

# *Sustitución de ciclosporina por azatioprina en trasplante renal. Resultados al año*

A. Valera, M. González-Molina, M. Cabello, M. A. Frutos, G. Martín-Reyes, P. Aranda y E. López de Novales

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

## RESUMEN

*En 18 enfermos trasplantados de riñón tratados con ciclosporina (CsA) se efectuó la sustitución por azatioprina (Az) a partir del tercer mes. Durante el mismo período de tiempo, 18 enfermos fueron tratados de forma continua con CsA y sirvieron de grupo control. Un enfermo perdió el injerto (5,5 %) en cada grupo en el primer año de evolución por causa no inmunológica y en tres de los enfermos en los que se efectuó el cambio de inmunosupresor hubo que volver al tratamiento con CsA por rechazo que no respondió al tratamiento con choques de esteroides. En el grupo que continuó con CsA, un 11 % tuvo rechazo, y en el que se sustituyó por Az el 38,9 %. Los rechazos (cinco de siete) aparecieron alrededor del día treinta de suprimir la CsA y el cambio de droga se hizo de forma lenta durante treinta días.*

*La incidencia de infección no fue diferente en ambos grupos.*

*Los resultados señalan que aunque en la sustitución reglada de CsA por Az en enfermos trasplantados de riñón puede haber una elevada incidencia de rechazos, no es de esperar la pérdida del injerto si en los casos de rechazos corticorresistentes se vuelve al tratamiento con CsA.*

Palabras clave: **Ciclosporina. Azatioprina. Trasplante renal. Rechazo.**

## CONVERSION FROM AZATHIOPRINE TO CYCLOSPORINE A IN RENAL TRANSPLANTATION. ONE YEAR RESULTS

### SUMMARY

*Eighteen renal transplant patients on treatment with cyclosporine (CsA) for three months were changed to azathioprine (Az). Another group of 18 transplant patients who had received CsA for the same period, continued with this treatment and served as the control group.*

*The incidence of transplant loss in a period of 12 months was the same in each group; one patient (5.5 %). Both losses were from non-immunological causes. In the group receiving Az immunosuppressive treatment, three patients showed rejection which continued in spite of triple steroid bolus therapy and had to resume treatment with CsA.*

*After 12 months, two patients (11 %) in the group receiving continuous CsA*

---

Correspondencia: Dr. M. González Molina.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Regional Carlos Haya.  
29010 Málaga.

Recibido: 24-VII-86.  
Versión definitiva: 6-IX-86.  
Aceptado: 2-X-86.

*treatment showed rejection in comparison with the Az group, in which rejection was shown by 7 patients (38.9 %). Five of these seven rejections occurred some 30 days after suspension of the CsA treatment. The change to Az was effected progressively over a 30 day period.*

*The incidence of infection was the same in both groups.*

*These results indicate that although the substitution of CsA by Az in renal transplant patient may result in a high incidence of rejection, this does not result in transplant loss if, in the case of the corticoid resistant rejections, CsA treatment is resumed.*

**Key words: Cyclosporine. Azathioprine. Renal transplant.**

## Introducción

Desde que Calne <sup>1</sup> publicó la primera experiencia de enfermos trasplantados de riñón tratados con ciclosporina A (CsA), son muchos los autores <sup>2-5</sup> que han corroborado que los porcentajes de injertos funcionantes, en todos los plazos de tiempos estudiados, son superiores a los obtenidos con azatioprina (Az). Se señaló también que con CsA la incidencia de rechazos, o al menos su severidad y la frecuencia y gravedad de las infecciones <sup>6-8</sup>, era menor que con el tratamiento convencional.

El principal problema que presentaba la CsA era su efecto nefrotóxico <sup>9-13</sup>. Se ha señalado que los enfermos con necrosis tubular aguda, si inicialmente eran tratados con CsA, tenían un período de recuperación tubular superior a los tratados con Az <sup>5, 10, 12, 13</sup>. También se especuló con la posibilidad de que la nefrotoxicidad fuera acumulativa, y aunque se han publicado casos de deterioro progresivo de la función renal que podrían requerir la retirada de la droga <sup>6, 8, 14-16</sup>, hay otras comunicaciones que no avalan este concepto <sup>4</sup>. Dentro de esta polémica se han ideado varias estrategias para evitar la nefrotoxicidad, entre ellas la combinación de pequeñas dosis de CsA y Az <sup>17</sup> y la sustitución de CsA por Az una vez superados los primeros meses, en los que hay un mayor riesgo inmunológico. En nuestro medio, al iniciar el tratamiento con CsA en mayo de 1984, teníamos, además, la dificultad de la poca disponibilidad de la droga. Por ello se decidió tratar con CsA sólo durante los tres primeros meses para después continuar con Az. Presentamos los resultados obtenidos con los enfermos que siguieron este protocolo, al menos, durante un año.

