

# Nefrotoxicidad en los receptores de trasplante cardíaco tratados con ciclosporina A

P. Errasti \*, J. Herreros, R. Arcas, R. Lloréns y A. Purroy \*

\* Servicio de Nefrología. Departamento de Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

## RESUMEN

Se exponen las complicaciones renales en 22 trasplantes cardíacos y dos trasplantes cardiopulmonares (total, 24), efectuados entre julio de 1984 y diciembre de 1987, tratados con ciclosporina A (CyA). La edad de los pacientes osciló entre nueve meses y sesenta años ( $\bar{X} = 38,4$ ). Tres pacientes presentaron insuficiencia renal aguda, oligúrica de breve duración y espontáneamente reversible, y dos pacientes desarrollaron insuficiencia renal aguda prolongada, que requirió tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal y/o hemodiálisis. En varios pacientes se asociaron factores de riesgo o potenciadores de la nefrotoxicidad de la CyA, como la edad de más de cincuenta años, ligera insuficiencia renal pretrasplante, utilización de agentes vasopresores tipo dopamina-dobutamina y drogas potencialmente nefrotóxicas (tobramicina, anfotericina B). Un hecho característico fue que la disminución de la dosis de CyA o su suspensión se asoció a la rápida recuperación de la función renal en todos ellos. Dos pacientes presentaron insuficiencia renal crónica ligera en estrecha relación con la dosis de CyA y sin que mediasen otros factores de riesgo, salvo la edad superior a cincuenta y dos años en ambos casos y las dosis altas y por vía endovenosa de CyA en el pre y postoperatorio inmediato. Seis pacientes con función renal normal presentaron hiperpotasemia  $K = 5,3-6,2$  mEq/l., que respondía parcial y temporalmente a dosis decrecientes de CyA. Ante la escasa respuesta a las medidas terapéuticas habituales se utilizó el mineralocorticoide acetato de fludrocortisona por vía oral, lográndose un control rápido y prolongado de la potasemia a partir de las cuarenta y ocho horas en todos los pacientes. Este tratamiento se acompañó de un aumento en la excreción fraccionada de potasio en orina. Las complicaciones renales fueron reversibles, no dejando secuelas, salvo la insuficiencia renal crónica ligera en dos pacientes. Actualmente funcionan 18 (75 %) de los 24 trasplantes cardíacos, con un seguimiento de uno-seventa y cuatro meses ( $\bar{X} = 14,38$ ), habiendo fallecido seis pacientes entre uno y doce meses por hemorragia cerebral, rechazo o infecciones.

Palabras clave: **Nefrotoxicidad. Ciclosporina A. Trasplante cardíaco. Factores de riesgo.**

## CYCLOSPORINE - ASSOCIATED NEPHROTOXICITY AFTER HEART TRANSPLANTATION

### SUMMARY

We examined the renal complications associated with Cyclosporine A immunosuppression in 22 orthotopic heart transplant recipients and two heart-lung transplant recipients performed between July 1984 and December 1987. Their ages ranged from 9 months to 60 year (mean = 38,4). Three patients developed transient and reversible postoperative acute renal failure and two patients

*developed protracted acute renal failure requiring dialysis therapy. In four patients there were other risk factors for nephrotoxicity such as age older than 50 years, a mild decrease in creatinine clearance prior to transplantation, need for inotropic support after the operation and the use of nephrotoxic drugs (tobramycin, amphotericin B). The decrease or withdrawal of Cyclosporine A (replaced by conventional therapy) was followed by a prompt recovery of renal function in all the patients. Two other patients developed mild chronic renal failure without other risk factors except those related to high dose of cyclosporine A before and after the operative period and the risk factor of age more than 52 years in both patients. Six patients with normal renal function developed hyperkalaemia (K = 5.3-6.2 mEq/l.); they responded initially and briefly to the decreased dose of Cyclosporine A. Due to the lack of control of hyperkalaemia with the usual therapeutic measures, it was decided to use fludrocortisone acetate. All these patients responded to this treatment with a rapid control of the hyperkalaemia within three days. The fludrocortisone treatment was associated with an increased fractional potassium excretion. The renal complications were reversible without consequences, except for the two patients with mild chronic renal failure. The actual patient survival is 75 % (18 patients) of the 24 heart transplants, with a follow-up of 1-72 months (mean = 14.38). Six patients died between 1-2 months of the operation from brain hemorrhage, rejection or infections.*

