

# Rechazo agudo tardío del injerto renal inducido por rifampicina

L. Pallardó, R. Moreno \*, J. García Martínez, J. Sánchez Plumed, C. Calvo y J. M. Cruz

Servicio de Nefrología y Departamento de Anatomía Patológica \*.  
Hospital General La Fe. Valencia.

## RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente portador de un trasplante renal de cadáver que, tras mostrar una óptima tolerancia al injerto, presentó al decimoquinto mes de evolución un episodio de rechazo agudo, confirmado histológicamente, coincidiendo con la administración de tratamiento tuberculostático que incluía rifampicina.

Se analiza el posible papel que la rifampicina pudo tener en la patogenia del mismo, en virtud de su efecto inductor del sistema enzimático P450 y consiguiente catabolismo aumentado de la prednisona, y se sugiere una pauta de administración de tuberculostáticos en pacientes portadores de un injerto renal.

Palabras clave: **Rechazo agudo. Tuberculosis. Rifampicina.**

## LATE ACUTE RENAL ALLOGRAFT REJECTION INDUCED BY RIFAMPICIN

## SUMMARY

A cadaveric renal allograft recipient showed an acute rejection episode, histologically confirmed, fifteen months posttransplant, coincidentally with the administration of antituberculous treatment that included rifampicin.

We analyse the possible role of rifampicin in the pathogenesis of the late acute rejection through its effect of inducing cytochrome P450 enzyme system and thereby increasing prednisone clearance. We suggest an schedule for antituberculous drug treatment of kidney transplant recipients.

Key words: **Acute allograft rejection. Tuberculosis. Rifampicin.**

## Introducción

El rechazo agudo constituye un evento común en la mayoría de pacientes que reciben un injerto renal de cadáver y son tratados con inmunosupresión convencional, es decir, esteroides y azatioprina. Nor-

malmente aparece en el postoperatorio inmediato y responde al tratamiento con dosis altas de esteroides y/o gammaglobulina antilinfocítica<sup>1, 2</sup>. Una disminución de la incidencia de los rechazos agudos se ha señalado en los pacientes inmunosuprimidos con ciclosporina, con las consiguientes ventajas derivadas de una reducción de la dosis acumulativa de esteroides<sup>3</sup>.

En estadios avanzados de la evolución del trasplante, el deterioro de función renal obedece, en la mayoría de los casos, a rechazo crónico, siendo la biopsia renal diagnóstica<sup>1</sup>. No obstante, el rechazo agudo puede aparecer asimismo en fases tardías, relacionándose a menudo con la supresión o reducción de la medicación inmunosupresora por parte del en-

Correspondencia: Dr. L. Pallardó Mateu.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital General La Fe.  
Avda. Campanar, 21.  
46009 Valencia.

Recibido: 17-III-1986.  
En forma definitiva: 12-V-1986.  
Aceptado: 10-VII-1986.



Fig. 1.—Rechazo agudo caracterizado por infiltración del intersticio por células mononucleares. Hematoxilina y eosina.  $\times 200$ .

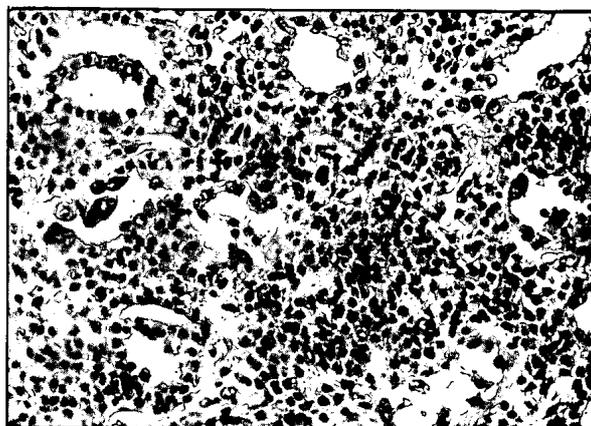


Fig. 2.—Infiltrado celular intersticial y tubular a mayor aumento. Son evidentes pequeños linfocitos y células plasmáticas. Hematoxilina y eosina.  $\times 400$ .

fermo o por indicación médica con motivo de complicaciones infecciosas, óseas o tumorales<sup>4-6</sup>.

Nosotros hemos diagnosticado un rechazo agudo, confirmado histológicamente, al decimoquinto mes del trasplante, en un paciente que había mostrado una excelente tolerancia del injerto, coincidiendo con la administración de tratamiento tuberculostático, analizándose el posible papel de la rifampicina en la patogenia del mismo.

