

**EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DE LA CREATININA SÉRICA COMO  
PREDICTORA DE RECHAZO AGUDO EN TRASPLANTE RENAL**

Pellizzari, Maximiliano<sup>1</sup>

Rodríguez Aranciva, María del Valle<sup>2</sup>

Izurieta, María Soledad<sup>3</sup>

Barrón, María Belén<sup>4</sup>

Novoa, Pablo Antonio<sup>5</sup>

Salgado, María Susana<sup>6</sup>

<sup>1, 2, 3, 6</sup>Laboratorio de Enfermedades Renales, Servicio de Nefrología del Sanatorio Allende

<sup>4</sup>Investigación Clínica Servicio de Nefrología. Sanatorio Allende.

<sup>5</sup>Servicio de Nefrología del Sanatorio Allende.

Correspondencia: Pellizzari, Maximiliano. Laboratorio de Enfermedades Renales. Sanatorio Allende. Obispo Oro 42 – 8º piso. Córdoba. Tel: 3534148730 – [pellizzari.maxi@gmail.com](mailto:pellizzari.maxi@gmail.com)

Aceptado para su publicación: 27/4/18

## **RESUMEN**

El trasplante renal constituye el principal tratamiento para pacientes que padecen enfermedad renal avanzada (estadio IV y V) y ha permitido alcanzar altas tasas de supervivencia.

El rechazo renal agudo se define como una pérdida aguda de la función renal asociada a cambios patológicos específicos en el órgano. Es clasificado en clínico, si se observa un incremento en la creatininemia, o subclínico, si la creatininemia no varía. El rechazo renal agudo subclínico es diagnosticado por biopsias de seguimiento y no por los hallazgos clínicos o analíticos.

La biopsia renal es una de las herramientas más importantes en la monitorización del injerto luego del trasplante renal.

El objetivo fue evaluar la sensibilidad de la variación de la creatininemia como factor predictivo de rechazo agudo en el trasplante renal.

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y analítico en donde se incluyeron 133 biopsias renales de 102 pacientes trasplantados en el Sanatorio Allende de Córdoba en el período Septiembre de 2015 a Octubre de 2016. Éstas fueron realizadas por seguimiento o indicación médica y fueron clasificadas por la presencia o ausencia de rechazo según criterios de Banff y comparadas con la variación de la creatininemia entre su valor estable post trasplante y el valor pre biopsia, fijando como valores de corte variaciones  $\geq 15\%$  y  $\geq 25\%$ .

De las 116 biopsias analizadas, sólo 17 mostraron rechazo agudo. De estas, en 9 de ellas, los pacientes presentaron una variación de creatininemia menor al 15% y, en las otras 8 biopsias, la variación fue mayor al 15%; de las cuales en 4 la variación fue mayor al 25%.

La sensibilidad de la variación de creatininemia es muy baja como predictor de rechazo agudo clínico o subclínico en pacientes con trasplante renal, siendo la biopsia de seguimiento la herramienta recomendada.

## **PALABRAS CLAVE**

Biopsia renal, trasplante renal, creatinina sérica, sensibilidad

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal constituye el principal tratamiento para los pacientes que padecen enfermedad renal crónica avanzada (estadio IV y V) y, gracias al desarrollo logrado, ha permitido alcanzar altas tasas de supervivencia para el paciente y para el órgano trasplantado. El ataque inmunológico contra el injerto es la respuesta normativa luego de un trasplante. En cada individuo dicha respuesta es variable y depende de las diferencias entre los antígenos del donante y los del receptor, y de la modulación que se logre con los inmunosupresores, entre otros factores (1).

Los avances en inmunosupresión y monitorización han logrado mejorar la morbilidad a medio y largo plazo. Sin embargo, durante el primer año de trasplante los receptores tienen altas probabilidades de sufrir un rechazo agudo (2).

