

Análisis histológico de los aumentos tardíos de la creatinina plasmática en trasplantados renales inmunodeprimidos con ciclosporina

M. Cuxart, J. Lloveras, A. Orfila, J. M. Puig, A. Munné, I. Llorach, J. Aubia y J. Masramón

Servicio de Nefrología. Hospital G. M. D. L'Esperança.

RESUMEN

Se analizan las causas de empeoramiento tardío de la función renal en 93 trasplantados renales inmunodeprimidos con ciclosporina y corticoides. El estudio es retrospectivo y abarca un período de cuatro años. Se consideraron solamente aquellos aumentos de la creatinina plasmática iguales o superiores a 0,5 mg/dl. respecto a la creatinina plasmática considerada como estable para cada paciente, y que generalmente se alcanza a los tres o cuatro meses postrasplante. Como prerrequisito requerimos un mínimo de cinco semanas con una misma creatinina plasmática y unos niveles sanguíneos de ciclosporina estables. Se observaron un total de 24 aumentos de la creatinina plasmática en 21 enfermos (22,5 %). Se practicó biopsia renal a todos los pacientes en el momento del empeoramiento de la función renal. Siete (el 29 %) empeoraron la función renal debido a episodios de rechazo agudo tardío. Promedio de once meses post-TR (3,5-36 meses) y coincidentes con niveles sanguíneos de CsA inferiores a 300 ng/ml. Promedio de aumento de creatinina plasmática de $2,4 \pm 0,9$ mg/dl. (0,8-3,4 mg/dl.). Seis de estos episodios fueron reversibles, volviendo a la función renal previa. Otros seis (25 %) empeoraron la función renal por rechazo vascular crónico. Promedio de invremento de creatinina plasmática de $1,3 \pm 0,57$ mg/dl. (1,0-2,0 mg/dl.) a los 19,5 m. post-TR de promedio (ocho-treinta y nueve meses). Tres de éstos pierden el injerto entre los seis y nueve meses del empeoramiento de la función renal. Los otros tres mantienen la creatinina estable en el momento actual. Otros siete (29 %) empeoraron la función renal por nefrotoxicidad aguda por CsA. Promedio de aumento de la creatinina plasmática, 1,0 mg/dl. (0,7-1,3 mg/dl.) a los 18,2 meses post-TR de promedio (nueve-veintiséis meses). Cinco de estos siete empeoramientos se produjeron con niveles de CsA superiores a 700 ng/ml. Todos ellos volvieron a la función renal previa al reducir las dosis de CsA. Otros dos (8 %) empeoramientos se debieron a reproducción de la nefropatía original. Ambos siguen con función renal estable. Finalmente, otros dos (8 %) se han debido a infecciones. En un caso por sepsis bacteriana de origen urinario y en el otro por citomegalovirus. Ambos volvieron a la función renal previa al resolverse la infección. importantes de la creatinina plasmática. Los episodios de nefrotoxicidad aguda por CsA han correspondido a un tercio de los empeoramientos de la función renal registrados. También se pueden presentar tardíamente; generalmente van asociados a niveles sanguíneos altos y corresponden a aumentos moderados de la creatinina plasmática.

Palabras clave: **Creatinina plasmática. Trasplante renal. Ciclosporina.**

PATHOLOGIC FINDINGS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH CYCLOSPORIN, WITH LATE IMPAIRMENTS OF RENAL FUNCTION

SUMMARY

We analyze the late impairments of renal function in 93 renal transplants immunosuppressed with cyclosporine and prednisone. This study is retrospective over the last 4 years. We analyze the increments of plasma creatinine greater than 0.5 mg/dl. over the plasma creatinine considered «stable» for each patient, which usually is attained 3 or 4 months after transplantation. The prerequisite to include the patients in this study is a minimum of 5 weeks with the same plasma creatinine and similar stable CsA blood levels. A total of 24 plasma creatinine increments were registered in 21 patients (22.5 %). All patients were biopsied at the time of the renal function impairment. 7 (29 %) of these impairments were due to late acute rejection, coinciding with CsA blood levels lower than 300 ng/ml. All of them showed only interstitial lesions that were reversible in 6 of them. 6 (25 %) other impairments were due to chronic vascular rejection secondary to CsA acute nephrotoxicity. 5 of them coincided with CsA blood levels higher than 700 ng/ml. All of them returned to their respective previous renal function after CsA doses reduction. 2 (8 %) other impairments were due to recurrence of the original nephropathy. Both have stable renal function at the present time. Finally 2 (8 %) other impairments were associated with infections; renal function returned to the previous level, after resolution of the infection.

