

Trombosis de la arteria renal después de suspender la terapia anticoagulante en una trasplantada renal con trombofilia. Caso clínico

Jorge Vega S^{1,2,3}, Helmuth Goecke S^{1,2,4},
Alejandro Vásquez G¹, Armando Peña M¹.

Renal artery thrombosis after withdrawal from anticoagulation therapy in a kidney transplant recipient with thrombophilia. Report of one case

Kidney graft loss because arterial thrombosis is not common and is related to risk factors such as recurrent vascular hemodialysis access thrombosis, collagen-vascular disease, repeated miscarriage, diabetes mellitus and thrombophilia. Patients having this last disorder have an increased risk of repeated thrombosis in successive transplants unless they receive anticoagulation therapy. We report a 51 year-old diabetic woman who had a history of recurrent vascular hemodialysis access thrombosis (both native and prosthetic) while on dialysis and received a cadaveric donor kidney. One month after transplantation she had axillary vein thrombosis complicated with pulmonary embolism and received anticoagulants for six months. Just days after stopping the anticoagulation, she became suddenly anuric due to renal artery thrombosis and complete graft infarction. The coagulation study showed moderate hyperhomocysteinemia and a significant protein C deficiency (39%). Days after nephrectomy she suffered a femoral vein thrombosis and anticoagulation was prescribed for life (Rev Méd Chile 2007; 135: 98-102).

(Key words: Anticoagulants; Kidney transplantation; Thrombophilia; Thrombosis, arterial)

Recibido el 14 de marzo, 2006. Aceptado el 15 de junio, 2006.

¹Servicio de Medicina, Secciones de Nefrología y Hematología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar. ²Cátedra de Nefrología, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. ³Sección de Nefrología, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar. ⁴Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Dr. Jorge Vega Stieb. 5 norte 1035, Viña del Mar. Fax 56-32-974237. E mail: jvega@hospitalnaval.cl

La pérdida de un injerto renal por trombosis vascular es infrecuente ($\pm 2\%$). La trombosis de la arteria se ha relacionado con la edad del donante y la venosa con hipercoagulabilidad en el receptor¹. Son factores de riesgo de hipercoagulabilidad: la trombosis recurrente de accesos arteriovenosos o protésicos para hemodiálisis, trombosis venosa profunda, enfermedades colágeno-vasculares, trombosis de injertos previos, abortos recurrentes, diabetes y enfermedad de Fabry². En quienes han perdido un injerto por una trombosis vascular se ha encontrado frecuentemente la existencia de trombofilia, deficiencia de antitrombina III^{2,3}, deficiencia de proteína C (PrC) o S^{2,3}; resistencia a la proteína C activada^{2,4,5}, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina^{2,6-9} o mutación en el gen de la protrombina^{5,10}. Estos pacientes tienden a repetir las trombosis en los trasplantes sucesivos, sin embargo, cuando se los maneja con anticoagulación, pueden tener sobrevividas del injerto semejantes a la de los sujetos que no la sufren^{2,4,8,9,11-13} y cuando ésta se suspende, tienden a perder el injerto⁶.

En esta publicación comunicamos el caso de una paciente portadora de un déficit de PrC e hiperhomocisteinemia, que sufrió una trombosis del injerto al suspender la terapia anticoagulante siete meses después de un trasplante renal.

CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años, hipotiroidea. En 2000 debutó con una falla renal, ingresando a hemodiálisis crónica. En los 5 años siguientes tuvo múltiples oclusiones de sus accesos vasculares, practicándose fistulas arteriovenosas radiocefálicas y braquiales bilaterales, instalación de prótesis axilohumerales bilaterales de politetrafluoretileno (PTFE) y numerosos catéteres transitorios y tunelizados en posiciones yugular, subclavia y femoral. En 2003 se determinó el tiempo de protrombina, TTPK, anticoagulante lúpico, VDRL, antitrombina III y anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, los que fueron normales o negativos. En 2004 se diagnosticó una diabetes mellitus 2.