## Material y métodos

Los 36 enfermos trasplantados entre los meses de mayo de 1984 y 1985 que siguieron tratamiento con CsA se dividieron en dos grupos de 18 pacientes.

Uno de ellos continuó con CsA durante todo el período de estudio y en el otro se sustituyó esta droga por Az a partir del tercer mes.

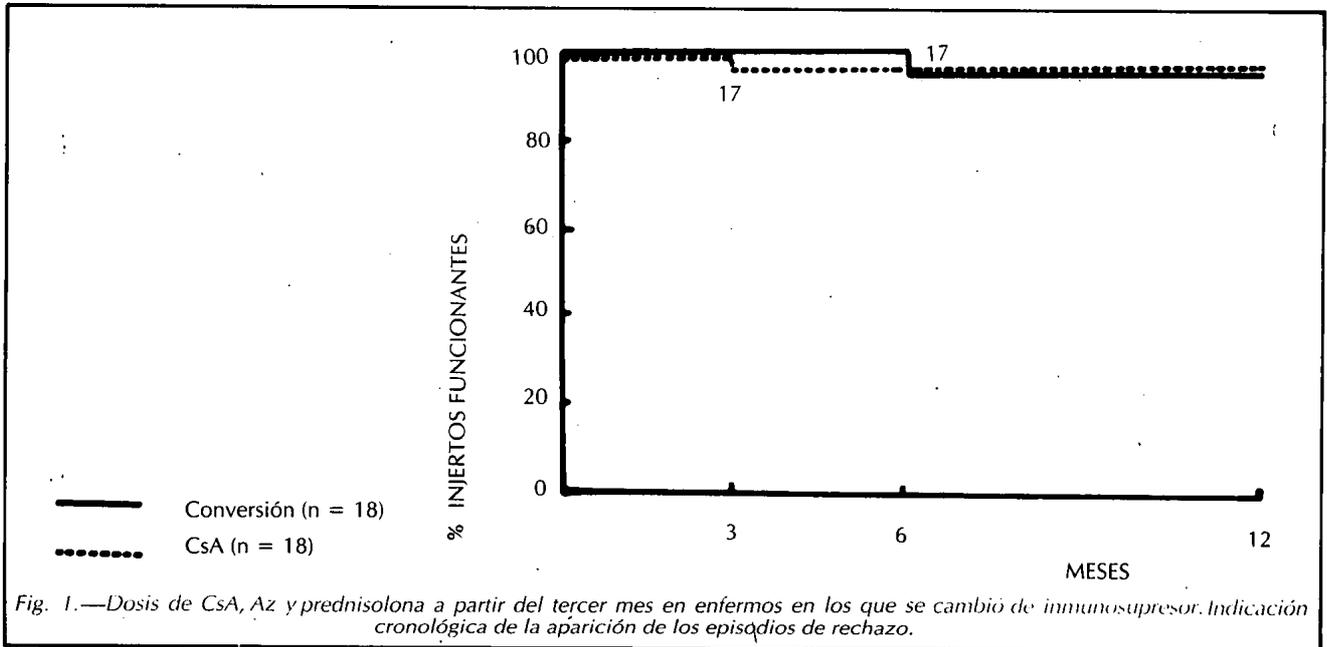
Los criterios de selección para efectuar el cambio de droga fueron los siguientes: enfermos que recibían su primer trasplante, con más de cuatro transfusiones, con mejor compatibilidad, que no tuvieron rechazo severo en la fase de tratamiento con CsA y que mantenían una función renal y estable. El grupo en el que no se sustituyó la CsA por Az lo formaron enfermos que tenían, igualmente, una función renal estable en los tres primeros meses postrasplante.

