

Retrasplante renal. Resultados a medio plazo en pacientes de distinto riesgo inmunológico. Evolución de pacientes retrasplantados de riñón

I. Agraz, L. Guirado, J. Ibeas, D. Vizcarra, S. Rodríguez, D. Paredes y R. Solá
Fundación Puigvert. Hospital de San Pablo. Barcelona.

RESUMEN

Presentamos la evolución a corto y medio plazo de nuestra serie de 16 pacientes retrasplantados renales desde enero de 1991 hasta agosto de 1997 y el protocolo de tratamiento realizado según las características inmunológicas de los mismos.

Los pacientes denominados de alto riesgo (7 en total, hipersensibilizados, o con pérdida del primer injerto antes de los 6 meses del trasplante por causa inmunológica), recibieron una pauta inmunosupresora con corticoides, azatioprina, ciclosporina A y anticuerpos monoclonales (OKT3). Los 9 pacientes restantes no incluidos en este grupo fueron tratados con suero antilinfocitario (SAL), ciclosporina A, azatioprina y corticoides.

Los resultados fueron satisfactorios obteniéndose una supervivencia actuarial para el injerto en el primer año del trasplante del 85,71% para el grupo denominado de alto riesgo y del 77,78% para el resto.

En conclusión, se encontró que los pacientes con mayor riesgo de pérdida del injerto renal por sus características inmunológicas presentaron una supervivencia del injerto similar a la del resto de pacientes retrasplantados, sin existir mayor número de complicaciones a pesar de haber sido tratados con una pauta inmunosupresora más potente.

Palabras clave: **Trasplante renal. Hipersensibilizado. Retrasplante.**

MEDIUM TERM RESULTS OF RENAL RETRANSPLANTS

SUMMARY

We describe the short and medium term course of 16 patients receiving renal retransplants from January 1991 to August 1997 and the treatment protocol employed according to the immunologic characteristics of these patients.

Recibido: 16-I-98
En versión definitiva: 25-V-98
Aceptado: 25-V-98

Correspondencia: Dr. I. Agraz
Fundación Puigvert
Hospital de San Pablo
Cartagena, 340-350
08025 Barcelona

The high risk patients (7 in total, sensitized or with loss of the first graft than 6 months after transplant from immunologic cause), were treated with corticosteroids, azathioprine, cyclosporin A and monoclonal anti T cell antibodies (OKT3). The 9 remaining patients were treated with antilymphocyte globulin (SALT), cyclosporin A, azathioprine and corticosteroids. The results were satisfactory; the actuarial graft survival in the first year following transplant was 85.7% for the high risk group and of 77,8% for the remainder.

In conclusion, we found that the patients at thigh risk of graft loss because of their immunological characteristics had a similar graft survival to that of the rest of the retransplanted patients until no increase in complications in spite of having been treated with a potent immunosupressed treatment.

Key words: **Renal transplantation. Retransplanted. Sensitized.**

INTRODUCCION

A pesar que la supervivencia del injerto renal en pacientes trasplantados ha ido mejorando progresivamente, siguen existiendo pacientes en los que se pierde el funcionalismo renal por varias causas debiendo reiniciarse el tratamiento con diálisis. El retransplante es una alternativa válida a la diálisis en estos casos aunque hay que tener en cuenta que la posibilidad de pérdida del segundo injerto es superior sobre todo debido a causas inmunológicas¹. En un segundo trasplante influirán como factores pronósticos, el tiempo de supervivencia del injerto renal previo, el motivo del fracaso del injerto, el grado de sensibilización inmunológica además del resto de factores que se tienen en cuenta en un primer trasplante como: edad del receptor y del donante, compatibilidad HLA, horas de isquemia, etc.¹.

En este trabajo presentamos la evolución a corto y medio plazo de nuestra serie de pacientes retransplantados renales y el protocolo terapéutico diseñado para aquellos denominados de alto riesgo inmunológico y que se definirán a continuación.

