

# La ciclosporina A en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente y del rechazo crónico

J. Ballarín, R. Solá, C. Yáñez y E. Gagliardi

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

Sr. Director:

La ciclosporina A (CyA) es un excelente inmunopresor en la profilaxis del rechazo (R). Su papel en el tratamiento del R es más discutido<sup>1-6</sup>.

La hemos utilizado en:

I. Diez pacientes con rechazo agudo corticorresistente (RACR), definido en siete por la ausencia de respuesta a cuatro a seis bolus de metilprednisolona (MP) (tipo I) y en tres por la aparición de un aumento de la creatinina durante la fase de disminución de los corticoides después de un RA. En ocho casos se ha realizado antes del inicio de la CyA una biopsia renal estudiada según los criterios semicuantitativos de Hebertson<sup>7</sup>.

II. Cuatro pacientes con R. crónico (RC) (grupo 2), definido por un deterioro progresivo de la función

renal en ausencia de infiltrado inflamatorio importante y presencia de fibrosis intersticial y/o vascular.

El tratamiento inmunosupresor inicial consiste en la administración de azatioprina y prednisona. El RA se trata con tres bolus de 200 mg. de metilprednisolona (MP). En ausencia de respuesta se añaden uno a tres gramos de MP. Iniciamos la CyA tres a cinco días después del último bolus, cuando no se aprecia un descenso de la creatinina. Se adapta la dosis de mantenimiento para obtener niveles en sangre total comprendidos entre 150 y 300 mg/ml.

Resultados:

*Grupo I.* Controlamos nueve de los 10 RA. La creatinemia, previa a la introducción de la CyA, es de  $3,3 \pm 0,9$  mg. % y al final del período de evolución ( $17,5 \pm 9,4$  meses) es de  $2,2 \pm 0,6$  mg. %. El

Tabla I. Pacientes. Características generales

Paciente	Edad	Creatinina Pre/Post (mg. %)	T. de evolución entre TR/introdc. CyA (días)	Tipo R	Dosis inicial CyA mg/kg/día	T. de evolución total (meses)
1	16	4,9/1,4	11	RACR (1)	14	19
2	25	4,3/Ex.	21	RACR (1)	14	1 (Exitus)
3	20	3,4/2,5	240	RACR (A)	5	25
4	26	2,2/2	300	RACR (1)	6	25
5	25	2,8/3,1	6	RACR (1)	14	17
6	47	2,6/2,8	240	RACR (1)	14	20
7	37	3,5/1,8	20	RACR (a)	6	3
8	37	2,6/1,7	175	RACR (2)	8	27
9	37	2,4/2,1	270	RACR (2)	4	26
10	42	4,4/2,8	30	RACR (2)	14	112
11	19	1,9/2,1	270	RC	4	23
12	16	2,1/2,3	390	RC	4	25
13	49	2,6/3,8	102	RC	4	14
14	47	2,8/3,1	248	RC	6	9

RACR (1) = Rechazo agudo corticorresistente tipo 1.

RC = Rechazo crónico.

EX = Exitus.

paciente 2, afecto de periarteritis nodosa, fallece al cabo de un mes por necrosis intestinal masiva.

*Grupo II.* La creatinina, antes de la introducción de la CyA, es de  $2,3 \pm 0,5$  mg. % y de  $2,8 \pm 0,8$  mg. % al final del período de evolución ( $17,7 \pm 7,5$  meses). Para evitar su nefrotoxicidad a medio plazo en cinco pacientes suspendimos la CyA seis a doce meses después de su introducción, observando en

**Tabla II.** Estudio histológico. Índices pronósticos (Criterios de Herbertson)

<i>Intersticio</i>	
— Infiltrado mononuclear (MN) .....	1,4 ± 0,5
— Hemorragia intersticial .....	0
<i>Vasos</i>	
— Infiltrado MN adherido o irradiado a vasos .....	0,4 ± 0,7
— Necrosis de la media .....	0,2 ± 0,7
<i>Lesión glomerular</i> .....	0,2 ± 0,7
<i>Necrosis tubular</i> .....	0,2 ± 0,2

tres un RA cinco a nueve semanas después de esta suspensión, controlado con bolus de corticoides y reintroducción de la CyA; un cuarto desarrolló un RC.

