

Datos preliminares sobre la utilidad de la globulina antilinfocítica (GAL) como tratamiento del rechazo agudo en el trasplante renal

C. PRIETO, J. NIETO, V. GUTIERREZ MILLET, J. M. MORALES, M. T. ORTUÑO, B. MIRANDA, J. A. DIAZ ROLON, J. M. ALCAZAR, I. BELLO y J. L. RODICIO.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria 1.º de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Se valoran los primeros resultados de la utilización de la globulina antilinfocítica (GAL) para el tratamiento del rechazo agudo en el injerto renal de cadáver. En un grupo de 50 pacientes trasplantados, con tratamiento inmunosupresor convencional (esteroides y azatioprina), se administró GAL a 14 de ellos, que presentaban rechazo corticorresistente ($n = 7$) o un segundo episodio de rechazo ($n = 7$). Seis pacientes del primer grupo respondieron al tratamiento y el segundo rechazo fue controlado en otros 6. Los resultados fueron significativamente mejores que en los tratados con choque de esteroides. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de infecciones, aunque sí un mayor número de pacientes con leucopenia y trombopenia.

Palabras clave: Trasplante renal. Rechazo. Globulina antilinfocítica.

EFFICACY OF ANTILYMPHOCYTE GLOBULIN TREATMENT IN THE CONTROL OF RENAL TRANSPLANT REJECTION

SUMMARY

The efficacy of antilymphocyte globulin (ALG) treatment in the control of renal transplant rejection was studied. In a group of 50 renal transplant patients under conventional treatment (steroids and azathioprine) ALG was administered to 14 because of lack of response to a course of high dose corticosteroids in the first episode of rejection ($n = 7$) or because of the appearance of a second episode of rejection ($n = 7$). The results were compared with those of a series of patients treated with a second course of high dose corticosteroids. A better response was observed in the group treated with ALG (85 % vs 53 % with a functioning renal graft three months later; $p < 0.05$). This better response was not accompanied by an increased incidence of infections although leukopenia and thrombocytopenia were more frequent ($p < 0.005$). These results point to the consideration of ALG as a useful tool in the treatment of renal transplant rejection of the characteristics cited above.

Key words: Kidney transplant. Rejection. Antilymphocyte Globulin.

INTRODUCCION

Los antisueros heterólogos frente a linfocitos humanos, globulinas antilinfocítica (GAL) y antitimocítica (GAT) han sido utilizadas para el tratamiento profiláctico en el postrasplante renal inmediato, junto a prednisona y azatioprina. Su efecto inmunosupresor ha sido claramente demostrado en animales de experimentación¹⁻⁴. Sin

embargo, los trabajos que recogen la experiencia en humanos muestran resultados contradictorios⁵⁻⁹. En este sentido hay grupos que encuentran una mejor supervivencia del injerto^{5,6}, disminución en el número e intensidad de los episodios de rechazo agudo^{7,10}, mientras que la experiencia de otros autores en el uso de estas sustancias no parece modificar la supervivencia del injerto a largo plazo^{8,11}. Tanto el GAL como el GAT han sido escasamente utilizados para tratar las crisis de rechazo agudo, en alternativa al tratamiento convencional, habiéndose demostrado recientemente su efecto beneficioso en la primera crisis y en disminuir la incidencia de un segundo episodio de rechazo¹¹⁻¹⁴.

Correspondencia: Dr. C. Prieto.
Servicio de Nefrología.
C. S. 1.º de Octubre.
Carretera de Andalucía, km. 5,400.
Madrid-26.

El objetivo del presente estudio ha sido investigar la eficacia del GAL en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente y de la segunda crisis de rechazo en el trasplante renal de cadáver. Asimismo comparar, en este último caso, los resultados obtenidos en relación con el segundo episodio de rechazo agudo tratado con terapéutica convencional.