We conclude that CsA low blood levels may be associated with acute rejection even many months after transplantation and usually they show high increases of plasma creatinine. The CsA acute nephrotoxicity episodes corresponded to one third of the observed episodes of renal functional impairments. They may appear also many months after transplantation, usually are associated with high blood levels of CsA and produces moderate plasma creatinine increases.

Key words: **Plasma creatinine. Renal transplant. Cyclosporin.**

Introducción

Son varios los factores causantes de deterioro del funcionalismo renal en pacientes portadores de un injerto renal; entre ellos se incluyen causas de origen quirúrgico, inmunológico, infeccioso, nefrotoxicidad por fármacos, etc. La nefrotoxicidad de la CsA ha sido abogada como causa frecuente de aumentos de la creatinina plasmática en enfermos trasplantados de riñón¹, así como de corazón y de hígado^{2,3}. Estos deterioros de la función renal se producen generalmente en los primeros meses postrasplante, hasta que se consigue conocer la dosis y niveles adecuados de CsA que cada paciente requiere para reducir los efectos nefrotóxicos de ésta⁴. Generalmente se intenta establecer un equilibrio entre los niveles considerados «menos» nefrotóxicos y el potencial inmunosupresor de la CsA, para evitar tanto la nefrotoxicidad como el rechazo. En algunos enfermos resulta difícil establecer las dosis y los niveles de CsA que acompañen correctamente estos dos requerimientos, hasta el punto de que en algunos casos resulta obligado cambiar de fármaco inmunosupresor o añadir a la

CsA otros inmunosupresores cuando tenemos que mantenernos con niveles de CsA inferiores a los de la ventana terapéutica.

En este trabajo hemos estudiado las causas de los aumentos de creatinina (de deterioro de la función renal) que se han producido en el curso de la vida de los injertos renales de un grupo de 93 trasplantados renales inmunodeprimidos con CsA. Veremos que este fármaco condiciona la tolerancia, de forma que en algunos pacientes los niveles bajos de CsA se asocian a episodios de rechazo. En otros pacientes la nefrotoxicidad de la CsA puede ser causa no tan sólo de una reducción persistente, aunque generalmente estable, del filtrado glomerular, sino también de deterioros bruscos de la función renal. En otros enfermos las causas de los aumentos de la creatinina han sido independientes de la CsA y también se analizan.

En nuestro estudio hemos partido de la situación de «estabilidad», que hemos individualizado para cada enfermo y que la definimos como aquella en la que los pacientes tienen una misma creatinina plasmática y reciben una misma dosis de CsA durante más de cinco semanas, situación que en la mayoría

de trasplantados renales de alcanza a los tres o cuatro meses postrasplante.

Material y métodos

Se trata de 93 trasplantes renales (TR) realizados en 91 enfermos en nuestro hospital en los cuatro últimos años. Setenta y siete (82,7 %) de estos 93 TR eran receptores de riñón de cadáver y los 16 restantes (17,2 %) de riñón de vivo emparentado que compartían un haplotipo HLA. La edad media en el momento del trasplante era de 39,7 años (trece-cincuenta y nueve años). Diecinueve (20,5 %) pacientes tenían edad superior a los cincuenta años. El grupo estaba constituido por 32 mujeres (34,4 %) y 61 hombres (65,5 %). La media de transfusiones pretrasplante era de 8,3 unidades, habiendo recibido todos, excepto dos pacientes, más de tres transfusiones. Estos dos TR no aceptaron el programa de transfusiones pretrasplante por motivos religiosos. Dice (13 %) pacientes eran retransplantados. Tres de ellos además eran altamente sensibilizados. Otros nueve (9,6 %) pacientes eran hipersensibilizados con más de un 70 % de anticuerpos citotóxicos. Siete (7,5 %) pacientes eran diabéticos insulín dependientes.

Los criterios de selección del receptor se basaron en la menor incompatibilidad con los antígenos DR del donante en los pacientes no hipersensibilizados. En los altamente sensibilizados se buscó una buena compatibilidad de los antígenos de los locus A y B. Con respecto a los 77 trasplantados de riñón de cadáver, el número de incompatibilidades DR era: el 19,7 % presentaba dos incompatibilidades, el 51,3 % una incompatibilidad y el 28,1 % no presentaba ninguna incompatibilidad, siendo la media de incompatibilidad DR del 0,90.