La CyA aparece, tanto en la literatura como en nuestra experiencia, como una alternativa interesante en el tratamiento del RA corticorresistente<sup>9-12</sup>. Los corticoides potencian su acción aumentando sus niveles en sangre y frenando la interleukina I<sup>8, 13-15</sup>. En el RC el papel de la CyA es de difícil interpretación, probablemente porque este término engloba entidades de significado inmunológico distinto cuyas lesiones de fibrosis son capaces de evolucionar por sí solas. No nos parece prudente suspender la CyA cuando se administra en las indicaciones descritas por la incidencia de R posteriores.

### Bibliografía

- Homan WP, Fabre JW, Millard PR y Morris PJ: Effect of Cyclosporin A upon second-set rejection of rat renal allografts. *Transplantation* 30:354-357, 1980.
- Gratwohl A, Forster I y Sepeck B: Skin grafts in rabbits with Cyclosporin A: absence of induction of tolerance and untoward side effects. *Transplantation* 31:136-139, 1981.
- Schulack JA, Monson D, Shelby J y Corry R: Abrogation of second-set rejection with Cyclosporine. *Transplantation* 36:289-293, 1983.
- Hourmant M, Souillou JP y Guenel J: Interet de l'administration tardive de Cyclosporine A en transplantation rénale: *Néphrologie* 5:46-47, 1984.
- Powles RL, Clinik HM, Spence D, Morgenster G, Watson JG, Selbi PJ y Alexander RP: Cyclosporin a to prevent graft versus host disease in man after allogenic bone-marrow transplantation. *Lancet* 1:327-329, 1980.
- Marquet RL, Heystek GA, Cobussen AC, Niessen GJ y Jeekel J: Cyclosporin A prolongs graft survival in presensitized animals. *Transplantation Proc* 15:518-519, 1983.
- Herbertson BM, Evans DB, Calne RY y Banerjee AK: Percutaneous needle biopsies of renal allografts = relationship between morphological changes present in biopsies and subsequent allograft function. *Histopathology* 1:161-165, 1977.
- Margreiter R, Huber C, Spielberger M y König P: Cyclosporine in the treatment of acute cadaveric kidney graft rejection refractory to high-dose methylprednisolone. *Transplantation* 36:203-204, 1983.
- Margreiter R, Lang A, Koenig HK, Spielberger M, Steiner E y Huber C: Cyclosporine in the treatment of acute allograft rejection refractory to high-dose methylprednisolone, results of a prospectively randomized trial. *Transplantation Proc* 16:1202-1204, 1984.
- Prieto C, Ruilope LM, Alcázar JM, Millet VG, Andrés A, Bello I, Morales JM y Rodicio JL: Ciclosporina en el tratamiento del trasplante renal con rechazo agudo corticorresistente. XVII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología. Las Palmas, 1985.
- Ballarín J, Solá R, Yáñez C, Doñate T y Del Río G: Tratamiento del rechazo agudo corticorresistente con CyA. XVII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología. Las Palmas, 1985.
- MacDonald AS, Belitsky P, Cohen A, Crocker J, Gupta R, Lannon SG y White J: Cyclosporine for steroid resistant rejection in azathioprine treated renal allograft recipients. *Transplantation Proc* 15:(SL-2) LS 2535-2537, 1984.
- Dupont E, Wybran J y Toussaint C: Glucocorticosteroid and organ transplantation. *Transplantation* 37:331-335, 1984.
- Thiel G, Harder F, Loertscher R, Brünisholz M, Landman J, Brunner F, Follet F, Wenk M y Mihatsch M: Cyclosporine alone or in combination with prednisone in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 16:1187-1190, 1984.
- Klintmalm G y Sawe J: High dose methylprednisolone increases plasma Cyclosporine levels in renal transplant recipients. *Lancet* 1:731, 1984.