MATERIAL Y METODOS

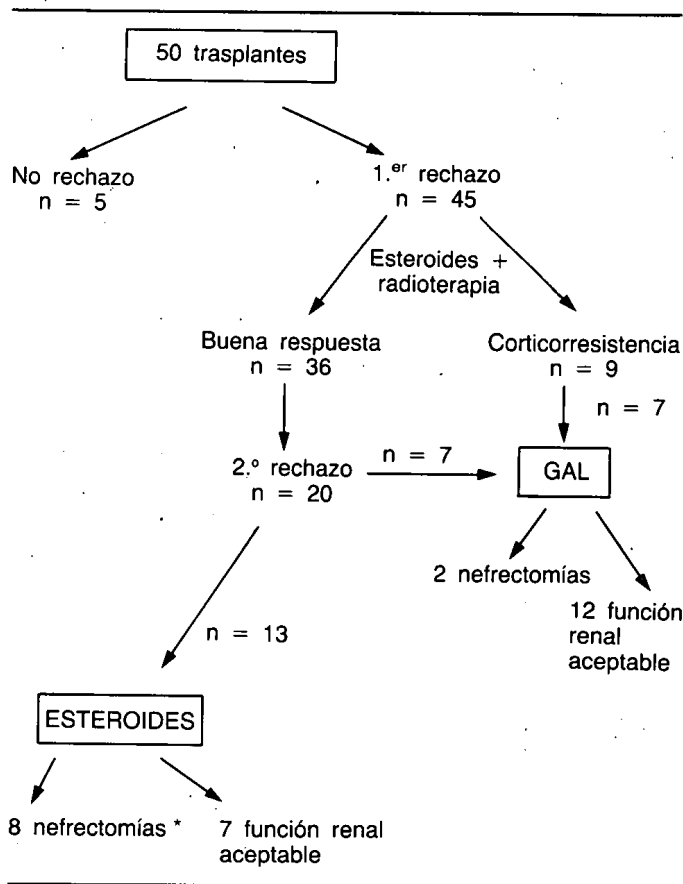
Se recoge la experiencia de 50 trasplantes renales de cadáver realizados a lo largo de 24 meses en idéntico número de receptores (18 varones y 32 hembras, de edades comprendidas entre 20 y 52 años). Todos ellos habían recibido un mínimo de 10 transfusiones previas a la realización del trasplante¹⁵. En todos utilizamos la terapéutica inmunosupresora habitual a base de prednisona (0,5 mg/kg/día los primeros 60 días, para disminuir progresivamente 5 mg. cada 10 días) y azatioprina (4 mg/kg/día los 2 primeros días, siguiendo con 2 mg/kg/día según evolución), así como el tratamiento antibiótico profiláctico en el post-trasplante inmediato¹⁶. El diagnóstico de rechazo agudo se hizo por los métodos habituales clínicos, bioquímicos y ecográficos¹⁷, incluyendo en algunos casos biopsia renal del injerto. Los episodios de rechazo agudo fueron inicialmente tratados con choque de metilprednisolona i.v. a dosis de 15 mg/kg/día durante 3 días, junto con irradiación sobre la zona del injerto con una dosis total de 800 r. (200 r/día, 4 días). Se ha definido como rechazo agudo corticorresistente aquel que no respondió al tratamiento, persistiendo elevada la creatinina sérica. Se consideró como segundo episodio de rechazo el que se presentó tras una clara mejoría inicial de la función renal después del tratamiento y al menos 10 días después del primer episodio. La terapéutica convencional para estas segundas crisis consistió en la administración de 7,5 mg/kg/día de metilprednisolona durante 3 días. El GAL (linfoglóbulina equina de Rhone-Poulenc, producida por el Instituto Merieux) se utilizó a dosis de 10-15 mg/kg/día, i.v., en infusión continua, vía central y disuelta en solución salina, durante un mínimo de 10 días y un máximo de 20 días. Durante este tiempo la prednisona se mantuvo a dosis previa, mientras que la azatioprina se redujo a la mitad de la dosis. Se han recogido como dato de interés la incidencia de infecciones, así como la leucopenia (menos de 4.000/mm³) y trombopenia (menos de 100.000/mm³) con el tratamiento descrito. El seguimiento incluye en los 50 casos un período de 3 meses posttrasplante.

El estudio estadístico se realizó mediante una prueba de X² y el test de la t de Student para muestras no pareadas.

RESULTADOS

La tabla I contiene la evolución global de los 50 trasplantes renales de cadáver. Como puede verse, un primer rechazo se presentó en 45 casos (90 %), mostrando 9 corticorresistencia, de los que 2 terminaron en nefrectomía, después de un segundo intento de tratamiento con choque de esteroides. Los 7 restantes fueron tratados con GAL. Un segundo episodio de rechazo se presentó en 20 casos, de los que 13 se trataron convencionalmente y 7 con GAL. Al comparar los tratados con esteroides con aquellos que recibieron GAL, se comprobó una mejor evolución de estos últimos, disminuyendo el porcentaje de nefrectomía (14 % en GAL y 53 % en tra-

TABLA I
EVOLUCION GLOBAL DE LOS 50 TRASPLANTES RENALES DE CADAVER INCLUIDOS EN EL ESTUDIO



* Incluye 2 provenientes del grupo de corticorresistencia.

tamiento convencional; p < 0,025), destacando la buena evolución de los pacientes corticorresistentes. A los 3 meses de evolución la cifra de creatinina sérica no era, sin embargo, diferente entre los tratados con GAL y esteroides (1,8 ± 1,0 mg/dl. vs 2,0 ± 0,9; p NS).