La pauta de inmunosupresión que recibieron estos 93 TR consistía en CsA a dosis iniciales de 14 mg/kg/día durante la primera semana post-TR, reduciendo 2 mg/kg. cada semana, hasta llegar a los 8 mg/kg/día. A partir de este momento las dosis se ajustaron según niveles sanguíneos y según criterios clínicos de toxicidad. También se administraron 25 mg/día de prednisona desde el primer día postrasplante, que se disminuyó progresivamente a 15 mg/día al final del primer mes post-TR. Al inicio del quinto mes, en los trasplantados no severamente sensibilizados, las dosis de corticoides se redujeron progresivamente hasta su supresión total al finalizar el sexto mes postrasplante, siempre y cuando no se hubiesen presentado crisis de rechazo. En el caso de que se hubiera producido rechazo agudo se aplicaba este protocolo a partir de la finalización del tratamiento de rechazo. El 60 % de los pacientes no tomaban corticoides a los nueve meses postrasplante.

El seguimiento de los injertos se efectuó, aparte de

los parámetros clínicos y bioquímicos y otros métodos diagnósticos habituales, por citologías aspirativas y biopsias renales iterativas. Nuestro protocolo incluye la obtención de citología aspirativa dos veces por semana durante el ingreso del paciente postrasplante, en caso de sospecha de rechazo, y diariamente postdiagnóstico de rechazo hasta la resolución del mismo. Las biopsias se efectuaron cuando la citología era indicativa de rechazo, para la tipificación y valoración del mismo, cinco-siete días después del diagnóstico de rechazo si persistían dudas sobre la resolución del mismo y en caso de sospecha de reproducción de la nefropatía original, rechazo crónico, etcétera. En todos los pacientes incluidos en este estudio hemos efectuado biopsias renales en el momento de la detección del aumento de 0,5 mg/dl. o más de su creatinina plasmática respecto a la considerada «estable» para cada uno de ellos.

Resultados

La supervivencia actuarial de esta población de 93 pacientes trasplantados al año es del 95,7 %, mientras que la supervivencia actuarial de los injertos al año es del 86,2 %. El tiempo medio de seguimiento es de $21,9 \pm 11$ meses (siete-cuarenta y seis meses).

Objetivamos 24 empeoramientos (25,8 %) de la función renal que se produjeron en 21 pacientes, considerando el empeoramiento el aumento de 0,5 mg/dl. o más de la creatinina plasmática en relación a la que presentaban cuando se consideró estabilizada individualmente. Algunos pacientes retardaron esta estabilización de la función renal, ya sea por necrosis tubular aguda prolongada, reintervenciones por causas urológicas o bien por crisis de rechazo aparecidas dentro de los primeros meses postrasplante. La creatinina plasmática media considerada estable antes de los empeoramientos era de $1,9 \pm 0,6$ mg/dl. (1,1-3,5 mg/dl.). El promedio de incremento de la creatinina fue de $1,7 \pm 0,8$ mg/dl. (0,6-3,4 mg/dl.), y el promedio de tiempo de presentación del empeoramiento postestabilización de la creatinina plasmática fue de trece meses (3,5-39 meses). Practicamos biopsias renales en estos 24 episodios en el momento del empeoramiento.

En siete (29 %) de estos 24 episodios la biopsia renal mostró criterios histológicos de rechazo agudo. Todos ellos fueron de tipo exclusivamente intersticial. El tiempo medio de presentación de estos rechazos fue de once meses post-TR (3,5-36 meses). El incremento medio de la creatinina plasmática en este grupo de pacientes fue de $2,4 \pm 0,9$ mg/dl. (0,8-3,4 mg/dl.). Dos de estos rechazos se produjeron en pacientes que no tomaban corticoides. En un caso, a los diez meses de la suspensión, y en el otro, a los diez días. Seis de estos siete pacientes respondieron al tra-

tamiento de rechazo. El séptimo paciente perdió el injerto, a pesar del tratamiento, si bien la terapéutica corticoidea se inició en fases muy evolucionadas de rechazo. Seis de estos siete pacientes presentaban niveles sanguíneos de CsA inferiores a 300 ng/ml.