Inmediatamente después del trasplante se evalúa la función renal, controlando la creatinina sérica, el clearance de creatinina, la proteinuria, el sedimento urinario y realizando una biopsia renal de aspirado con aguja fina (3, 4).

La creatinina se genera de forma endógena a partir de la creatina y el creatinfosfato como resultado de los procesos metabólicos musculares, desde donde llega a la sangre. Como la creatinina se elimina casi exclusivamente a través de los riñones, es útil para determinar la tasa de filtrado glomerular (TFG) y es por tanto una parte esencial para el diagnóstico de las enfermedades renales y para el seguimiento en pacientes trasplantados. Al evaluar la creatinina y la TFG se debe tener en cuenta la edad, el sexo, la masa muscular, el estado de nutrición del paciente y su función renal (5).

Los principales eventos implicados en la patología del riñón trasplantado fueron revisados en el año 2007 por Colvin y cols. y pueden clasificarse en: a) rechazo agudo y crónico activo mediados por anticuerpos; b) aparición de la nefropatía crónica del injerto; c) revalorización de algunos patrones lesionales anteriormente poco considerados en el rechazo del órgano como la capilaritis, la glomerulitis y los depósitos de C4d; d) emergencia de nuevas y mayores complicaciones infecciosas como el virus poliovirus BK, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr entre otros; e) la persistente nefrotoxicidad de los inhibidores del sistema *target* de Rapamicina, y f) la mayor incidencia en la práctica diaria de las biopsias en los órganos donantes previo al implante y las de seguimiento (6).

El rechazo renal agudo se define como una pérdida aguda de la función renal asociada a cambios patológicos específicos en el órgano, provocados por la respuesta inmunológica del receptor. Su incidencia varía según el esquema de inmunosupresión utilizado y la compatibilidad inmunológica existente entre el donante y el receptor (7).

El rechazo renal agudo se clasifica en clínico, si se observa un incremento en la creatininemia, y subclínico, si la creatininemia no varía. El rechazo agudo subclínico es diagnosticado por biopsias de seguimiento, que se realizan en fechas establecidas, y no por los hallazgos clínicos o analíticos. Ambas formas de rechazo pueden ser humorales o celulares (2).

La biopsia renal es una herramienta importante en la monitorización del injerto luego del trasplante renal, ya que permite diagnosticar y establecer un tratamiento y un pronóstico ante eventos de pérdida de función del riñón trasplantado (8). Gracias al uso de biopsias de seguimiento se sabe que la presencia de infiltrados intersticiales y tubulitis en injertos estables, rechazo subclínico, son frecuentes durante los primeros meses luego del trasplante para después disminuir paulatinamente (9).

El objetivo de este trabajo fue evaluar la sensibilidad de la variación de la creatininemia como factor predictivo de rechazo agudo en el trasplante renal, comparada con los hallazgos en las biopsias respectivas, pudiendo ser éstas de seguimiento o por indicación médica dada por la elevación de los productos nitrogenados séricos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y analítico en donde se incluyeron 133 biopsias renales de 102 pacientes trasplantados en el Sanatorio Allende de Córdoba, 55 masculinos y 47 femeninos, con rangos de edad 9–77 años y 17–71 años, respectivamente.

Las biopsias incluídas fueron realizadas en el Servicio de Anatomía Patológica de la misma institución, entre Septiembre de 2015 y Octubre de 2016, ya sea por seguimiento, en fechas prefijadas (a los 2, 6, 12 y 24 meses post trasplante) o surgidas por indicación médica dada por la elevación de los productos nitrogenados séricos.

Las biopsias fueron clasificadas por la presencia o ausencia de rechazo agudo según criterios de Banff (ANEXO I) (11) y comparadas con la variación de la creatininemia entre su valor estable post trasplante y el valor pre biopsia, expresado en porcentaje de variación, fijando como valores de corte variaciones  $\geq 15\%$  y  $\geq 25\%$ . Dichos puntos de corte fueron elegidos en forma arbitraria, teniendo en cuenta que una variación menor al 15% está influenciada por la variabilidad biológica intra individual, la cual es del 6%, y al coeficiente de variación de la medición de la creatinina sérica.

