

# **EFFECTO DE LA PLASMAFERESIS EN EL TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO RESISTENTE AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

*L. Herrera, I. Soto, M. J. Sequí, A. Fernández*

Servicio de Nefrología. Hospital Provincial de Madrid

## **INTRODUCCION**

La plasmafiltración, plasmaseparación o plasmaféresis es un procedimiento por el cual podemos separar las proteínas plasmáticas de los elementos celulares y devolver éstos al torrente sanguíneo, junto con una fracción de plasma o albúmina purificada.

A partir de 1963 se ha comenzado a utilizar la plasmaféresis con fines terapéuticos en determinadas enfermedades de etiología incierta, con la finalidad de depurar la sangre de determinadas proteínas que pudieran ser responsables de la lesión patológica. Así se ha utilizado en la macroglobulinemia de Waldstrom (1), y en enfermedades mediadas por complejos (LES, algunas glomerulonefritis rápidamente progresivas) o por anticuerpos fundamentalmente en el síndrome de Goodpasture en el que la lesión renal está producida por anticuerpos antimembrana basal glomerular (2).

El objetivo primario buscado con esta terapéutica ha sido la extracción del plasma de anticuerpos o complejos inmunes que producirán la lesión patológica a través de una activación inflamatoria a nivel tisular. Sin embargo se han descrito otros mecanismos de actuación como la deplección plasmática de algunos mediadores de la inflamación como fracciones del complemento o fibrinógeno (3).

La plasmaféresis ha sido recientemente introducida en el tratamiento del rechazo agudo del trasplante renal resistente al tratamiento convencional con esteroides. Sin embargo no se ha demostrado un efecto beneficioso en estudios controlados. Fassbinder, en el último Congreso de la EDTA (Madrid 1982), ha presentado su experiencia en el tratamiento del rechazo agudo vascular, resistente al tratamiento, una buena respuesta en un importante porcentaje de casos.

Nosotros presentamos nuestra experiencia en el tratamiento con plasmaféresis en 6 enfermos trasplantados con rechazo agudo en los cuales se pudo evidenciar un importante compromiso vascular en la angiogramografía.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se estudian seis pacientes trasplantados con edades comprendidas entre 20 y 58 años ( $x = 36,5$  años), 5 varones, y una hembra.

La angiología de la insuficiencia renal previa de estos pacientes fue:

- 2 casos Glomerulonefritis membrano-proliferativa (GNMP).
- 1 caso Nefropatía diabética.
- 1 caso Nefropatía intersticial congénita.
- 1 caso Pielonefritis crónica.
- 1 caso no filiada.

El tiempo previo de estancia en HO osciló entre 5 y 72 meses ( $x = 27,3$  meses).

En todos los casos fueron implantados injertos de cadáver que compartían entre 1 y 3 identidades antigénicas HLA.

Los tiempos de isquemia caliente fueron de 1 a 7 minutos ( $x = 4$  min.); los tiempos de isquemia fría fueron de 22 a 32 horas ( $x = 28$  horas).

En los 6 casos se realizó tratamiento con plasmaféresis en el seno del rechazo agudo y se ha valorado:

- 1). Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de la crisis de rechazo.
- 2). Estudio isotópico con Tc<sup>99</sup>.
- 3). Evolución, basándose en las cifras de creatinina plasmática y diuresis de 24 horas.
- 4). Síntomas clínicos.
- 5). Medidas terapéuticas: tratamiento inmunosupresor con Metilprednisolona en dosis de 3 gr durante 3 días consecutivos y una dosis de recuerdo de 1 gr al quinto día.
  - Radioterapia: 3 sesiones en días alternos de 150 Rads.
  - Sesiones de HD.
  - Plasmaféresis: 6 sesiones de una hora de duración con extracción de 2.000 ml de plasma por sesión.

La técnica utilizada fue:

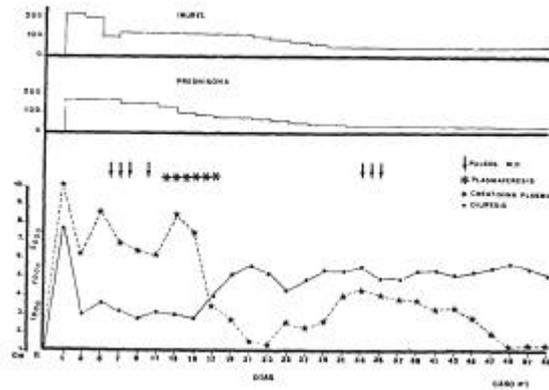
- A) Filtro capilar de diacetato de celulosa de 0,66 m<sup>2</sup> de superficie efectiva, siendo el tamaño del poro de 0,2 micras.
- B) Dos bombas tipo Roller, una para extracción y retorno de sangre y otra para la infusión del líquido de reposición.