PACIENTES Y METODOS

Hemos evaluado 16 pacientes retransplantados de riñón en nuestro centro desde enero de 1991 hasta agosto de 1997 todos ellos de donante cadáver, colocados en posición heterotópica y en el lado contralateral al primer trasplante. Catorce pacientes recibieron un segundo trasplante y 2 pacientes recibieron un tercer trasplante renal. La causa de pérdida del injerto en el trasplante previo fue: rechazo crónico en 9 casos, rechazo agudo en 6 y recidiva de la enfermedad de base en uno. La edad media de los receptores (12 varones y 4 hembras) fue de 41 años (rango 23-64 años). La media de incompatibilidades HLA de 2,6, (rango 0-4) y el porcentaje medio de anticuerpos HLA fue 52% (rango 0-100%). Se rechazaron aquellos injertos que compartían antígenos idénticos al primer donante. El tiempo medio transcurrido entre la pérdida del injerto y el nuevo trasplante fue de 56,5 meses (rango entre 3-106 m).

El protocolo de tratamiento inmunosupresor fue diferente según se tratara de pacientes de alto riesgo inmunológico o no, incluyendo en el primer caso a aquellos pacientes hipersensibilizados (anticuerpos anti HLA > 50%) o con pérdida del injerto renal previo durante el primer año del trasplante por causas inmunológicas. El primer grupo, 7 pacientes (6 varones y 1 mujer de edad media de 41,5 años) estaba constituido por 5 pacientes hipersensibilizados y 2 pacientes con pérdida del injerto durante el primer año del trasplante por causas inmunológicas. La pauta de tratamiento de inducción utilizada fue cuádruple secuencial: metilprednisolona, 3 bolus de 500 mg en tres días consecutivos hasta alcanzar tras una pauta descendente 0,5 mg/kg/día a los tres meses del trasplante; azatioprina, 1,5 mg/kg/día; OKT3, 5 mg i.v. durante 7-10 días y ciclosporina A 3 mg/kg/día introducida antes de finalizar el tratamiento con OKT3 (5.º día postrasplante) intentando alcanzar niveles entre 200-250 ng/l al finalizar el tratamiento con OKT3. El resto de los pacientes no incluidos en este grupo, 9 pacientes (6 varones y 3 mujeres con una edad media de 39,6 años), recibieron inmunosupresión cuádruple secuencial con: metilprednisolona 0,5 mg/kg/día; azatioprina 1,5 mg/kg/día; suero antilinfocitario (SAL) 10 mg/kg/día durante 10 días y ciclosporina A 3 mg/kg/día introducida antes de finalizar el tratamiento con SAL (5.º día postrasplante) y ajustando dosis según niveles en sangre entre 200 y 250 ng/l igual que para el caso anterior, antes de finalizar el tratamiento.

El tratamiento para el rechazo agudo (R.A.) se realizó inicialmente con tres bolus de metilprednisolona de 200 mg. Dos pacientes presentaron reinci-

dencia del RA. Uno de ellos perteneciente al grupo de SAL que fue tratado con 3 bolus de 500 mg de metilprednisolona, y otro perteneciente al grupo de pacientes tratados con OKT3 el cual recibió tratamiento con tres bolus de 500 mg de metilprednisolona al que se le añadió SAL a dosis de 10 mg/kg/día durante diez días. Posteriormente, en todos los casos se realizó una pauta de descenso rápido de la dosis de corticoides.

Siguiendo nuestra pauta habitual en todos nuestros pacientes trasplantados, ambos grupos recibieron tratamiento profiláctico antivírico con aciclovir ajustado a la función renal y durante los tres primeros meses postrasplante renal.

Para el análisis estadístico se utilizó: T de Student, Chi-cuadrado y función de supervivencia según Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: 5 pacientes presentaron rechazo agudo (RA) (31,25%), con un total de 7 episodios (3 episodios de RA en pacientes tratados con OKT3 y 4 episodios en pacientes tratados con SAL). Once pacientes (68,75%) no presentaron rechazo agudo siendo 5 los pacientes que pertenecían al grupo de alto riesgo y 6 al resto. En cuanto a la presencia de necrosis tubular aguda (NTA) la presentaron un total de 9 pacientes de los cuales 5 habían sido tratados con OKT3 (55,5%) (tabla I). En ninguna de las dos situaciones hubo diferencias significativas para los dos grupos.

Tabla I. Incidencia de NTA y episodios de RA en pacientes retrasplantados según la pauta de tratamiento. Complicaciones infecciosas.