La determinación de la creatinina se realizó por método cinético de Jaffé en el autoanalizador CM 250 de Wiener lab.

Las biopsias fueron realizadas por aspiración con aguja fina, guiada por ecografía. Se aplicaron técnicas de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica.

Criterio de exclusión: Pacientes con creatininemia estable mayor a 2 mg/dl, por considerarse nefropatía crónica del trasplante.

Este trabajo fue admitido por el Comité de ética del Sanatorio Allende de Córdoba. Dado que no se intervino sobre los pacientes ni se tomaron muestras adicionales, no fue necesario solicitar el consentimiento correspondiente.

Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa *MedCalc*.

## RESULTADOS

Según la clasificación de las biopsias de acuerdo a la presencia o ausencia de rechazo, se encontró que 17 de ellas mostraban algún tipo de rechazo, ya sea agudo o subclínico, mientras que las 116 restantes presentaban nefropatía crónica del trasplante o algún otro tipo de patología que no se correspondía con rechazo. De las biopsias con rechazo, en 9 de ellas, los pacientes tuvieron una variación de creatininemia menor al 15%, y en las otras 8 biopsias, la variación fue mayor al 15% de las cuales, en 4 la variación fue mayor al 25%. Dichos resultados se encuentran expresados en las tablas 1 y 2.

De las 9 biopsias con rechazo y en donde los pacientes tuvieron una variación de creatininemia menor al 15%, 7 de ellas presentaron una variación menor al 10%.

**TABLA 1: Sensibilidad de la variación de la creatininemia con punto de corte  $\geq 25\%$**

		Resultado de Biopsia	
		Rechazo	No Rechazo
% Variación de Creatininemia	$\geq 25\%$	4	6
	$< 25\%$	13	110

Sensibilidad 23.53% IC (6.96% - 49.90%), Especificidad 94.83% IC (89.08% - 98.07%), Valor predictivo positivo (VPP) 40.00% IC (12.40% - 73.63%), Valor predictivo negativo (VPN) 89.43% IC (82.60% - 94.25%)

**TABLA 2: Sensibilidad de la variación de la creatininemia con punto de corte  $\geq 15\%$**

		Resultado de Biopsia	
		Rechazo	No Rechazo
% Variación de Creatininemia	$\geq 15\%$	8	19
	$< 15\%$	9	97

Sensibilidad 47.06% IC (23.04% - 72.14%), Especificidad 83.62% IC (75.61% - 89.84%), Valor predictivo positivo (VPP) 29.63% IC (13.79% - 50.18%), Valor predictivo negativo (VPN) 91.51% IC (84.49% - 96.03%)

## DISCUSIÓN

El rechazo renal agudo es de difícil diagnóstico debido a la variabilidad de la creatininemia relacionada con la titulación de inmunosupresores utilizados y al estado de volemia del paciente (10). La variabilidad de la creatinina sérica depende también de la edad, el sexo, la raza, la masa muscular y el estado nutricional del paciente. La generación de creatinina está relacionada directamente con la masa muscular y en menor proporción con la ingesta proteica (11). Además, no existen criterios diagnósticos específicos para el diagnóstico de injuria renal aguda (IRA) en el trasplante renal, dado que la escala RIFLE (riesgo (*risk*), daño (*injury*), fallo (*failure*), pérdida prolongada de función renal (*loss*) y fallo final e irreversible de la función renal (*end*)), y la escala AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) no han sido validadas para trasplante. La escala RIFLE es un instrumento de clasificación que unifica los criterios clásicos de lesión renal aguda, facilitando la estratificación de los enfermos y a partir de ésta se derivó la escala AKIN, la cual es más específica y sensible para la evaluación del riesgo renal y el pronóstico (12). Si bien la creatinina sérica es poco sensible y específica como marcador de rechazo renal agudo (10), continúa siendo el analito de elección para el seguimiento de pacientes trasplantados, ya que pequeñas variaciones nos alertan sobre posibles alteraciones en la función renal.