Seis pacientes (25 %) presentaban en la biopsia criterios de rechazo vascular crónico. El promedio de incremento de la creatinina plasmática fue de $1,3 \pm 0,57$ mg/dl. (1,0-2,0 mg/dl.), siendo el promedio de presentación del empeoramiento de 19,5 meses postrasplante (ocho-treinta y nueve meses). Todos estos pacientes, excepto uno, seguían tomando corticoides en el momento del empeoramiento. Tres de ellos pierden el injerto a los cinco, seis y nueve meses del empeoramiento. Los otros tres mantienen estabilizada la creatinina plasmática a los diez, once y veinticuatro meses postempeoramiento.

En dos pacientes (8 %) sospechamos la reproducción de la nefropatía original, que en un caso era una glomerulonefritis IgA y en el otro una esclerosis focal y segmentaria, a pesar de que biopsias repetidas mostraron tan sólo medular renal. En los dos pacientes el empeoramiento coincidió con la aparición de proteinuria, que se ha mantenido a lo largo de los meses. El empeoramiento de la creatinina plasmática (0,8 y 1,0 mg/dl.), que se produjo a los seis y a los catorce meses postrasplante, se ha mantenido estable diecisiete y diecinueve meses después.

En dos pacientes (8 %), que ingresaron por estudio de cuadro febril con deterioro de la función renal (aumento de la creatinina plasmática de 2,0 y de 1,3 mg/dl.), la biopsia renal mostró en uno de ellos signos de pielonefritis aguda, aislándose del urino y hemocultivo un *E. coli*. Este paciente respondió al tratamiento antibiótico, recuperando su función renal previa al episodio infeccioso. En el otro paciente la biopsia renal no mostró signos de rechazo y se aisló del hemocultivo un citomegalovirus, mejorando su función renal una vez superada la fase de viremia.

En siete pacientes (29 %) la biopsia renal excluyó criterios de rechazo agudo o crónico u otra patología, observándose en dos de ellos signos sugestivos de toxicidad por ciclosporina, tal como presencia de hialinosis en la pared de las arteriolas o vacuolización isométrica en las células tubulares. El promedio de incremento de la creatinina plasmática fue de $1,0 + 0,49$ mg/dl. (0,7-1,3 mg/dl.), con un promedio de presentación de 18,2 meses postrasplante (nueve-veintiséis meses). Los siete pacientes tomaban corticoides en el momento del empeoramiento. Cinco de estos siete TR presentaban niveles sanguíneos de CsA superiores a 700 ng/ml. Los siete pacientes mejoraron la función renal al reducir la dosis de CsA.

Discusión

Desde la primera descripción de la nefrotoxicidad

por CsA⁵ se han publicado innumerables estudios en relación a la misma^{6,7}. El potencial nefrotóxico de la CsA es difícil de predecir individualmente. Se ha apuntado que los efectos de la nefrotoxicidad son en gran parte dependientes de las dosis y niveles de CsA durante las primeras semanas y sobre todo en injertos renales con necrosis tubular aguda, por lo que algunos autores han recomendado que la CsA no se debe introducir hasta conseguir una función renal aceptable⁸. Esta recomendación no es compartida por otros autores^{9,10}, ya que el retraso en la administración de CsA puede resultar en un aumento del riesgo de rechazo agudo, sobre todo teniendo en cuenta su mecanismo de acción. De alguna manera todas las proposiciones de pautas de administración de CsA van encaminadas a obtener una inmunosupresión «suficiente» con el mínimo de toxicidad. Este objetivo se revela difícil en algunos pacientes y se tiende a individualizar el tratamiento. De todas maneras, la pretensión de conseguir una dosis y nivel «óptimo» de CsA, individualizada para cada paciente, no excluye fácilmente el riesgo de rechazo agudo o toxicidad renal¹¹. Por ello en algunos casos es conveniente la administración de varios inmunosupresores.

Hemos constatado que los episodios de rechazo agudo que hemos observado tardíamente (un promedio de once meses post-TR) se han asociado en su mayoría (85 % de los episodios) a niveles sanguíneos de CsA inferiores a 300 ng/ml. La ventana terapéutica de la CsA tiene márgenes muy amplios y diferentes en el transcurso del tiempo después del trasplante. A partir de los seis meses se admite que la inmunosupresión puede ser eficaz, con una ventana terapéutica entre 200 y 600 ng/ml. de CsA, determinados por RIA en sangre total. Nosotros consideramos, sin embargo, la cifra de 400 ng/ml. como el límite inferior terapéutico que asegura una correcta inmunosupresión. Este valor de 400 ng/ml. queda condicionado a otros factores favorecedores de la tolerancia, tales como el tratamiento concomitante con otros inmunosupresores, la compatibilidad HLA con el donante, el tiempo transcurrido postrasplante, etc. Seis de los siete episodios de rechazo agudo respondieron de forma óptima al tratamiento corticoideo, conjuntamente con el aumento de dosis y niveles de CsA. El hecho de que las características histológicas de estos rechazos fueran exclusivamente de tipo intersticial, a pesar de haberse diagnosticado en la mayoría de casos al cabo de varios días de iniciarse la actividad del rechazo, nos hace pensar que la CsA, aun a niveles bajos, permite una cierta protección del injerto, evitando rechazos agudos de gran intensidad. Sólo uno de estos episodios de rechazo se asoció a la suspensión de corticoides y fue el único que paradójicamente mantenía niveles sanguíneos de CsA que consideramos «de seguridad»