La ultrafiltración del plasma se efectuó por caída libre.
- C) Como líquido de reposición utilizamos una solución de albúmina en suero salino al 4 %, conectado a la cámara atrapaburbujas venosa.
- D) La heparinización se efectuó al comienzo de la sesión con heparina sódica en dosis de 1 mg/Kg de peso.
- E) Como acceso vascular fue utilizada la fístula arterio-venosa (FAV) del propio paciente.
- F) El flujo sanguíneo fue inicialmente de 100-150 ml/min. para evitar la hemólisis, llegando a lo largo de la sesión a ser de 200 ml/min. sin sobrepasar esta cifra en ningún momento.
- G) Control de constantes vitales (TA, pulso, temperatura, etc.) cada 5 minutos. Lectura de la cantidad ultrafiltrada para programar la infusión; así como control de la presión venosa y arterial del sistema extracorpórea.
- H) Recuento de leucocitos, plaquetas y estudio de la coagulación diario previa a cada sesión.

## RESULTADOS

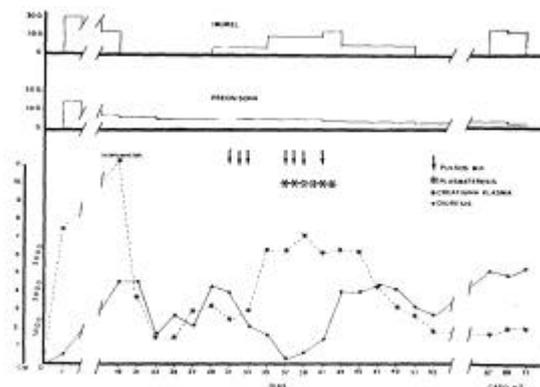
**Caso n° 1.** -Paciente de 24, años, varón, 15 meses en programa de Hemodiálisis por Nefropatía intersticial congénita. Recibe un trasplante renal de cadáver con el que comparte un antígeno en el locus B. En el momento del trasplante presenta una buena diuresis inicial, llegando en el primer día a 3.700 cc, con descenso de las cifras de creatinina en los 3 primeros días hasta 6,2 mg %. Al cuarto día se detectó un empeoramiento de la función renal con disminución de la diuresis a 1.500 cc., e incremento de la creatinina en plasma (Crp) a 8,6 mg %, así como hipertensión arterial, fiebre, dolor e inflamación a nivel del injerto, objetivándose mediante renograma isotópico con Tc 99, disminución de la perfusión vascular, interpretándose el cuadro como rechazo agudo. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona intravenosa (4 gr) y hemodiálisis.

Ante la falta de respuesta al tratamiento se practicó plasmaféresis según pauta anteriormente descrita, objetivándose posteriormente un progresivo descenso de la Crp a 1,6 mg % y aumento de la diuresis a 2.500 cc. Nuevamente asciende la Crp a 4,4 mg % con descenso de la diuresis, persistiendo aumento del riñón: por este motivo se trató nuevamente con 3 gr de metilprednisolona y radioterapia local, con lo que la función renal se estabilizó presentando en el momento del alta Crp de 1,2 mg %, Ccr de 78 ml/min. y una diuresis de 2.100 cc.