Los dos grupos no son diferentes en cuanto a edad, isquemias caliente y fría e identidad HLA (tabla I). En el grupo en el que se efectuó el cambio, dos enfermos eran diabéticos y uno recibió el riñón de donante vivo con el que compartía un haplotipo. En el grupo que continuó tratamiento con CsA todos recibieron riñón de cadáver, ninguno era diabético y dos eran retrasplantados.

*Protocolo de inmunosupresión:* Cada enfermo recibió antes de la intervención, por vía oral, 14 mg/kg. de peso de CsA, y en los dos días siguientes a la operación, un tercio de esta dosis por vía intravenosa, diariamente. A partir de esta fecha se continuó con la dosis inicial dividida en dos tomas diarias, y a partir

**Tabla I.** Datos de ambos grupos de pacientes comparados entre sí. Ninguno alcanza significación estadística

	Cambio de droga (n = 18)	Control (n = 18)
Edad (años) . . . . .	30,4 ± 12	33,8 ± 11
N.º transfusiones . . . . .	9,6 ± 3	7,1 ± 5
Incomp. locus A . . . . .	1,33 ± 0,6	1,22 ± 0,6
Incomp. locus B . . . . .	1,2 ± 0,6	1,61 ± 0,5
Incomp. locus DR . . . . .	0,33 ± 0,5	0,33 ± 0,5
Isquemia caliente (min.) . . . . .	2,8 ± 2,7	1,7 ± 1,5
Isquemia fría (horas) . . . . .	24,2 ± 8,7	26 ± 3,4



de esta fecha se determinaban los niveles en sangre total (RIA, Sandoz) y según éstos se iba reduciendo la droga para intentar mantenerla entre 300-800 ng/ml. En general, cada enfermo recibía 4-5 mg/kg/día a partir del segundo mes.

Para sustituir la CsA por Az se siguió la pauta siguiente: a partir del tercer mes, cada cinco días se disminuía la dosis de CsA en 50 mg. y se añadían 50 mg. de Az al tratamiento; así hasta llegar a la dosis tope de Az de 2,5 mg/kg/día y suspender totalmente la CsA (fig. 1). La duración media del cambio fue de treinta días.

**Pauta de prednisolona.** Ambos grupos siguieron el mismo protocolo. Antes de la intervención quirúrgica recibían 125 mg. de 6-metil-prednisolona por vía intravenosa y posteriormente 20-30 mg/día en una sola dosis en el desayuno, según el peso del enfermo. La disminución era progresiva para ambos grupos, de tal forma que al tercer mes el grupo que continuaba con CsA tomaba entre 10 y 15 mg/día y el otro entre 15 y 20 mg/día.

Los episodios de rechazo se diagnosticaron por criterios clínicos o histológicos mediante biopsia renal y se trataron con tres choques de 500 a 1.000 mg. de 6-metil-prednisolona según su severidad. Un paciente que tuvo un rechazo vascular fue tratado, además, con cinco sesiones de plasmaféresis con 2,5 litros de recambio por sesión. El cilindro de biopsia renal fue sometido a un proceso de tinción rápida de cuatro horas para microscopía óptica, de tal modo que dentro del mismo día de realizada se tenía una buena información histológica.

Los enfermos fueron seguidos bajo control ambulatorio rutinario, en el que, además de un examen físi-

co, se hacía creatinina, iones, leucocitos, plaquetas, hematócrito y hemoglobina; semanalmente se determinaban niveles en sangre total de CsA y posteriormente, cuando ya estaban estabilizados, se iban distanciando; periódicamente se controlaba calcio, fósforo, bilirrubina, transaminasas o cualquier otra determinación que la evolución del enfermo requiriera.

**Estudio estadístico:** Los resultados fueron tratados con el programa bioestadístico Invest. Se utilizó el test de Mann-Whitney para comparar datos no apareados y sin distribución normal. Para valorar si existía asociación de caracteres cualitativos se aplicó el test de chi-cuadrado. El 5 % fue considerado como el nivel mínimo de significado estadístico.

## Resultados

Sólo un enfermo (5,5 %) de cada grupo perdió el injerto durante el primer año de evolución, lo que supone un 94,5 % de injertos funcionantes al año (fig. 2) y con una mortalidad de 0. Los dos enfermos perdieron el injerto por la misma causa: trombosis de la arteria renal sobre una estenosis severa previa de gran longitud, que impedía su reparación.