(550 ng/ml. en el momento del rechazo). Como hemos indicado al inicio de este artículo, el 60 % de nuestros pacientes no tomaban corticoides después de los nueve meses postrasplante. Creemos que en la mayoría de pacientes esto no conlleva riesgo de rechazo si se mantienen niveles de CsA superiores a 400 ng/ml., como lo demuestra el hecho de que la mayoría de rechazos agudos tardíos registrados en nuestra serie se han producido en enfermos que seguían tomando corticoides.

En nuestro estudio hemos observado que los episodios de nefrotoxicidad aguda por CsA se han producido con niveles sanguíneos superiores a 700 ng/ml., niveles que han correspondido a dosis de CsA muy diversas (2,5-7 mg/kg/d.). La monitorización de los niveles sanguíneos de CsA y el ajuste de dosis en relación a estos niveles, es imprescindible para evitar en lo posible las variaciones de los mismos y, por consiguiente, para reducir la frecuencia y severidad de los episodios agudos de nefrotoxicidad. Por otra parte, cabe destacar que en nuestros pacientes los deterioros agudos de la función renal causada por CsA han sido siempre reversibles al reducir la dosis de la misma. Los aumentos de la creatinina han sido más elevados en los pacientes que han presentado rechazo agudo que los que han correspondido a nefrotoxicidad aguda por CsA.

Aparte de los episodios de rechazo agudo o de nefrotoxicidad aguda, se han registrado aumentos de la creatinina por rechazos vasculares crónicos, que han demostrado un peor pronóstico, y por infecciones bacterianas o víricas, que al resolverse han vuelto la función renal a su situación inicial.

Bibliografía

1. Meyers BA, Ross J, Newton L, Luetscher J y Perloth M: Cyclosporin associated chronic nephrotoxicity. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
2. Klintmalm GB, Iwatsuki J y Starlz TE: Nephrotoxicity of Cyclosporin in liver and kidney transplantation. *Lancet* 1:470-471, 1981.
3. Gordon RD, Starlz TE, Hakala TR, Taylor RJ, Schonter GPJ, Rosenthal JT, Weil R, Iwatsuki S y Carpenter BJ: Long-term results of Cyclosporine steroide therapy in 131 non matched cadaveric renal transplants. *Clin Transplantation* 1:44-48, 1987.
4. Flechner M, Payne WA y Van Buren C: The effect of Cyclosporin A on early graft function in human renal transplantation. *Transplantation* 36:268, 1983.
5. Calne RY, Rolles K y White DJEG: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs; 33 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet* 2:1033-6, 1979.
6. Starlz TE, Weil R III e Iwatsuki S: The use of cyclosporin A and prefnisona in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 151:17-26, 1980.
7. Calne RY y Wood AJ: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: 3-year follow-up of a European Multicenter Trial. *Lancet* 2:549, 1985.
8. Itot, Iwaki Y y Terasaki PI: Delayed function of cadaver kidney transplants: Influence of Cyclosporine on ultimate function. *Clin Transplantation* 1:81-87, 1987.
9. Klintmalm G, Bohman SO, Sundelin B y Wilczek H: Interstitial fibrosis in renal allografts after 12 to 46 months of Cyclosporin treatment: Beneficial effect of low doses in early posttransplantation period. *Lancet* 2:950-954, 1984.
10. Beveridge T: Pharmacokinetics and metabolism of cyclosporin A, in *Cyclosporin A*, pp. 35-44 (Elsevier, Amsterdam, 1982).
11. Ryffel B, Donatsch P, Madorin M y cols.: Toxicological evaluation of Cyclosporin A. *Arch Toxicol* 53 (2):107-41, 1983.