GRAFICA 17

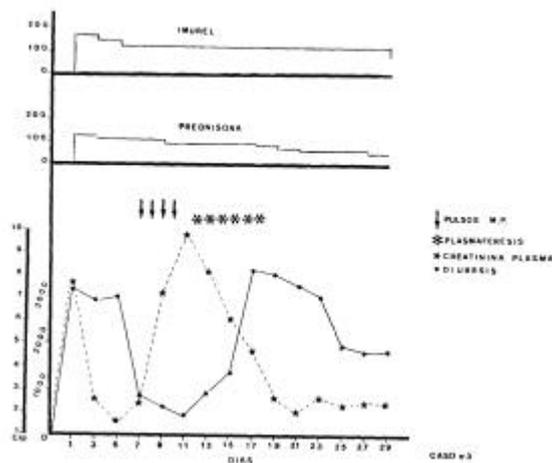
**Caso n° 2.** Paciente de 33 años de edad, varón, 6 años en programa de Hemodiálisis periódica, por Glomerulonefritis membranosa. Recibe un trasplante de cadáver con el que comparte 3 antígenos, 2 en locus B y un DR. En el momento del trasplante el riñón no produjo diuresis, manteniéndose prácticamente en anuria necesiéndose 8 sesiones de HD hasta aproximadamente el día 15 después de la intervención. Se realizó un renograma que fue interpretado como necrosis tubular. El día 19 del trasplante se observa aumento del tamaño abdominal, evidenciándose por medio de ultrasonografía importante colección líquida perirrenal, por lo que se realiza intervención quirúrgica, presentando el riñón aspecto normal y el uréter una dehiscencia por lo que se realiza resección ureteral y anastomosis termino-lateral del uréter a pelvis del riñón propio, obteniéndose inmediatamente buena diuresis, alrededor de 2.500 cc y un descenso de la Crp de 3,7 mg %, bajando progresivamente hasta 1,5 mg %. Diez días después de la intervención aumenta la Crp a 3,2 mg %, presentando el paciente fiebre e hipertensión, se realiza nuevo renograma, observándose disminución de la perfusión vascular, por lo que se trata con 3 gr de metil-prednisolona y, ante la falta de respuesta, se realiza plasmaféresis según protocolo, junto con un nuevo choque de metil-prednisolona. A partir del quinto día de la plasmaféresis comienza a descender la cifra de Crp a 4,4 mg % y aumenta la diuresis a 1.400 cc, presentando a los 70 días del trasplante y coincidiendo con el alta, cifras de Crp de 1,7 mg %, diuresis de 2.700 cc y Ccr de 60 ml/min.



GRAFICA 18

**Caso n° 3.** -Paciente de 20 años de edad, varón, 2 años en Hemodiálisis por insuficiencia renal de etiología no filiada. Recibe trasplante renal de cadáver con el que comparte 2

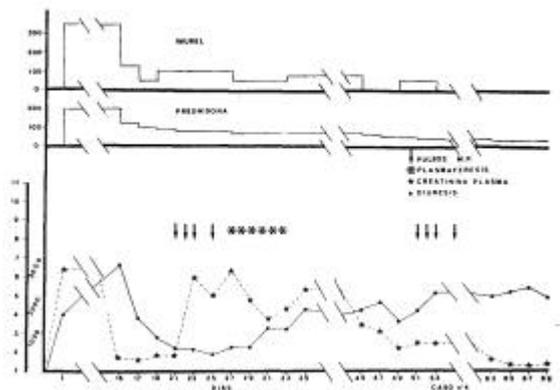
antígenos, 1 en locus B y 1 DR. Durante los 4 primeros días la función renal fue mejorando paulatinamente alcanzando cifras de Crp de 1,2 mg %, con una diuresis de 3.000 cc. Se realizó renograma isotópico en el que se pudo observar buena perfusión vascular. Al sexto día comienza a disminuir la diuresis, con deterioro de la función renal, presentando fiebre elevada, hipertensión arterial y dolor a nivel del injerto. Se administran 4 gr de metil-prednisolona intravenosa sin que aparezca una mejoría de la función renal. Asimismo, se dan 3 sesiones de radioterapia. Se realiza un nuevo renograma a los 10 días, objetivándose importante disminución de la perfusión vascular, por lo que se comienza a tratar con plasmaféresis; en relación con ella, se inicia mejoría de la diuresis y de la función, renal desapareciendo la fiebre. las cifras de Crp fueron descendiendo paulatinamente, asociada a progresivo aumento de la diuresis, siendo dado de alta a los 29 días con cifras de Crp de 1 mg % Ccr de 95 ml/min para una diuresis de 1 800 cc.



**GRAFICA 19**

**Caso n,\* 4.** -Enferma de 58 años de edad en tratamiento con HD durante 2 años, diagnosticada de pielonefritis crónica que recibe un trasplante de cadáver con el que comparte dos antígenos, 1 en locus A y otro en locus B. Los primeros días comienza a recuperar función renal con descenso paulatino de las cifras de Crp a 1,2 mg % y diuresis de 1.900 cc. Se le practicó renograma que fue normal. Sobre el día 20 del trasplante se eleva bruscamente la cifra de Crp a 2,7 mg %, coincidiendo con pico febril, por lo que se practicó un nuevo renograma, en el que se objetiva un importante empeoramiento de la perfusión, se Interpretó el cuadro como crisis de rechazo agudo, tratándose con 4 gr de metilprednisolona, sin que se viera mejoría en el renograma que se realiza posteriormente, por lo que se decide tratamiento con sesiones de plasmaféresis, asimismo precisó dos sesiones de HD. Las diuresis comenzaron a aumentar, recuperando función renal y estabilizándose las creatininas entre 1,5 y 1,9 mg %.