Del grupo tratado con Az, siete pacientes (38,9 %) tuvieron un episodio de rechazo tras el cambio de droga, mientras que en ese mismo período de tiempo, del grupo que continuó tratamiento con CsA, dos (11 %) tuvieron rechazo ( $p = NS$ ). Mientras los enfermos recibieron las dos drogas, ninguno tuvo rechazo, y fue a raíz de la suspensión de la CsA cuando presentaron tales episodios (fig. 1), uno de ellos al segundo día y otro hacia el día 51, pero la mayoría se

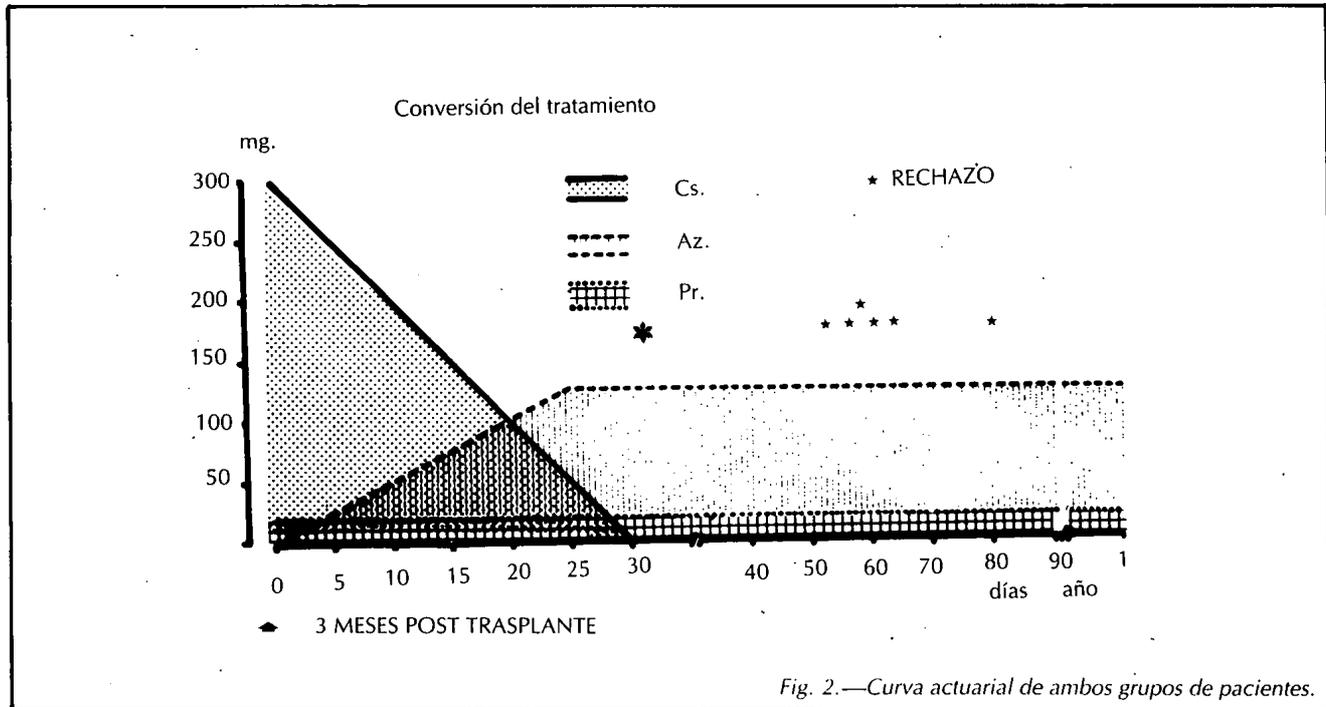


Fig. 2.—Curva actuarial de ambos grupos de pacientes.

presentaron entre los días 23 y 31 de la suspensión de la CsA. La clínica de estos rechazos, salvo la del enfermo que la presentó precozmente, fue poco florida, con elevaciones progresivas de la creatinina sérica, y en tres se hizo biopsia renal, apreciándose un rechazo mixto con predominio de infiltrado intersticial de células mononucleares. Tres (42,8 %) de estos siete enfermos, pese a recibir tratamiento con choques de esteroides, mantuvieron una evolución, lenta de la creatinina sérica, por lo que de nuevo fueron tratados con CsA, obteniéndose niveles de creatinina después de uno y cuatro meses iguales a los previos al cambio de droga y el otro mantuvo una cifra discretamente superior a la previa (1,8 mg/dl. vs 2,2 mg/dl.).