### Caso clínico

Varón, de cuarenta y tres años, en programa de hemodiálisis periódica desde mayo de 1983 a causa de insuficiencia renal terminal, presuntamente secundaria a nefroangiosclerosis. El 6 de octubre de 1984 recibió un injerto renal procedente de un donante cadáver con el que compartía un antígeno del locus HLA-B y los dos antígenos HLA-DR. Había recibido un total de cinco transfusiones pretrasplante sin desarrollar anticuerpos linfocitotóxicos, siendo la prueba cruzada negativa. La inmunosupresión consistió en prednisona 30 mg/día y azatioprina 175 mg/día. El injerto debutó con buena función renal, presentando un episodio de rechazo agudo en la primera semana de evolución, que se trató con tres dosis de 500 mg. de 6-metilprednisolona, obteniéndose buena respuesta. Fue dado de alta a los catorce días, mostrando la analítica una creatinina sérica de 1,8 mg/dl. y un aclaramiento de creatinina de 55 ml/min. Desde el segundo mes la función renal se estabilizó en cifras de creatinina sérica similares a 1,2 mg/dl., aclaramientos de creatinina de 75 ml/min. y ausencia de proteinuria. Al año del trasplante la medicación recibida consistía exclusivamente en prednisona 12,5 mg/día y azatioprina 150 mg/día.

El 18 de noviembre de 1985 ingresó para estudio de febrícula (37,5-38° C) de dos semanas de evolución en ausencia de foco infeccioso aparente y con

una función renal estable. Una búsqueda exhaustiva de la causa de la fiebre dio como único hallazgo una intradermorreacción, con dos unidades de tuberculina positiva (3+). Con la sospecha de tuberculosis como causa de la fiebre, se inició el 4 de diciembre tratamiento con 300 mg. de isoniacida, 600 mg. de rifampicina y 1.200 mg. de etambutol diarios, que se siguió de una rápida remisión de la misma. El paciente fue dado de alta sin modificaciones en las dosis de prednisona y azatioprina, siguiendo revisiones ambulatorias semanales.

La función renal permaneció estable hasta el día 20 de enero de 1986, en que se constató elevación de la creatinina sérica de 1,2 mg/dl. a 1,9 mg/dl. y de la urea de 25 mg/dl. a 53 mg/dl., apareciendo proteinuria de 0,36 gr/l., con un volumen de diuresis de 2.600 cc/veinticuatro horas. El paciente había aumentado 2,3 kg. de peso en relación a la anterior consulta y se palpaba el injerto aumentado de volumen, persistiendo, no obstante, una tensión arterial normal. No refería haber tenido fiebre, vómitos ni alteraciones cutáneas. Una ecografía renal descartó obstrucción de la vía urinaria, no habiendo cambios significativos en la ecogenicidad renal, por lo que se procedió a la práctica de una biopsia renal percutánea. El cilindro contenía corteza renal en la que se identificaron cinco glomérulos esencialmente normales.

El intersticio mostraba edema y un infiltrado difuso constituido por linfocitos y células plasmáticas que afectaban focalmente a la pared de los túbulos. Las pequeñas arterias y arteriolas eran normales. Los hallazgos se interpretaron como un rechazo agudo celular moderado (figs. 1 y 2). Tratado con cinco dosis de 500 mg. de 6-metilprednisolona consecutivas, se procedió a incrementar la dosis de prednisona oral a 20 mg. diarios y a sustituir la rifampicina por pirazinamida. A las seis semanas de diagnosticado el rechazo, la recuperación de la función renal ha sido parcial, mostrando una creatinina sérica de 1,6

mg/dl., aclaramiento de creatinina de 60 ml/min. y proteinuria de 1,4 g/veinticuatro horas.

### Comentario

El paciente que nos ocupa presentó, tras excelente tolerancia al injerto, traducida por una óptima función renal, deterioro agudo de esta última al decimoquinto mes de evolución, siendo los hallazgos histológicos diagnósticos de rechazo agudo celular<sup>7</sup>.

El rechazo agudo constituye una complicación habitual en las primeras semanas de evolución en la mayoría de trasplantes renales de cadáver sometidos a inmunosupresión convencional con esteroides y azatioprina<sup>1</sup>. Una menor incidencia se ha señalado en trasplantes de donante vivo emparentado y en los sometidos a inmunosupresión con ciclosporina, lo que se ha relacionado con una mayor histocompatibilidad y eficacia inmunosupresora, respectivamente<sup>3</sup>.