En marzo de 2005 recibió un riñón de donante cadáver, con el que compartía 2 antígenos DR y presentaba incompatibilidades en los 2 antígenos A y B. Su reactividad histórica y previa al

trasplante frente a linfocitos de panel era 0%. Hubo un sangrado intraoperatorio abundante, usaba clopidogrel para evitar la oclusión de los catéteres. Recibió glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado e inmunosupresión con ciclosporina (CsA), micofenolato (MMF) y esteroides. Evolucionó con una necrosis tubular aguda, hemodializándose en 6 ocasiones durante los primeros 14 días. Recibió insulina, y por no tener anticuerpos de tipo IgG anti CMV utilizó ganciclovir endovenoso y luego valganciclovir (VGC) oral. Como complicaciones tuvo una infección urinaria y un urinoma, que requirió de drenaje quirúrgico. Egresó a los 34 días, con una creatinina de 1,6 mg/dl. Una semana después, notó edema de la extremidad superior derecha, tos y disnea de esfuerzos. Una ecotomografía doppler reveló una trombosis de la vena axilar derecha y un cintigrama pulmonar mostró imagen compatible con una embolia pulmonar. Inició terapia con heparina de bajo peso molecular y luego acenocumarol. Egresó 2 semanas más tarde con una creatinina de 1,6 mg/dl y un *clearance* de creatinina de 35 ml/min.

A los cuatro meses del trasplante renal (TxR) y días después de reducir la dosis de MMF desde 1.500 a 500 mg/día por leucopenia, utilizando prednisona 10 mg y CsA 80 mg (obteniendo una concentración sanguínea de 504 ng/ml a las 2 h de ingerida) la creatinina se elevó a 4,9 mg/dl, el *clearance* de creatinina cayó a 8,7 ml/min y apareció proteinuria de 14,9 g/día. Se diagnosticó un rechazo agudo. No se practicó una biopsia renal por estar bajo terapia anticoagulante. Se trató con metilprednisolona por 3 días, descendiendo la creatinina a 1,7 mg/dl y la proteinuria a 780 mg/día, elevándose el *clearance* de creatinina a 40 ml/min. La antigenemia para CMV fue negativa. Egresó con el mismo esquema inmunosupresor.

Once semanas después, recibiendo MMF 1.000 mg, CsA 70 mg (obteniendo un nivel de 457 ng/ml a la segunda hora de ingerida) y prednisona 10 mg, hizo un nuevo rechazo agudo, tratándose con pulsos de metilprednisolona, descendiendo la creatinina desde 2,9 a 1,6 mg/dl. Posterior a ello se cambió la CsA por tacrolimus (TCR) 4 mg c/12 h (obteniendo un nivel de 8 ng/ml) y se reinició el VGC por aparición de febrículas asociadas a una antigenemia (+). A los 7 meses del TxR y a los 6 meses de iniciada la terapia anticoagulante, ésta se

suspendió, de acuerdo a lo programado a su inicio. Egresó con una creatinina de 1,6 mg/dl. Dos días más tarde, 12 días después de la suspensión del anticoagulante, cayó bruscamente en anuria. Una ecotomografía doppler no evidenció flujo arterial y un cintigrama no mostró perfusión renal. Se planteó una trombosis de la arteria renal. Se instalaron nuevos catéteres tunelizados por vía femoral derecha e inició hemodiálisis. Tres días después se efectuó una biopsia renal que mostró un infarto renal y posteriormente se efectuó una nefrectomía. Se confirmó la trombosis de la arteria renal con infarto de todo el injerto, y se observó un infiltrado intersticial compatible con un rechazo leve. Frente a la sospecha de una trombofilia como causa de la trombosis arterial, se tomaron muestras para confirmar dicha hipótesis. Los niveles de antitrombina III, resistencia a la proteína C activada, factor V Leiden, mutación del gen G20210A de la protrombina, proteína S, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM fueron normales o negativos. La actividad de la PrC fue de sólo 39,1% (VN: 72-106%) y los niveles de homocisteína total estuvieron levemente elevados 16,6 umol/L (VN: 4,5-11).

Días después presentó una trombosis de la vena femoral común y profunda derechas. Se trató con heparina de bajo peso molecular y posteriormente se inició terapia con acenocumarol permanente.