De los pacientes que presentaron rechazo tras el cambio de droga, sólo uno (14,3 %) lo había tenido en los tres primeros meses de evolución y del grupo que no rechazaron, siete (63,6 %) lo habían hecho durante el tiempo que estuvieron con CsA.

Dentro del grupo con Az no había diferencias significativas entre los que rechazaron y los que no lo hicieron en edad, transfusiones previas e identidad inmunológica (tabla II).

La incidencia de infección en el mismo período de tiempo fue de 33 % en los enfermos tratados con Az y del 11 % en el grupo control. En todos los casos se trató de infecciones no importantes, generalmente de origen urinario, excepto un paciente que, tras el cambio de tratamiento inmunosupresor, comenzó con episodios de colangitis de repetición y se comprobó que se trataba de una enfermedad de Caroli.

**Tabla II.** Datos de los enfermos en los que la CsA se sustituyó por Az, agrupados según tuvieran o no rechazo en la evolución posterior al cambiar la inmunosupresión. Comparados entre sí, ninguno tiene significación estadística

	Grupo con rechazo (n = 7)	Grupo sin rechazo (n = 11)
Edad (años) .....	28 ± 13	36 ± 10
Transfusiones .....	8,5 ± 2,6	7,8 ± 4,7
Rechazo previo (%) .....	63,6	14,3

Al sexto mes (tabla III) no había diferencias significativas ( $p = NS$ ) entre las creatininas séricas de ambos grupos ( $1,57 \pm 0,62$  mg/dl. vs  $1,61 \pm 0,56$  mg/dl.). Sí, en cambio, las había ( $p < 0,001$ ) entre los niveles de potasio sérico ( $4,09 \pm 0,35$  mEq/l. vs  $4,64 \pm 0,32$  mEq/l.). En este mismo período de tiempo, el número de hipertensos fue del 72 % en los que pasaron a tratamiento con Az y del 61 % en el grupo control ( $p = NS$ ).

Los efectos secundarios de la CsA fueron frecuentes en los tres primeros meses después del trasplante y desaparecieron por completo en el grupo que se sustituyó por Az, destacando una enferma que presentaba una acidosis tubular renal con hiperpotasemia, que desapareció al suspender la CsA. En el grupo control, a medida que la dosis iba siendo menor, disminuyeron considerablemente, aunque la hiper-

**Tabla III.** Datos de la evolución durante el primer año de los enfermos en los que la CsA se sustituyó por Az y de los que continuaron tratamiento con CsA

	Cambio de droga (n = 18)	Grupo control (n = 18)	
Mortalidad	0	0	
Pérdidas injertos (%)	5,5	5,5	
Rechazos (%)	38,9	11	NS
Infecciones (%)	33,3	11	NS
Creatinina (mg/dl.)	1,57 ± 0,62	1,61 ± 0,56	NS
Potasio (mEq/l.)	4,09 ± 0,35	4,64 ± 0,32	p < 0,001
Hipertensión (%)	72	61	NS

trofia gingival continuó siendo un problema a largo plazo en el 29,4 % de los pacientes, y la hipertricosis en el 16,5 %; en estos pacientes los niveles en sangre total de CsA fueron de  $609 \pm 177,21$  mg/l. (media  $\pm$  DS).