	Total pac.	NTA	RA	Infec. CMV
OKT3	7	5	3 (2 pac.)	1
SAL	9	4	4 (3 pac.)	2

En cuanto a la supervivencia del paciente y del injerto, en este período, se han perdido un total de 3 injertos y se ha producido un exitus, este último por infección secundaria a citomegalovirus (CMV). De los otros 3 injertos, 2 se perdieron por rechazo agudo, sólo uno de ellos había sido tratado con OKT3, y el tercero por recidiva de la enfermedad de base (esclerohialinosis focal y segmentaria) (tabla II). En todos los casos el injerto se perdió durante el primer año del trasplante. La función de supervivencia global para el injerto en el primer año del trasplante fue del 75% y para el paciente del 93,5%. Si tenemos en

Tabla II. Causa de pérdida del injerto en pacientes retrasplantados.

	OKT3	SAL
Rechazo agudo	1	1
Recidiva de la enf. de base	0	1
Rechazo crónico	0	0
Exitus	0	1

cuenta a los dos grupos por separado, en el caso de los pacientes tratados con OKT3 la supervivencia actuarial para el injerto fue del 85,71% al primer año y la del paciente del 100%. En cuanto al resto de pacientes tratados con SAL la supervivencia actuarial fue del 77,78% y del 88,89% también al primer año respectivamente, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas (tabla III).

Tabla III. Supervivencia actuarial para el paciente y el injerto al año.

	Paciente	Injerto
Global	93,5%	75%
OKT3	100%	85,71%
SAL	88,9%	77,78%

En el seguimiento de los pacientes se valoró la creatinina y la proteinuria siendo los resultados los siguientes, para la globalidad de pacientes (tabla IV); a los 3 meses la creatinina media en 13 pacientes fue 134,1 µmol/l y la proteinuria 0,9 g/24 h, a los 12 meses la creatinina media en 12 pacientes fue de 136,9 y la proteinuria 0,9 g/24 h. Con un seguimiento de 24 meses tenemos 5 pacientes cuya creatinina media es de 155 µmol/l y la proteinuria es de 0,5 µmol/l. Con 48 meses de seguimiento quedan 3 pacientes con una creatinina media de 163 µmol/l y una proteinuria de 0,4 g/24 h. Estos 3 pacientes han cumplido ya 60 meses de seguimiento y su creatinina media es en la actualidad 183 µmol/l y la proteinuria 0,63 g/24 h. Si nuevamente diferenciamos entre los dos grupos de pacientes, y teniendo en cuenta el máximo tiempo de seguimiento para

Tabla IV. Evolución de la creatinina y proteinuria media según el período de seguimiento.

	3 m.	12 m.	18 m.	24 m.	36 m.	48 m.	60 m.
Creat. (µmol/l)	134,1	154,6	144,4	155,2	160	163	183
Prot (g/24 h)	1,3	0,9	0,65	0,52	0,39	0,4	0,63
N.º pacientes	13	12	5	5	5	3	3

ambos grupos, los resultados de la creatinina y de la proteinuria al año fueron respectivamente: para el grupo de pacientes tratados con OKT3 131.5 $\mu\text{mol}/(\text{DS}37.7)$ y 0,35 g/24 h, y para el resto 139,5 $\mu\text{mol}/(\text{DS} 47.5)$ y 0,61 g/24 h. respectivamente. Estos resultados no tienen entre ellos diferencias estadísticamente significativas.

Sólo una paciente del grupo tratado con SAL se ha diagnosticado de rechazo crónico por biopsia renal a los 12 meses del trasplante.

En cuanto a otras complicaciones, 3 pacientes presentaron infección por CMV en dos de los cuales hubo respuesta al tratamiento con ganciclovir siendo el tercero exitoso a pesar del mismo. Hay que decir que a pesar de que los pacientes de alto riesgo recibieron una inmunosupresión con OKT3 no presentaron una mayor incidencia de infecciones oportunistas.

DISCUSION

La supervivencia del injerto en pacientes trasplantados de riñón va aumentando considerablemente, pero aún se pierden muchos riñones por diferentes causas. Por otra parte la supervivencia del paciente en espera de ser retrasplantado también ha aumentado¹ y por tanto la posibilidad de tener pacientes candidatos a un segundo o a un tercer trasplante de riñón también aumenta. Tendrán que evaluarse entonces otros factores antes de realizar un retrasplante renal. Así, será importante conocer respecto a los injertos previos, la causa de la pérdida de su funcionalismo y el tiempo de evolución, la presencia de anticuerpos antiHLA además de no repetir antígenos entre los dos injertos. A la presencia de anticuerpos anti HLA se le ha dado mucha importancia por parte de algunos autores como factor de riesgo para la pérdida del injerto renal: a mayor porcentaje de anticuerpos antiHLA mayor posibilidad de pérdida del injerto^{4,10}. También se destaca como factor de riesgo importante el origen inmunológico de la pérdida del primer injerto^{1,2}. Nosotros también hemos valorado la duración del trasplante previo que según algunos autores tienen influencia en el resultado del trasplante³ con peores resultados en aquellos en los que el injerto se perdió antes de los 6 meses del trasplante. Para estos pacientes, que son los incluidos en el grupo de alto riesgo inmunológico, hemos diseñado una pauta de tratamiento inmunosupresora más potente que permitiendo reducir el riesgo de rechazo aumentase la supervivencia del injerto sin aumentar las complicaciones secundarias para el paciente. Para ello hemos utilizado el tratamiento con anticuerpos monoclonales