Los rechazos agudos tardíos, transcurridos varios meses o incluso años desde el trasplante, se han puesto a menudo en relación con la supresión de la medicación esteroidea o inmunosupresora voluntariamente por el paciente o por indicación médica en el seno de complicaciones óseas, infecciosas o tumorales<sup>4-6</sup>. Por ello se ha sugerido que dicha medicación no debería suprimirse salvo en situaciones límites, asumiendo el elevado riesgo de rechazo subsiguiente, recomendándose asimismo reanudar la medicación aun después de permanecer algún tiempo sin tomarla con aparente buena tolerancia<sup>6, 8</sup>.

En nuestro paciente la causa del deterioro de la función renal fue un rechazo agudo tardío. Los hallazgos clínicos, así como el resultado de la biopsia, descartaron otras causas, incluido el fracaso renal agudo inducido por rifampicina<sup>7, 9</sup>.

La aparición de un rechazo agudo al decimoquinto mes del trasplante, después de haber mostrado una excelente tolerancia, plantea varias posibilidades. En primer lugar, el rechazo agudo pudo deberse a la toma irregular o suspensión de la medicación, lo que nos parece muy improbable tras la anamnesis practicada y la actitud previa del paciente, que en todo momento se había mostrado responsable y colaborador. En segundo lugar, el rechazo agudo pudo ser un hecho espontáneo, lo cual, si bien no es posible descartarlo, nos parece menos probable dada la excelente tolerancia inmunológica mostrada hasta entonces. Por último, hipótesis que nos parece más verosímil, el rechazo agudo pudo estar desencadenado por el tratamiento tuberculostático, en particular por la rifampicina.

De las distintas vías de degradación de los medicamentos en el organismo, se ha demostrado que en el hígado el sistema enzimático citocromo P450 interviene en el catabolismo de diversos productos, entre ellos, los esteroides<sup>10</sup>. Biopsias hepáticas en pacien-

tes tratados con rifampicina han evidenciado una proliferación del retículo endoplásmico liso de los hepatocitos<sup>11</sup> y estudios farmacocínticos han demostrado que dicha droga incrementa hasta seis veces el catabolismo de la prednisona<sup>12</sup>, con la consiguiente disminución de su biodisponibilidad. En este sentido no sorprende que se haya señalado la aparición de deterioros de la función renal en pacientes portadores de un trasplante renal atribuibles al citado efecto inductor enzimático<sup>13, 14</sup>. Sin embargo, la reducción simultánea de azatioprina<sup>14</sup> y la falta de demostración histológica de la causa del deterioro en todos los pacientes no permiten descartar otras posibles etiologías.

En nuestro paciente la excelente tolerancia al injerto mostrada hasta el momento del rechazo, junto a la sugerencia de algún grupo de trasplante<sup>15</sup>, de que a diferencia de los pacientes tratados con ciclosporina, la administración de rifampicina a pacientes tratados con inmunosupresión convencional no comportaría un riesgo aumentado de rechazo, nos animó a no modificar la dosis de prednisona, adoptándose una vigilancia estrecha del paciente en régimen ambulatorio. La aparición del rechazo agudo a las seis semanas de iniciado el tratamiento tuberculostático hace muy verosímil la hipótesis de que por acción de la rifampicina, un catabolismo acelerado de la prednisona administrada conllevara una inmunosupresión ineficaz y secundariamente la aparición de rechazo<sup>16</sup>. Ello contradiría la teoría del grupo de Oxford antes señalada<sup>15</sup>, obligando, por tanto, a un incremento de la dosis de esteroides en aquellos pacientes trasplantados que precisen tratamiento tuberculostático que incluya la rifampicina o bien sustituir dicho producto por otras drogas, tales como la pirazinamida<sup>17</sup>.