### Discusión

Los criterios seguidos por algunos autores para instaurar un protocolo en el que se iniciara tratamiento con CsA y posteriormente se sustituyera por Az<sup>13, 14</sup> se basaban en dos hechos: en los tres primeros meses postransplante se produce la mayor pérdida de injertos y la CsA a largo plazo puede lesionar el injerto dado su efecto nefrotóxico<sup>9, 11</sup>. Este hecho ha sido muy discutido durante estos años, pues frente a autores que han señalado claramente que el efecto nefrotóxico de la CsA en pacientes trasplantados de corazón<sup>9</sup> podría conducir a la pérdida de un 50 % de la función renal, e incluso en algunos de ellos a una insuficiencia renal severa, otros no han confirmado estos datos<sup>18</sup>. Actualmente hay una serie de factores que pueden haber contribuido a la buena evolución de los pacientes tratados con CsA; como el utilizar dosis más bajas que en la primera fase, el conocimiento de las numerosas interacciones con otras drogas<sup>19-22</sup>, el mayor énfasis en obtener riñones con tiempos de isquemias caliente y fría más cortos y el dato de que la mayoría de los episodios de disfunción renal en períodos precoces del trasplante responden a la reducción de la dosis, una vez descartadas otras posibilidades. En este sentido conviene destacar los resultados del estudio multicéntrico canadiense<sup>18</sup> con enfermos tratados con CsA durante tres años; aunque estos pacientes tenían creatininas superiores a los tratados con Az, la función renal se mantenía estable a partir del sexto mes. Esto indicaría que no hay por qué esperar un efecto nefrotóxico acumulativo a largo plazo si la droga se maneja adecuadamente.

En la actualidad hemos abandonado la práctica del cambio de droga, ya que han desaparecido las principales circunstancias que nos indujeron a adoptar dicha actitud; no hay problemas de disponibilidad de la CsA y hemos adquirido confianza y experiencia en su manejo. No obstante, nos parece interesante publicar los resultados, ya que son positivos y en algunos casos puede plantearse la necesidad de cambiar el tratamiento de CsA por Az, dada la persistencia de efectos secundarios, como por ejemplo la hipertricosis en la mujer o la hiperplasia gingival, además del efecto nefrotóxico. Hemos observado que, aun con dosis pequeñas y niveles aceptables de CsA en sangre total, estos efectos secundarios extrarrenales pueden permanecer a largo plazo en un porcentaje no despreciable de pacientes.

A la sustitución de CsA por Az se han atribuido, en algunas publicaciones, efectos desalentadores con una elevada incidencia de rechazos y de pérdida de injertos<sup>23</sup>; no obstante, en estos casos suele tratarse de cambios de droga no electivos, realizados en períodos de franca disfunción renal o de función no estable, que en muchos casos se debían a episodios repetidos de rechazo. En los pacientes, el cambio de droga se efectuó de forma electiva y se descartaron aquellos que podían beneficiarse de la CsA, tales como los retrasplantados; los menos transfundidos o los enfermos trasplantados con carácter de urgencia que no compartían con el donante una identidad HLA aceptable. También conviene señalar que la mayoría de las sustituciones de CsA por Az publicadas se han hecho bruscamente y en nuestros casos se hizo de forma progresiva. La incidencia de rechazos en los enfermos fue similar a la encontrada por otros autores<sup>24</sup> tras el cambio de droga, y aunque no fue significativamente mayor a partir del tercer mes, que la que presentó el grupo control, pensamos que está condicionado por el corto número de pacientes. Además se observa en nuestros enfermos una correlación entre la supresión de la CsA y la presentación de rechazos que guardan una cronología determinada, apareciendo la mayoría a las cuatro semanas de suspendida la droga. Es importante indicar que no se produjo ninguna pérdida por rechazo, aunque en algunos enfermos hubo que volver al tratamiento con CsA dada la evolución de la función renal. No hubo una incidencia importante de infecciones en relación con la sustitución de CsA por Az, todo lo contrario de lo que han señalado algunos autores.

Como conclusión creemos que nuestros resultados permiten considerar el cambio electivo de CsA a Az como una alternativa válida en el trasplante renal, que se obtiene un altísimo porcentaje de injertos funcionantes y que podría plantearse bajo este criterio y en razón de los efectos secundarios de la CsA. El cambio de inmunosupresor debería limitarse a pacientes de bajo riesgo y es de esperar una alta inci-

dencia de rechazos en las cuatro primeras semanas siguientes a la supresión de la CsA, por lo que la vigilancia de los enfermos en este período de tiempo debe extremarse.