(OKT3) y corticoides a altas dosis como tratamiento de inducción, por lo que a pesar de tratarse de pacientes de alto riesgo inmunológico, la incidencia de rechazo no ha sido superior a la del resto de los pacientes. A destacar, también, que todos los episodios de rechazo se produjeron durante el ingreso tras el trasplante renal y durante la primera semana después de la suspensión del tratamiento con OKT3 o SAL sin que ninguno de ellos haya presentado crisis posteriores de RA. De los pacientes con reincidencia del RA uno pertenecía al grupo de SAL y el otro al grupo de tratamiento con OKT3 siendo éste último uno de los pacientes que recibía su tercer trasplante renal y presentaba una cifra de anticuerpos HLA del 100% previo al trasplante. A pesar de todo la respuesta al tratamiento realizado fue satisfactoria en ambos casos.

Algunos autores consideran que el período de mayor riesgo de pérdida del injerto renal en los pacientes retrasplantados se encuentra entre el segundo y el tercer mes post-trasplante renal versus el cuarto y quinto mes en los receptores de un primer riñón^{5,9}. En nuestro caso los dos injertos que se perdieron por rechazo lo hicieron al iniciar el segundo mes del trasplante por rechazo vascular. La recidiva de la enfermedad de base se produjo en el mismo paciente que la había padecido en el primer injerto por esclerohialinosis (tercera causa más frecuente de recidiva de la enfermedad de base, 30%, según la literatura), no teniendo experiencia en el tratamiento con inmuoabsorción con este grupo de pacientes¹⁰. El cuarto riñón se perdió por exitus del paciente. Con todo esto hemos conseguido una supervivencia actuarial para el injerto al año del trasplante del 70%.

El resultado, a pesar de contar con una muestra de pocos pacientes y en un período corto de seguimiento para la mayoría de pacientes (1 año), puede considerarse favorable. Sobre todo destacamos el grupo de pacientes de riesgo inmunológico elevado con los que se consigue una supervivencia actuarial del injerto del 85,7% sin que hubiesen aparecido complicaciones importantes sobre todo en lo que se refiere a las infecciosas ya que solo un paciente de los tratados con OKT3 presentó infección por CMV. Evidentemente este es un hecho importante puesto que si bien los pacientes de alto riesgo inmunológico precisan de una inmunosupresión más potente, el objetivo más importante sería el de evitar que esta lo fuera tanto que aumentara la morbi-mortalidad del paciente debido a las complicaciones secundarias.

Muchos autores creen que en el retrasplante renal, la combinación de un tratamiento potente con OKT3 y una baja presencia de anticuerpos anti-HLA pre-

via al trasplante, mejora la supervivencia del injerto a largo plazo⁴, mientras que otros dan menos importancia al tratamiento utilizado y atribuyen el éxito al bajo índice de anticuerpos anti-HLA^{5,11,12}. Nosotros pensamos que hay que tener en cuenta la presencia de anticuerpos anti-HLA así como la compatibilidad donante receptor y también el tratamiento utilizado. Con nuestro protocolo de tratamiento se consiguen unos buenos resultados tanto en los pacientes de bajo como de alto riesgo inmunológico.

Para finalizar, de los injertos perdidos, 4 en total, sólo uno pertenecía al grupo de pacientes tratados con OKT3 no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes en cuanto a este dato.

En cuanto a las complicaciones, sobre todo las infecciosas, tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Por último destacar que durante este período de seguimiento se ha diagnosticado por el momento un paciente con rechazo crónico que en la actualidad mantiene una función renal normal siendo la proteinuria < 3 gr/24 h a los 42 meses del trasplante renal. Este paciente pertenece al grupo de pacientes tratados con SAL siendo el mismo que presentó reincidencia de RA.