Teniendo en cuenta la elevada incidencia de tuberculosis en nuestro ámbito geográfico<sup>18</sup>, y que los pacientes con antecedente de infección específica no tratada que reciben un injerto renal, tienen un elevado riesgo de reactivación<sup>19</sup>, creemos que en estos últimos está indicada la administración de hidracidas durante los primeros nueve meses posttrasplante, lo que confiere una prolongada protección<sup>20</sup>. En aquellos que presenten una infección activa en algún momento de la evolución del trasplante, deberán recibir tratamiento con dos o tres drogas bactericidas, que de ser posible, a la luz del antibiograma, no debiera incluir la rifampicina. Si fuera necesaria la administración de esta medicación, está indicado incrementar la dosis de esteroides y efectuar controles frecuentes de la función renal, al menos durante las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que reciban inmunosupresión con ciclosporina, circunstancia que previsiblemente será cada vez más común, creemos que el anterior esquema es válido, ya que la ciclosporina, al igual que la prednisona, se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático citocromo P450, si bien la posibilidad de determinar

los niveles en sangre permitiría ajustar la dosis para alcanzar una inmunosupresión eficaz.

## Bibliografía

1. Williams GM: Clinical course following renal transplantation. En *Kidney Transplantation*, 2nd Edition (Ed. Morris, PJ), Grune and Stratton, 335-354, London, 1984.
2. Hoitsma AJ, Van Lier HJJ, Reekers P y Koene RAP: Improved patient and graft survival after treatment of acute rejections of cadaveric renal allograft with rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation* 39:274-279, 1985.
3. Najarian JS, Ferguson RM, Sutherland DER, Rynasiewicz JJ y Simmons RL: A prospective trial of the efficacy of cyclosporine in renal transplantation at the University of Minnesota. *Transplant Proc* 15:438-441, 1983.
4. Owens ML, Maxwell JG, Goodnight J y Wolcott MW: Discontinuance of immunosuppression in renal transplant patients. *Arch Surg* 110:1450-1451, 1975.
5. Uehling DT, Hussey JL, Weinstein MD, Wank R y Bach FH: Cessation of immunosuppression after renal transplantation. *Surgery* 79:278-282, 1976.
6. Zoller KM, Cho SI, Cohen JJ y Harrington JT: Cessation of immunosuppression therapy after successful transplantation: a national survey. *Kidney Int* 18:110-114, 1980.
7. Dunnill MS: Histopathology of rejection in renal transplantation. En *Kidney Transplantation*, 2nd Edition (Ed. Morris, PJ). Grune and Stratton, 355-382, London, 1984.
8. Hussey JL: Discontinuance of immunosuppression (letter). *Arch Surg* 111:614, 1976.
9. Nessi R, Bonoldi GT, Redaelli B y Di Filippo G: Acute renal failure after rifampicin: A case report and survey of literature. *Nephron* 16:148-159, 1976.
10. Mayer SE, Melmon KL y Gilman AG: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. En *The pharmacological basis of therapeutics*. Sixth edition (Ed. Goodman A, Goodman LS, Gilman A). Macmillan, 1-27, New York, 1980.
11. Jezeguel AM, Orlandi F y Tenconi LT: Changes of the smooth endoplasmic reticulum induced by rifampicin in human and guinea pig hepatocytes. *Gut* 12:984-987, 1971.
12. McAllister WAC, Thompson PJ, Al-Habet SM y Rogers HJ: Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J* 1:923-925, 1983.
13. Buffington GA, Domínguez JH, Piering WF, Hebert LA, Kaufmann M y Leman J: Interaction of rifampicin and glucocorticoids. Adverse effect on renal allograft function. *JAMA* 236:1958-1960, 1976.
14. Teruel JL, Marcen R, Berenguer A, Orte L, Quereda C y Ortuño J: Tuberculosis y trasplante renal. Necesidad de estudio cooperativo. *Nefrología* 2:79, 1982.
15. Allen RDM, Hunnisett AG y Morris PJ: Cyclosporin and rifampicin in renal transplantation. *Lancet* 1:980, 1985.
16. Naik RB, Chakraborty J, English J, Marks V, Slapak M y Lee HA: Serious renal transplant rejection and adrenal hypofunction after gradual withdrawal of prednisolone two years after transplantation. *Br Med J* 1337-1340, 1980.
17. Coward RA, Raftery AT y Brown CB: Cyclosporin and antituberculous therapy. *Lancet* 2:1342-1343, 1985.
18. De March P: Problemática actual de la tuberculosis. I. Una revisión epidemiológica. *Arch Bronc* 16:29-34, 1980.
19. Mcwhinney N, Khan O y Williams G: Tuberculosis in patients undergoing maintenance haemodialysis and renal transplantation. *Br J Surg* 68:408-411, 1981.
20. Stead WW y Bates JH: Tuberculosis. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Décima edición (Ed. Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Vilson JD). McGraw-Hill, 1019-1030, New York, 1983.