DISCUSIÓN

Esta paciente tenía un factor de riesgo encontrado frecuentemente en quienes pierden un injerto renal por causa vascular, que es la trombosis recurrente de los accesos para hemodiálisis^{3,13}. Se habían realizado fistulas arteriovenosas en todos los lugares habituales, las que se ocluyeron tempranamente, obligando a construir accesos mediante prótesis axilohumerales, que también se trombosaron, requiriéndose de la instalación de catéteres de larga duración y uso de antiagregantes plaquetarios para la mantención de su patencia. Se ha descrito que la causa más frecuente de trombosis de accesos vasculares protésicos es la trombofilia³. Ello hizo sospechar una trombofilia cuando llevaba 3 años en hemodiálisis, solicitándose algunos exámenes que resultaron normales

o negativos. Sin embargo, se efectuó un estudio incompleto y no se solicitó la medición de la actividad de la PrC y de los niveles de homocisteína, por lo que no se estableció la causa de su hipercoagulabilidad.

La PrC es de origen hepático, dependiente de la vitamina K, y se une en la superficie endotelial a la trombomodulina al ser activada por la trombina. La PrC activada junto a la proteína S, tienen una acción proteolítica sobre el factor V y VIII activados, lo que detiene la formación de trombina. También la PrC estimula la fibrinólisis y acelera la lisis del coágulo. La deficiencia de PrC es usualmente un trastorno autosómico dominante y se caracteriza clínicamente por trombosis venosa y embolia pulmonar. La mayoría de los portadores de un déficit de PrC son asintomáticos, requiriéndose de factores de riesgo adicionales (genéticos o adquiridos) para que se presente una trombosis¹⁴. Esta paciente tenía asociada una hiperhomocisteinemia, que es frecuente en pacientes en hemodiálisis. Esta condición se ha considerado un factor de riesgo importante de trombosis arteriales y venosas¹⁵⁻¹⁷.

Ya recibido el trasplante y habiendo egresado del hospital, una semana después sufrió una trombosis de la vena axilar derecha con embolia pulmonar sintomática. Ello motivó la prescripción de heparina de bajo peso molecular y posteriormente de acenocumarol, con lo que cedieron rápidamente los signos locales. En los meses siguientes sufrió dos episodios de deterioro agudo de la función del injerto, que se diagnosticaron clínicamente como rechazo agudo, los que si bien no pudieron demostrarse histológicamente por estar bajo terapia anticoagulante, fueron confirmados por la rápida mejoría de la función renal después de los pulsos de corticoides. Es probable que el rechazo ocurrido semanas antes de la trombosis del injerto haya tenido un rol permisivo en la oclusión arterial. Se ha propuesto que una injuria inmunológica sobre la pared vascular pueda favorecer la trombosis vascular en pacientes con trombofilia⁵. También es posible que la infección por CMV haya tenido una participación en el daño vascular que originó la trombosis. Se han comunicado trombosis arteriales y venosas en diferentes territorios en asociación a infecciones activas por CMV, tanto en sujetos inmunocompetentes como en trasplantados de órganos sólidos.

El endotelio intacto es antitrombogénico, pero cuando las células endoteliales se exponen a estímulos no denudantes (endotoxinas, factor de necrosis tumoral, trombos, interleukina -1) se activan, sintetizando un inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; internalizando la tromboomodulina y expandiendo los receptores de leucocitos y plaquetas, lo cual puede iniciar las cascadas de la coagulación¹⁸⁻²⁰.

En pacientes con trombofilia se ha comunicado que la suspensión de la terapia anticoagulante se ha asociado con frecuencia a pérdida del injerto¹². Pensamos que la terapia anticoagulante prescrita por la embolia pulmonar posoperatoria, mantenía controlada su tendencia a la trombosis, y que su suspensión, al haber cumplido el plazo de 6 meses

programado para ella, fue el principal responsable de la trombosis arterial del injerto. Apoya esta presunción la aparición, días después de la trasplante, de una trombosis de la vena femoral en un lado diferente a la intervención quirúrgica.

