasplante, estas lesiones favorecen la rotura de la membrana basal con pérdida de proteínas de matriz lo cual también favorece la nefropatía crónica.²⁴

Cuando realizamos biopsias seriadas a los pacientes con trasplantes siempre hay que tener presente las complicaciones que pueden aparecer en este proceder que aunque no son frecuentes, como aparece en distintos reportes,^{25,26} pueden llevar hasta la pérdida del injerto por sangrado, a pesar de esto dada la importancia de diagnosticar esta entidad para evitar el rechazo agudo clínico y el rechazo crónico, en centros que utilizan la ciclosporina en la terapia de inducción se justifica esta práctica médica.

TRATAMIENTO

Teniendo en cuenta los hallazgos histológicos que en la mayoría de los pacientes aparece en el rechazo agudo subclínico al riñón trasplantado se recomienda tratar

esta entidad con pulsos de metilprednisolona usando esquemas estandarizados internacionalmente para el tratamiento del rechazo agudo grado 1 o al sospechoso de rechazo.²⁷ Se usa a la dosis de 5 mg/kg diario hasta dar de 3 a 5 dosis.

Según la literatura revisada y nuestra experiencia, podemos plantear que el rechazo agudo subclínico a los riñones trasplantados se asocia de forma significativa con la aparición de rechazo crónico en estos órganos, que constituye la principal causa de pérdida de riñones trasplantados y, además, favorece la aparición de rechazo agudo con expresión clínica. Esto justifica la necesidad de diagnosticar y tratar estos procesos para así tratar de disminuir la alta prevalencia e incidencia que existe en la actualidad de rechazo agudo con expresión clínica y de rechazo crónico en los riñones trasplantados. Para esto se necesita realizar biopsias renales por protocolo en los primeros 6 meses del postrasplante ya que es el momento del trasplante en que aparece el rechazo agudo subclínico al riñón trasplantado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation*. 1994;57:208.
2. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP. Renal allograft rejection with normal renal function in simultaneous kidney/pancreas recipients. *Transplantation*. 2000;69:440.
3. Roberts IS, Reddy S, Russell C. Subclinical rejection and borderline changes in early protocol biopsy specimens after renal transplantation. *Transplantation*. 2004;77:1194.
4. Ratner MI, Tomilina NA, Alekseev LP, Fedorova ND. Subclinical crises of Kidney allotransplantation rejection. *Vestn Akad Med Nauk SSSR*. 1973;28:59-64.
5. Matas AJ, Sibley R, Mauer SM. Pre-discharge, post-transplant kidney biopsies does not predict rejection. *J Surg Res*. 1982;32:269-72.
6. Solez K, Axelsen RA, benediktsson H. International standarization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kid Int*. 1993;44:411-22.
7. Racusen LC, Solez K, Colvin RB. The banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999;55:713-23.
8. Racusen LC, Colvin RB, Solez K. Antibody-mediated rejection criteria -an addition to the Banff` s classification of renal allograft pathology. *Am J Transplant*. 2003;3:708-14.
9. Li B, Hartono C, Ding R. Non invasive diagnosis of renal allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforine and granzyme B in urine. *N Eng J Med*. 2001;344:947-54.
10. Muthukumar T, Dadhania D, Ding R. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal-allograft recipient. *N Eng J Med*. 2005;353:2342-51.

11. Rush DN, Jeffery JR, Gough J. Sequential protocol biopsies in renal transplant patients. *Transplantation*. 1995;59:511-4.
12. Legendre C, Thervet E, Skiri H. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1998;65:1506-09.
13. Serón D, Moreso F, Ramón JM. Protocol renal allografts biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation*. 2000;69:1849-55.
14. Nankivell BJ, Fenton-lee CA, Kuypers DR. Effect of histological damage on long-term kidney outcome. *Transplantation*. 2001;71:515-21.
15. Serón D, Moreso F, Fulladosa X, Hueso M, Carrera M, Grinyó JM. Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies. *Kidney Int*. 2002;61:727-33.
16. Roberts ISD, Reddy S, Russell C. Subclinical reaction and borderline changes in early protocol biopsies specimens after renal transplantation. *Transplantation*. 2004;77:1194-8.
17. Choi BS, Shin SJ. Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: ten - year experience at a single center. *Am J Transplant*. 2005;5:1354-60.
18. Rush D, Nickerson P, Gough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: A randomized study. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:2129.
19. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O Connell PO, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Eng J Med*. 2003;349:2326-33.
20. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, OConnell PJ, Allen RDM, Chapman JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78:242-9.
21. Moreso F, Ibernón M, Goma M. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant*. 2006;6:747-52.
22. Shishido S, Asanuma H, Nakai H. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1046-52.
23. Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant*. 2005;5:2464-72.
24. Bonsib SM, Albul-Ezz SR, Ahmad I. Acute rejection-associated tubular basement membrane defects and chronic allograft nephropathy. *Kidney Int*. 2000;58:2206-14.
25. Furness PN, Philpott CM, Chorbajian MT, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation*. 2003;76:969.

26. Fereira LC, Karras A, Martinez F. Complications of protocol renal biopsy. Transplantation. 2004;77:1475.

27. Rush DN, Nickerson P, Goug J. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. J Am Soc Nephrol. 1998;9:2129-34.

Recibido: 13 de diciembre de 2007.

Aprobado: 24 de abril de 2008.

Dr. *Alexis Pérez Rodríguez*. Instituto de Nefrología. Avenida 26 y Boyeros, Ciudad de La Habana, Cuba.