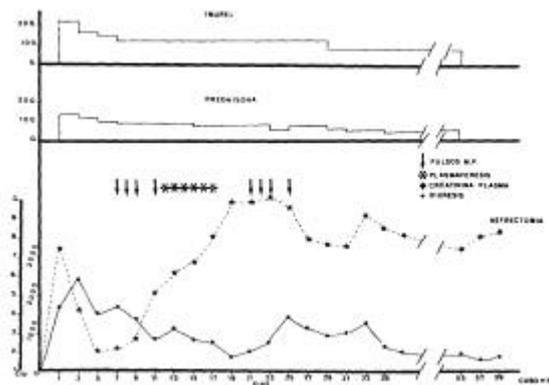
el día 45 del transplante aparece disminución de la función renal (Crp de 3,5 mg %) por lo que se da nuevo tratamiento con metil-precinisolona, bajando la Crp de 1,5, Ccr 65 ml/min. y diuresis de 1.800 cc en momento del alta.



**GRAFICA 20**

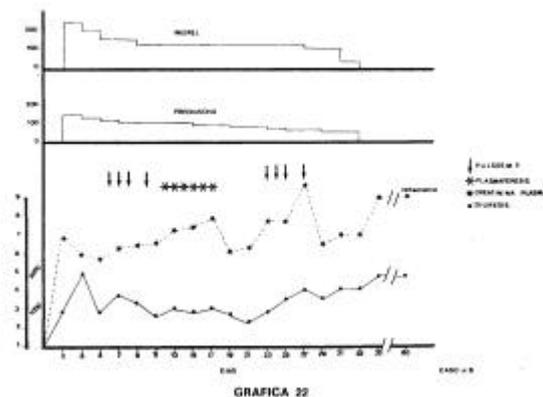
**Caso n° 5.** - Paciente de 54 años de edad, varón, en programa de HD durante 2 años, diagnosticado de Glomerulonefritis membranosa. Recibe trasplante renal de cadáver con el comparte 3 antígenos, 2 en locus B y 1 en el A. Inició diuresis inmediata con progresiva mejoría de la función renal. A los 5 días, Crp de 2 mg % y aparece febrícula, se realiza renograma que demuestra buena perfusión vascular. A los 7 días aparece febrícula, hipertensión arterial y elevación de las Crp a 5 mg %, así como molestias, dolor y aumento del tamaño en la zona del injerto, por lo que recibió tratamiento con metil-prednisolona 4 gr. A los 12 días persisten las diuresis escasas con importante aumento de tamaño y consistencia del injerto, iniciándose radioterapia local así como plasmaféresis. A los 18 días persiste la mala evolución de la función renal, realizándose biopsia renal que una importante necrosis tubular de origen isquémico. En el renograma realizado a los 20 días la perfusión vascular había vuelto a empeorar, por lo que se intenta un nuevo tratamiento con metil-prednisolona. La existencia de hipertensión arterial y edemas indicó añadir el tratamiento Furosemida, con buena respuesta diurética, pero sin mejoría de la función renal, consiguiéndose control de la hipertensión y resolución de los edemas.

A los 50 días declina la diuresis, se realiza nuevo renograma que demuestra pobre perfusión vascular y pésima función renal. Se considera la inviabilidad del injerto y a los dos meses del trasplante se realiza nefrectomía. El informe de la nefrectomía es de rechazo agudo de predominio vascular con importantes áreas de necrosis con infartos hemorrágicos.



**GRAFICA 21**

**Caso n° 6.** Paciente de 33 años de edad, varón en programa de CAPD durante 5 meses, diagnosticado de Nefropatía diabética, recibe trasplante renal de cadáver, con el que comparte 2 antígenos. Tras la intervención aparece diuresis inmediata de 1.900 cc. Evoluciona bien con discreta mejoría de la función renal (Crp 5,8 mg %). A los 5 días aparece dolor a nivel del injerto, disminución de la diuresis a 900 cc y empeoramiento de la función renal, con renograma que demuestra importante déficit de la perfusión vascular. El sexto día después del trasplante recibe tratamiento con 4 gr de metil-prednisolona y ante la falta de respuesta se hace plasmaféresis según pauta, comenzando con HD periódicas. A los 23 días del trasplante se da un nuevo tratamiento de metil-prednisolona, así como sesiones de radioterapia local, sin mejoría de la función renal, diuresis 1.500 cc, Crp 7 mg %, por lo que se le practicó biopsia renal objetivándose importantes signos de rechazo vascular irreversible, suspendiéndose por tanto el tratamiento inmunosupresor y comenzando de nuevo programa de CAPD. Se realiza nefrectomía a los 2 meses, siendo el resultado de anatomía patológica de rechazo agudo de predominio vascular.