Es muy probable que si se hubiera conocido previo al TxR la condición trombofílica de la paciente, y hubiera recibido anticoagulación desde el perioperatorio, ella no hubiera presentado las trombosis periféricas, la embolia pulmonar y la pérdida del injerto.

Este caso nos permite sugerir el efectuar un estudio completo de coagulación y trombofilia, como parte de la evaluación preoperatoria en todos los candidatos a trasplante que tengan factores de riesgo de hipercoagulabilidad.

REFERENCIAS

1. ENGLISBE MJ, PUNCH JD, ARMSTRONG DR, ARENAS JD, SUNG RS, MAGEE JC. Single-center study of technical graft loss in 714 consecutive renal transplants. *Transplantation* 2004; 78: 623-6.
2. FRIEDMAN GS, MEIER-KRIESCHE HU, KAPLAN B, MATHIS AS, BONOMINI L, SHAH N ET AL. Hypercoagulable states in renal transplant candidates: impact of anticoagulation upon incidence of renal allograft thrombosis. *Transplantation* 2001; 72: 1073-8.
3. LESAR CJ, MERRICK HW, SMITH MR. Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic hemodialysis vascular access. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 73-9.
4. MORRISSEY PE, RAMÍREZ PJ, GOHH RY, YANGO AY, KESTIN A, MADRAS PN ET AL. Management of thrombophilia in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2002; 2: 872-6.
5. IRISH A. Hypercoagulability in renal transplant recipients. Identifying patients at risk of renal allograft thrombosis and evaluating strategies for prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 139-49.
6. VAIDYA S, GUGLIUZZA K, DALLER JA. Efficacy of anticoagulation therapy in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation* 2004; 77: 1046-9.
7. VAIDYA S. Management of end-stage renal disease with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplant Proc* 2005; 37: 650-1.
8. MCINTYRE JA, WAGENKNECHT DR. Antiphospholipid and renal transplantation: a risk assessment. *Lupus* 2003; 12: 555-9.
9. WULLSTEIN C, WOESTE G, ZAPLETATL C, DETTE K, BECHSTEIN WO. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in patients with antiphospholipid syndrome. *Transplantation* 2003; 75: 562-3.
10. OH J, SCHAEFER F, VELDMANN A, NOWAK G, NOWAK-GOTTL U, TONSHOFF B ET AL. Heterozygous prothrombin gene mutation: a new risk factor for early renal allograft thrombosis. *Transplantation* 1999; 68: 575-8.
11. BOUGHEY JC, BOWEN PA, GIFFORD RR. Renal transplantation with hypercoagulable states. *J S C Med Assoc* 2003; 99: 372-4.
12. MATHIS AS, DAVE N, SHAH NK, FRIEDMAN GS. Bleeding and thrombosis in high-risk renal transplantation candidates using heparin. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 537-43.
13. NAMPOORY MR, DAS KC, JOHNY KV, AL-HILALI N, ABRAHAM M, EASOW S ET AL. Hypercoagulability, a serious problem in patients with ESRD on maintenance hemodialysis, and its correction after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 797-805.

14. HANDIN R. Disorders of coagulation and thrombosis, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed, Kasper D et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 686.
15. WELCH GN, LOSCALZO J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
16. JACOBSEN DW. Homocysteine targeting of plasma proteins in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 787-9.
17. HEIJER M, KOSTER T, BLOM HJ, GERARD MJ, BRIET E, REITSMA PH ET AL. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62.
18. FITZGERALD JT, GALLAY B, TARANTO SE, MCVICAR JP, TROPFMANN C, CHEN X ET AL. Pretransplant recipient cytomegalovirus seropositivity and hemodialysis are associated with decreased renal allograft and patient survival. *Transplantation* 2004; 77: 1405-11.
19. PEREIRA J. Trombofilias En: Palomo I, ed. *Hematología: fisiopatología y diagnóstico, primera edición*. Editorial Universidad de Talca, 2005; 604-5.
20. RODGERS G. Trombosis and antithrombotic therapy In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, Lee R et al ed 10th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1787-8.