Al estudiar la incidencia de infecciones, comparando las habidas durante el tratamiento con esteroides en el primero y segundo rechazo, con las demostradas durante el tratamiento con GAL (tabla II), se comprobó una mayor incidencia no significativa de infecciones en el segundo caso. Comprobamos una elevada incidencia de

TABLA II
INFECCIONES EN EL GRUPO DE TRASPLANTES RENALES DURANTE EL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES Y CON GAL

	Esteroides (n = 45)	GAL (n = 14)	p
Neumonías	5 (11 %)	3 (21 %)	NS
Infección urinaria	11 (24 %)	5 (35 %)	NS
Sepsis	5 (11 %)	5 (35 %)	0,05
Seroconversion a CMV *	5 (11 %)	3 (21 %)	NS
Leucopenia	14 (31 %)	13 (92 %)	0,005
Trombopenia	6 (13 %)	9 (64 %)	0,005

* CMV = Citomegalovirus.

leucopenia y trombopenia en el grupo que fue tratado con GAL.

DISCUSION

El tratamiento de los episodios de rechazo agudo y su evolución continúa siendo el principal problema en la supervivencia del injerto renal. La utilización de la terapéutica convencional mediante choques de esteroides tropieza en porcentajes variables con la aparición de corticorresistencia y la consiguiente falta de respuesta, además de la recurrencia de las crisis²¹⁻²⁴.

En los últimos años la administración de transfusiones pretrasplante^{15,18,19} y nuevas técnicas inmunosupresoras han contribuido a mejorar ostensiblemente la supervivencia del injerto. De éstas hemos utilizado la globulina antilinfocítica equina, intentando comparar su eficacia con el tratamiento convencional del rechazo agudo, en un grupo homogéneo de pacientes con trasplante renal de cadáver. Se utilizó GAL en el rechazo corticorresistente y en el segundo episodio de rechazo por dos motivos: su elevado coste y no estar exenta de morbilidad¹³. La administración de GAL como profilaxis en el postrasplante inmediato es controvertida⁵⁻⁹. Asimismo, HOWARD y cols.²⁰ no encuentran diferencia significativa entre el control del primer episodio de rechazo con terapéutica convencional y el efecto de la GAL. Sin embargo, otros autores sí han conseguido buena respuesta en el tratamiento antirrechazo con la misma^{7,10-12}.

Nuestros resultados iniciales parecen indicar que el uso de GAL en el rechazo agudo aumenta claramente la supervivencia del injerto durante al menos los 3 primeros meses de evolución, destacando la buena evolución de la inmensa mayoría de los rechazos corticorresistentes. Aunque la incidencia de infecciones no fue significativa, existe una tendencia al aumento de las mismas, lo que obliga a una mayor vigilancia de los pacientes y a una rigurosa monitorización de leucocitos y plaquetas, que en nuestro caso sí descendieron significativamente, obligando en algún caso a disminuir la dosis de GAL, mejorando también al reducir las dosis de azatioprina.