Según lo presentado en las tablas, se puede observar que para un punto de corte  $\geq 25\%$ , la variación de la creatininemia posee una sensibilidad de 23.53% y para el punto de corte  $\geq 15\%$ , 47.06%. Los valores predictivos positivos de 40,00% y 29,63% para los puntos de corte  $\geq 25\%$  y  $\geq 15\%$  respectivamente son muy bajos, por lo cual no podemos asegurar que las variaciones de creatinina sérica por encima de ambos puntos se correspondan con un rechazo del injerto. La probabilidad de que no exista rechazo cuando la variación de creatininemia no supera ambos puntos de corte es mejor, pues los valores predictivos negativos fueron 89.43% y 91.81% para

los puntos de corte  $\geq 25\%$  y  $\geq 15\%$  respectivamente. En el 53% de las biopsias positivas para rechazo agudo, los pacientes correspondientes a dichas biopsias presentaron una variación de creatininemia menor al 15%, lo cual indicaría que estos pacientes se encontraban ante un rechazo subclínico. A su vez, de estas biopsias, el 78% mostró una variación de creatinina sérica menor al 10%, lo cual validaría la indicación médica de realizar la biopsia de seguimiento. No hemos encontrado estudios que evalúen la variación de la creatininemia como predictora de rechazo renal agudo, diagnosticado por biopsias, pero sí diferentes trabajos donde se valora la presencia de nefropatía crónica del trasplante (NCT). Daniel Serón y col. evaluaron el daño renal en biopsias (según criterios de Banff) realizadas a pacientes con función renal estable, entre 2 y 5 meses post trasplante, creatininemia menor a 200  $\mu\text{mol/L}$  (2.26 mg/dl), la variación de creatininemia menor al 15% en los quince días anteriores o posteriores a la biopsia y proteinuria menor a 1,0 gr/24 hs. Los resultados mostraron que alrededor de un 42% de presentaban cambios compatibles con NCT, que el rechazo agudo, previo a la biopsia de seguimiento, y la exposición a ciclosporina se asocian a la NCT, y que la NCT es un factor independiente de predicción de la supervivencia del injerto (13). Nuestro estudio, en concordancia con la bibliografía (4), demuestra que pacientes con función renal estable o con variaciones de creatininemia menores al 15%, pueden presentar un rechazo agudo subclínico y éste ser un factor más de NCT.

Están en estudio diferentes tipos de moléculas en orina como biomarcadores de rechazo agudo: CD3 ARNm, IP-10 ARNm, 18S ARNr, como también las quimioquinas CXCL9 y CXCL10. Si bien están aumentadas en el rechazo agudo, existen dudas sobre el rendimiento, eficacia, especificidad, costo - beneficio de estos marcadores (2, 14)