CONCLUSIONES

A pesar de no poder ser estrictos en nuestras conclusiones por el tiempo corto seguimiento y del bajo número de pacientes, nuestros resultados pueden considerarse satisfactorios dado que se encuentran dentro del rango obtenido por otras series descritas (supervivencia actuarial del injerto al año del trasplante entre el 69-85%)^{1,5,11-17}. Destacamos el grupo denominado de alto riesgo que consigue, por sí solo, una supervivencia también en el rango elevado del resto de series sin que, como hemos visto, se aumenten el número de complicaciones secundarias.

Nosotros recomendamos utilizar una pauta de tratamiento de inducción más potente como la descrita en todos aquellos pacientes en los que exista un riesgo inmunológico elevado.

BIBLIOGRAFIA

1. Correas MA, Gómez JA, Portillo Martín JL, Gutiérrez Baños JM, Monge Mirallas A, Roca Edreira: Retrasplante renal. Estudio de 91 casos. *Acta Urol Esp* 17 (7): 430-433, 1993.
2. Ogura K, Cecka JM: Cadaver retransplants. *Clin Transpl* 471-483, 1990.
3. Gifford R, Sutherland D, Fryd D, Simmons R, Najaran J: Duration of second allograft outcome. *Surgery* 88: 611-618, 1980.
4. D'Alessandro AM, Lorentzen DF, Pirsch JD: Cadaveric renal transplantation in the cyclosporine and OKT3 eras. *UCLA Tissue Typing Laboratory* 239, 1990.
5. Robert S, Gaston Terrie W, Sharon L: Renal retransplantation: the role of race, quadruple immunosuppression, and the flow cytometry cross-match. *Transplantation* 57: 47-54, 1994.
6. López Coatea MA, Franco Miranda E, Riera Canals L, Armora Mani J, Bordalba Gómez JR, Pérez Céspedes M, Caballero Gine JM, Serrallach Mila N: preservación renal. *Acta Urol Esp* 15: 406-410, 1991.
7. Vila J, Capdevila M, Cantarell C, Segarra A, Piera LL: Trasplante renal con injertos procedentes de donantes con edad superior a 50 años. Resultados a los dos años. XXI Reunión de la Sociedad Española de Nefrología.
8. Imagawa DK, Cecka JM: Renal regrafts. *Clin Transpl* 387-398, 1988.
9. Gastón RS, Hudson SL, Deierhoi MH y cols.: Improved survival of primary cadaveric renal allografts in blacks with quadruple immunosuppression. *Transplantation* 53: 103, 1991.
10. Douglas Briggs J, Junor Brian JR: Oxford textbook of clinical nephrology. Editores. Cameron S, Davison A, Grünfeld Jean-Pierre, Kerr D, Ritz E. 1570-1594. Oxford 1992.
11. Gutiérrez R, Romero JA, Ricart JM, Barranco M, Oppenheimer P, Alvarez R, Talbot R, Carretero P: La retransplantation rénale (FT): facteurs pronostiques dans une série de 84 cas. *Journal d'Urologie* 98, n.º 2, pp. 84-88, 1992.
12. Fasola C, Fryd D, Fischel R, Ascher N, Payne WW, Anjarian J: Adult kidney retransplantation: evolution of treatment and results over 25 years at de University of Minnesota. *Transpl Proc* 21: 2165-67, 1989.
13. Gaber AA, Thistlethwaite JR, Haag BW, Stuart J, Mayes J, Feller S, Stuart F: Potent immunosuppression overcomes retransplantation, presensitization, and historical positive cross-match as transplant risk factors. *Transpl Proc* 19: 1915-6, 1987.
14. Hiesse C, Neyrat N, Busson M, Bensadoun H, Lantz O, Bellmy J, Benoit G, Charpentier B, Friesd: High rate success in kidney cadaveric retransplantation with optimal match and potent immunosuppression. *Transpl Proc* 22: 1090-10, 1990.
15. Imagawa DK, Cecka JM: Renal regrafts. *Clin Transpl* 41: 387-98, 1988.
16. Matas A, Tellis V, Quinn T, Glicklinch D, Soberman R, Veith F: Successful transplantation of highly sensitized patients without regard to HLA matching. *Transplant* 45: 338-42, 1988.
17. Ogura K, Cecka JM: Cadaver retransplants. *Clin Transpl* 5: 471-83, 1990.