BIBLIOGRAFIA

- STARZL, T. E.; MARCHIORO, T. L.; PORTER, K. A.; IWASAKI, Y., y CERILLI, G. J.: «The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal transplantation». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 124: 310, 1967.
- Behring Institute Mitteilungen. ALG Workshop, núm. 54, 1972.
- JAME, K.: «Handbook of Experimental Immunology». Chap 30. Edited by D. Weir. London, Oxford-Blackwell Publishers, 1972.
- MONACO, A. P.: «Antilymphocyte serum». In: *Transplantation*. Edited by J. S. Najarian and R. L. Simmons. Philadelphia. Lea and Febiger, 1972.
- NAJARIAN, J. S.; SIMMONS, R. L.; CANDIE, R. M.; THOMPSON, J.; FRYD, D. S.; HOWARD, R. J.; MATAS, A. J.; SUTHERLAND, D. E. R.; FERGUSON, R. M., y SCHMIDTKE, J. R.: «Seven years. Experience with Antilymphoblast Globulin for Renal Transplantation from cadaver Donors». *Ann. Surg.*, 184: 352, 1976.
- SHEIL, A. G. R.; KELLY, G. E.; WEARS, D.; MAY, J.; JOHNSON, J. R.; IBELS, L. S., y STEWART, J. H.: «Antilymphocyte Globulin in patients with renal allografts from cadaveric donors». *Lancet*, 2: 227, 1973.
- MONACO, A. P., y CODISH, S. D.: «Survey of the current status of the clinical uses of antilymphocyte serum». *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 142: 417-426, 1976.
- TRUCOTTE, J. G.; FREDUSKA, N. J.; HAINES, R. F.; FREIER, D. T.; GIKAS, P. W.; McDONALD, F. D.; JOHNSON, A. G.; MORRELL, R. M., y THOMPSON, N. W.: «Antithymocyte Globulin in renal transplant recipients». *Arch. Surg.*, 106: 484, 1973.
- CHATTERJEE, S. N.: «Antithymocyte globulin in renal transplant recipients». *Arch. Surg.*, 111: 680, 1976.
- LANOIS, B.; CAMPION, J. P.; FAUCHET, R.; KERBAOL, M., y CARTIER, F.: «Prospective randomized clinical trial in patients with cadaver kidney transplant». *Transplant. Proc.*, 9: 1027, 1977.
- SHIELD, III CH. F.; COSIMI, A. B.; TOLKOFF-RUBIN, N.; HERRIN, J., y RUSSELL, P. S.: «Use of antithymocyte globulin for reversal of acute allograft rejection». *Transplantation*, 28: 461-464, 1979.
- LIGHT, J. A.; ALIJANI, M. R.; BIGGERS, J. A.; ODDENINO, K., y REINMUTH, B.: «Antilymphocyte Globulin (ALG) reverses «irreversible» allograft rejection». *Transplant. Proc.*, 13: 475, 1981.
- FILO, R. S.; SMITH, E. S., y LEAPMAN, S. B.: «Reversal of Acute Renal Allograft Rejection with Adjunctive ATG Therapy». *Transplant. Proc.*, 13: 482-490, 1981.
- NOWYGRÖD, R.; APPEL, G., y HARDY, M. A.: «Use of ATG for reversal of Acute Allograft Rejection». *Transplant. Proc.*, 13: 469-472, 1981.
- ALCAZAR, J. M.; PRIETO, C.; GUTIERREZ MILLET, V.; RUILOPE, L. M.; BELLO, I.; MORALES, J. M.; GOMEZ ROLDAN, C.; GALARRETA, J. M.; LEIVA, O., y RODICIO, J. L.: «Influencia de las transfusiones de sangre sobre la supervivencia del injerto renal». *Nefrología*, 3: 58, 1983.
- GUTIERREZ MILLET, V.; NORIEGA, A.; BARRIENTOS, A.; RUILOPE, L. M.; ORTUÑO, M. T.; ALCAZAR, J. M.; PRIETO, C., y RODICIO, J. L.: «Valoración del uso profiláctico intraoperatorio de gentamicina y cefoxitin sobre la incidencia de infecciones bacterianas en 50 trasplantes renales». Libro de Resúmenes de la XII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología. Santiago de Compostela, 262, 1980.
- BARRIENTOS, A.; LEIVA, O.; DIAZ-GONZALEZ, R.; POLO, G.; RUILOPE, L. M.; ALCAZAR, J. M.; RODICIO, J. L.; BOROBIA, V., y NAVAS, J.: «The value of ultrasonic scanning in the differentiation of acute post-transplant renal failure». *J. Urology*, 126: 308, 1981.
- OPELZ, G., y TERASAKI, P.: «Dominant effect of transfusion on kidney graft survival». *Transplantation*, 29: 153, 1980.
- TERASAKI, P.; PERDUE, S.; AYOUB, G.; IWAKI, Y.; PARK, M. S., y MICKEY, M. R.: «Reduction of accelerated failures by transfusion». *Transplant. Proc.*, 14: 156, 1982.
- HOWARD, R. J.; CONDIE, R. M.; SUTHERLAND, D. E. R.; SIMMONS, R. L., y NAJARIAN, J. S.: «The use of Antilymphoblast Globulin in the treatment of renal allograft rejection». *Transplantation*, 24: 419, 1977.
- BELL, P. R. F.; CALMAN, K. C.; WOOD, R. F. M.; BRIGGS, J. D.; PATON, A. M.; McPHERSON, S. G., y KYLE, K.: «Reversal of acute clinical and experimental organ rejection using large doses of intravenous prednisolone». *Lancet*, 1: 876, 1971.
- TRUCOTTE, F. N.; FEDUSKA, N. I.; CARPENTER, E. W.; McDONALD, F. D., y BACON, G. E.: «Rejection crises in human renal transplant recipients». *Arch. Surg.*, 105: 230, 1972.
- VINEYARD, G. C.; FADEM, S. Z.; DMOCHOWSKI, J.; CARPENTER, C. B., y WILSON, R. E.: «Evaluation of corticosteroid therapy for acute renal allograft rejection». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 138: 225, 1974.
- KREIS, H.; LACOMBE, M.; NOEL, L.; DESCAMPS, J. M.; CHAILLEY, J., y CROSNIER, J.: «Kidney graft rejection: Has the need for steroid to be reevaluated?». *Lancet*, 2: 1169, 1978.