## Bibliografía

1. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thirn S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S y Lewis P: Cyclosporin A as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaver organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet* 2:1033-1036, 1979.
2. Kalan BD, Van Bureu C, Flecher S, Payne WD, Boileau M y Kerman RH: Cyclosporine immunosuppression mitigates immunologic risk factors in renal allotransplantation. *Transplant Proc* 15 (Suppl): 2469-2478, 1983.
3. European Multicenter Trial Group: Cyclosporine and cadaver renal transplantation: One year follow up of a multicenter trial. *Lancet* 2:986-989, 1983.
4. The Canadian Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine and cadaver donor renal transplantation. *New Engl J Med* 309:809-815, 1983.
5. Sterzl TE, Hakala TR y Rosenthal JT: Variable convalescence and therapy after cadaver renal transplantation under cyclosporine-A and steroids. *Surg Gynecol Obstet* 154:819-824, 1982.
6. Kahan BD, Kerman RH, Wideman CA, Flechner SM, Jarowenko M y Van Bureu CT: Impact of cyclosporine of renal transplant practice at the University of Texas Medical School at Houston. *Am J Kidney Dis* 6:288-295, 1985.
7. Ferguson RH y Somner BC: Cyclosporine in renal transplantation: A single institucional experience. *Am J Kidney Dis* 6:296-306, 1985.
8. Milford E, Kirkman R, Tilney N, Strom T y Carpenter Ch: Clinical experience with cyclosporine and azathioprine at Brigham and women's hospital. *Am J Kidney Dis* 6:313-317, 1985.
9. Myers BD, Ross J, Newton L, Metscher J y Perloth M: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
10. Hall BM, Tiller DJ, Duggin GG, Horvath JS, Farnsworth A, May J, Johnson JR y Sheff AG: Post-transplant acute renal failure in cadaver renal recipients treated with cyclosporine. *Kidney Int* 28:178-186, 1985.
11. Murray BM, Paller MS y Ferris TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 28:767-774, 1985.
12. Gordon R, Iwatuki SH, Shaw B y Starzl TH: Cyclosporine-steroid combination therapy in 84 cadaveric renal transplants. *Am J Kidney Dis* 6:307-312, 1985.
13. Keown PA, Stiller CR, Wallace AC, McKenzie FN y Wall W: Cyclosporine nephrotoxicity: Exploration of the risk factors and prognosis of the renal injury. *Transplant Proc* 17:247-253, 1985.
14. Chapman JR y Morris PJ: Cyclosporine nephrotoxicity and the consequences of conversion to azathioprine. *Transplant Proc* 17:254-260, 1985.
15. Sutherland D, Fryd DS, Strand MH, Canafax DM, Ascher NL, Payne WD, Simmons RL y Najarian J: Results of Minnesota randomized prospective trial of cyclosporine versus azathioprine - antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. *Am J Kidney Dis* 6:318-327, 1985.
16. The Canadian Transplant Study Group: Examination of parameters influencing the benefit/detriment ratio of cyclosporine in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 6:328-332, 1985.
17. Simmons RL, Carafax DM, Strand M, Ascher NL, Payne WD, Sutherland D y Najarian JS: Management and prevention of cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: Use of low doses of cyclosporine, azathioprine and prednisone. *Transplant Proc* 17:266-275 (Supl. 1), 1985.
18. The Canadian Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. Analysis at the three years. *N Engl J Med* 314:1219-1225, 1986.
19. Kennedy MS, Deeg HJ, Siegel H, Crowley JJ, Storb R y Thomas ED: Acute renal toxicity with combined use of amphotericin B and cyclosporine after bone marrow transplantation. *Transplantation* 35:211-215, 1983.
20. Thompson JF, Chalmers DAK, Hunnisett AGN, Wood RFM y Morris PJ: Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with cyclosporine. *Transplantation* 36:204-206, 1983.
21. Whiting PH, Simpson JG, Davidson RJJ y Thompson AW: The toxic effects of combined administration of cyclosporine A and gentamicin. *Br J Exp Path* 63:554-561, 1982.
22. Whiting PH, Cuningham C, Thompson AW y Simpson JG: Enhancement of high dose cyclosporin A toxicity by furosemide. *Biochem Pharmacol* 33:1075-1079, 1984.
23. Flechner SM, Lorber M, Van Bureu C, Kerman R y Kahan BD: The case against conversion to azathioprine in cyclosporine treated renal recipients. *Transplant Proc* 17:276-281 (Supl. 1), 1985.
24. Carpenter CB, Milford EL, Kirkman RL, Strom TB, Lazarus JM y Tilney NL: Stability of renal allograft recipients after conversion from cyclosporine to azathioprine. *Transplant Proc* 17:261-265 (Supl. 1), 1985.