**GRÁFICA 22**

## DISCUSION

Todos nuestros pacientes presentaban rechazo agudo severo, resistente al tratamiento convencional con metil-prednisolona intravenosa, aun cuando es difícil valorar la reversibilidad del rechazo agudo, ni siquiera en base a criterios histológicos, la opinión unánime en la literatura es de que la presencia de afectación vascular en el rechazo agudo suele conllevar a la pérdida del injerto, en un porcentaje elevado de casos, ya que el rechazo agudo vascular, o de predominio vascular, no suele responder al tratamiento convencional con metil-prednisolona intravenosa.

Desgraciadamente este estudio no cuenta con criterios histológicos para definir morfológicamente el tipo y la severidad de estos casos de rechazo agudo, ya que sacrificamos la definición histológica en aras de una mayor precocidad terapéutica. Sin embargo, otros autores, como Fassbinder y Mac Geown, ambos han publicado buenos resultados, aunque en estudios no controlados, en la respuesta del rechazo agudo vascular, confirmando histológicamente al tratamiento con plasmaféresis. Por otra parte, la mala evolución de este tipo de rechazo agudo, hace muy meritorio cualquier intento terapéutico, tratando de revertir la evolución de las lesiones vasculares del rechazo. Todos nuestros pacientes, presentaron un rechazo agudo en el que se pudo objetivar un deterioro manifiesto de la perfusión vascular en estudios seriados angiogrammográficos mediante DTPATe 99, lo que unido a la falta de respuesta al tratamiento esteroideo, nos hizo intentar un tratamiento con plasmaféresis, con lo cual se consiguió la reversibilidad de 4 de los 6 casos en los que se empleó. El estudio de las

piezas de nefrectomía de los dos casos en que no existió respuesta demostró la presencia de lesiones vasculares evolucionada responsables de la pérdida del injerto.

De nuestros resultados no se puede concluir que la plasmaféresis sea una terapéutica eficaz en el rechazo agudo resistente al tratamiento convencional, debido a la falta de controles y a la ausencia de criterios histológicos. Sin embargo la buena respuesta de 4 de nuestros casos puede suponer una esperanza de una nueva terapéutica a añadir al arsenal terapéutico en las crisis de rechazo agudo.

Los nuevos plasma separadores desechables suponen una sencilla metodología al alcance de cualquier unidad de trasplante, y en nuestra experiencia no hemos encontrado complicaciones relacionados con este tratamiento. Sin embargo, su alto costo y la falta de estudios controlados, obligan antes de recomendar su uso rutinario a una confirmación de sus resultados a través de estudios posteriores de gran rigor científico.

## **CONCLUSIONES**

- A) Todos los pacientes a los que se aplicó plasmaféresis presentaron rechazo agudo, en el que se pudo evidenciar importante compromiso vascular mediante estudio isotópico con DTPA-TC 99. Presentándose en todos los síntomas específicos del rechazo (HTA, fiebre y dolor a nivel del injerto).
- B) los casos fueron tratados con un primer tratamiento con pulsos intravenosa de metil-prednisolona.
- C) Ante la falta de respuesta a la metil-prednisolona intravenosa se aplicaron en todos los casos 6 sesiones de plasmaféresis, con reposición de albúmina humana y salino al 4 %.
- D) De los 6 casos, 5 necesitaron un nuevo tratamiento con metil-prednisolona intravenosa tras la plasmaféresis.
- E) De los 6 casos a los que se aplicó este tratamiento, cuatro continúan con injerto renal funcionante y 2 perdieron el injerto, comenzando de nuevo en HD periódica.
- F) No se han observado complicaciones, relacionadas con el tratamiento con plasmaféresis.
- G) Antes de recomendar el uso rutinario de la plasmaféresis, creemos que se necesitan estudios controlados de gran rigor científico.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Salomon, A.; Fahey, J. L.: Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. Ann. intern. Med., 58: 798-800, 1963.
2. Lockwood, C. M.; Pearson, T. A.; Rees, A. J.; Evans, D. J.; Peters, D. K.; Wilson, C. B.: Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Good pastures syndrome. Lancet 1: 711-715, 1976.
3. Fassbinder, V.: Estudio no controlado, efecto positivo de la plasmaféresis en el tratamiento del rechazo vascular agudo con biopsia. EDTA, 1982.