## **CONCLUSIÓN**

La sensibilidad de la variación de la creatininemia, en pacientes con trasplante renal, es muy baja, por lo cual no es útil como factor predictivo de rechazo agudo del injerto, siendo la biopsia de seguimiento la herramienta recomendada.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Perestalo Pérez L, Rivero Santana A, Pérez Ramos J, Torres A, Cuellar Pompa L, Almirall J, Serrano Aguilar P, Marcadores en orina para la predicción del rechazo del trasplante de riñón. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de evaluación del servicio Canario de salud; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- 2- Youssef A, Pizarro MS, Fernández B, Ramos AM, Ortiz A. Inflamación renal en el trasplante: ¿Existen biomarcadores? *Nefrología Sup. Ext* 2016;7: 14-21.
- 3- Cardoni RL, Prigoshin N, Tambutti ML, Ferraris JR. Citoquinas reguladoras de la respuesta al trasplante renal alogénico. *Medicina (Buenos Aires)* 2005, 65: 54-62.
- 4- Serón D, Grinyó JM. Seguimiento postrasplante: ¿monitorizar función renal y/o biopsias de protocolo? *Sociedad española de Nefrología* 2009; 29 (Sup. Ext. 2): 18-22.
- 5- Redacción Onmeda. Revisión médica: Pedrero MF. Valores Renales: Creatinina. En: [https://www.onmeda.es/exploracion\\_tratamiento/valores\\_rinones-creatinina-4446-3.html](https://www.onmeda.es/exploracion_tratamiento/valores_rinones-creatinina-4446-3.html); consultado el 16/04/2018.
- 6- García del Moral R. Unidad de Gestión Clínica Anatomía Patológica, Universidad de Granada, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. 13 de mayo de 2011. *Dial. Traspl* 2011; 32:171-3 - DOI: 10.1016/j.dialis.2011.09.010.
- 7- Pérez Rodríguez A, Mármol Soñora A, Pérez de Prado Valdivia JC, Herrera Vilches M, Parodis López Y, Molina Alfonso S. La biopsia en el trasplante renal. Análisis de los resultados en 5 años de trabajo en el instituto de Nefrología. *medicina versión On-line* ISSN 1561-302X. *Rev. cubana med* v.44 n.5-6 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2005.
- 8- Moreso F, Amenabar JJ, Beris Natividad Calvo C, Cañas L, Crespo J, Delgado P, Gallego R, Rodríguez MA, Rodríguez E, Suarez ML, Vilalta R. Monitorización histológica. *Sociedad Española de Nefrología. Sup. Ext.* 2016; 7: 63-76
- 9- Serón D, Anaya F, Marcen R, García del Moral R, Vázquez Martul E, Alarcón A, Andrés A, Burgos D, Capdevila L, González Molina M, Jiménez C, Morales JM, Oppenheimer F, Pallardo L, Sánchez Fructuoso A. Recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de biopsias en el trasplante renal. *Sociedad Española de Nefrología* 2008; 28: 385-96.
- 10- Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S, Noboa O, González-Martínez F. Rechazo agudo de trasplante renal: Diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Nefrología Latinoamericana*. 2017. 14:119-30.

- 11- Perazzi B, Angerosa M. Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del índice de filtrado glomerular. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2011; 45: 265-72.
- 12- Dr. Carrillo Esper R, Dr. Fernando Castro PJ. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. *Revista de la asociación Mexicana de medicina crítica y terapia intensiva*. 2009; 23:241-4.
- 13- Seron D, Moreso F, Bover J, Condom E, Gil-Vernet S, Canas C, et al. Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int* 1997;51:310-6.
- 14- Manikkam S, Schwartz JE, Ruchuang D, Abecassis M, Dadhania D, Samstein B, Knechtle SJ, Friedewald J, Becker YT, Sharma VK, Williams NM, Chang CS et al. Clinical Trials in Organ Transplantation 04 (CTOT-04) Study Investigators. Urinary Cell mRNA Profile and Acute Cellular Rejection in Kidney Allografts. *The New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 2013, 369: 20-31.

ANEXO I

**CLASIFICACIÓN DE BANFF**

<p><b>1. NORMAL</b></p>	
<p><b>2. CAMBIOS MEDIADOS POR ANTICUERPOS (puede coincidir con categorías 3, 4, 5 y 6)</b></p>	<p>Debe documentarse presencia de anticuerpos contra el donante y C4d o patología del injerto.</p> <p style="text-align: center;"><u>Depósito de C4d sin evidencia de rechazo activo</u></p> <p>C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, sin signos de rechazo agudo o crónico mediado por células T o por anticuerpos ( i.e, cg0, ptc0, no hay multilaminación de capilares peritubulares). Casos con presencia simultánea de cambios “borderline” o necrosis tubular aguda son considerados como indeterminados.</p> <p style="text-align: center;"><b>Rechazo agudo mediado por anticuerpos</b></p> <p>Sospechoso para rechazo mediado por anticuerpos (AMR) si C4d+ (en presencia de anticuerpos) o si no se demuestra aloanticuerpos (y C4d+) en presencia de evidencia morfológica de daño tubular.</p> <p>C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, evidencia morfológica de lesión tisular aguda, tal como (tipo/agudo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ I- Lesiones similares a necrosis tubular aguda, inflamación mínima.</li> <li>✓ II- Inflamación capilar o glomerular (antes denominada marginación capilar) (ptc/g &gt; 0) y/o trombosis, C4d+.</li> <li>✓ III- Lesiones arteriales v3 (necrosis fibrinoide o inflamación transmural)</li> </ul> <p>Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos</p> <p>Sospechoso para rechazo mediado por anticuerpos (AMR) si C4d+ (en presencia de anticuerpos) o si no se demuestran aloanticuerpos (y C4d+) en presencia de evidencia morfológica de daño tisular.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, evidencia morfológica de lesión tisular crónica tales como doble contornos en paredes de capilares glomerulares (cg1, cg2 ó cg3) y/o multilaminación de las membranas basales de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/ atrofia tubular/ y/o engrosamiento intimalfibroso en arterias.</li> </ul>
<p><b>3. CAMBIOS LIMÍTROFES (“BORDERLINE”): “SOSPECHOSOS” DE RECHAZO AGUDO MEDIADO POR CÉLULAS T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay arteritis intimal pero hay focos de tubulitis (t1, t2, t3) con mínima inflamación intersticial (i0, i1), o hay inflamación intersticial (i2, i3) con tubulitis leve (t1).</li> </ul>

<p><b>4. RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T</b> (TCMR – puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)</p>	<p>IA- Inflamación intersticial &gt;25% (i2 o i3) y focos de tubulitis moderada: t2  IIB- Inflamación intersticial &gt;25% (i2 o i3) y focos de tubulitis severa: t3  IIA- Arteritis (endarteritis) intimal leve a moderada: v1  IIB- Arteritis (endarteritis) intimal severa, obstruyendo más del 25% de su luz: v3  III- Arteritis transmural o necrosis fibrinoide de la pared arterial acompañada de inflamación linfocítica: v3</p> <p><b>Rechazo crónico activo mediado por células T</b></p> <p>Arteriopatía crónica del injerto (fibrosis intimal arterial con inflamación de células mononucleares en la fibrosis, formación de neointima)</p>
<p><b>5. FIBROSIS INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR, SIN EVIDENCIA DE ETIOLOGÍA ESPECÍFICA</b> (hasta hace poco llamada: Nefropatía crónica esclerosante del injerto)</p>	<p>Puede incluir esclerosis vascular o glomerular inespecíficas, pero la severidad se gradúa de acuerdo con las lesiones crónicas tubulointersticiales.</p> <p>I (leve): Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve (6-25% de fibrosis intersticial en el área cortical: ci1).</p> <p>II (moderado): Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas (26-50%).</p> <p>III (severo). Fibrosis intersticial y atrofia tubular severos (&gt;50%).</p>
<p><b>6. OTROS</b></p>	<p>Cambios que no se consideran debidos a rechazo. Pueden incluir lesiones g, cg o cv aisladas y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Enfermedades linfoproliferativas.</li> <li>✓ Cambios inespecíficos: Inflamación intersticial sin tubulitis, cambios vasculares reactivos, venulitis)</li> <li>✓ Necrosis tubular aguda.</li> <li>✓ Nefritis intersticial aguda.</li> <li>✓ Toxicidad por medicamentos</li> <li>✓ Infecciones.</li> <li>✓ Enfermedad glomerular recurrente o de novo.</li> <li>✓ Obstrucción/ reflujo.</li> <li>✓ Lesiones por preservación/ reperfusión.</li> <li>✓ Otras.</li> </ul>