**Key words: Nephrotoxicity. Cyclosporine A. Heart transplant. Risk factors.**

## Introducción

La utilización de la ciclosporina A (CyA) en el trasplante cardíaco (TC) se inició en 1980 en la Universidad de Stanford por el grupo de Shumway, comprobándose que una de las complicaciones más frecuentes y severas consistía en la nefrotoxicidad<sup>1</sup>. Esta era más fácilmente valorable en el TC por presentar los receptores indemnidad previa de la función renal. La posibilidad de necrosis tubular aguda y el rechazo agudo o crónico hacía el diagnóstico de nefrotoxicidad en el trasplante renal más controvertido. Al extenderse el uso de la CyA, otros equipos de TC corroboraron la nefrotoxicidad de la CyA<sup>2-6</sup>. Esta tenía varias modalidades, pudiéndose presentar en forma de insuficiencia renal aguda (IRA) transitoria de breve duración y reversible tras disminución o suspensión de la CyA, en forma de IRA prolongada o como insuficiencia renal crónica<sup>2-7</sup>. Esta última se caracterizaba por niveles de creatinina sérica más elevados a los seis y doce meses que los equivalentes a los TC tratados con terapia convencional<sup>4-8</sup>. Unos pocos casos evolucionaban a una situación terminal, precisando tratamiento crónico de diálisis<sup>6,7</sup>. La terapia con CyA se asociaba también a hipertensión arterial, fundamentalmente diastólica e hiperpotasemia<sup>6-11</sup>. El objetivo del presente trabajo es analizar la toxicidad renal de la CyA, bien de forma aislada o al asociarse a otras drogas nefrotóxicas en 22 TC y dos trasplantes del bloque corazón-pulmón (total, n = 24) consecutivos tratados con CyA.

## Material y métodos

Desde julio de 1984 a diciembre de 1987 se han realizado 22 TC ortotópicos y dos trasplantes cardiopulmonares. En la tabla I se presentan las características generales de los pacientes. Se trata de 20 hombres y cuatro mujeres con edades de nueve meses a sesenta años ( $\bar{X} = 38,4$ ). Ocho de los pacientes superaban los cincuenta años y tres no sobrepasaban los cinco. En cuanto a la valoración de los candidatos, según el Collaborative Heart Transplant Study (CHTS), había ocho buenos, seis moderados y 10 malos candidatos. Estos últimos por razones de edad, hepatopatía, broncopatía crónica, embolia pulmonar o diabetes previa (tres pacientes). El paciente 7 (MN) presentaba nefrocalcinosis bilateral, con ligera disminución del aclaramiento de creatinina pretrasplante (60 ml/min.), y la paciente 11 (AG) había sido intervenida de heminefrectomía izquierda por reflujo a los ocho años, pero la función renal estaba preservada. El diagnóstico pretrasplante fue de miocardiopatía en 22 casos, bien idiopática-familiar o viral (n = 12), isquémica (n = 8) o secundaria a valvulopatía intervenida (n = 2). Los dos casos del trasplante cardiopulmonar presentaban fibrosis pulmonar terminal por bleomicina y miocardiopatía con hipertensión arterial pulmonar severa. El tratamiento preventivo antirrechazo consistió en los seis primeros pacientes con CyA, 6 mg/kg/día por vía intravenosa (i.v.) durante dos días, iniciándose una a tres horas antes del trasplante. Posteriormente, 15-18 mg/kg/día

por vía oral. Se redujo la dosis de CyA 2 mg/kg/día cada semana, tratando de mantener niveles de CyA en sangre total de 500-1.000 ng/ml. La prednisolona se utilizó a dosis de 120 mg. cada ocho horas el primer día, con reducción progresiva a 1 mg/kg/día al cuarto día y 15 a 20 mg/día al tercer mes. A partir de julio de 1986, y en los últimos 18 receptores, se utilizó terapia triple con dosis de CyA oral de seis a 10 mg/kg/día, tratando de mantener niveles de 300 a 600 ng/ml., azatioprina 1,5 a 2 mg/kg/día y prednisolona a dosis similares al primer protocolo. Los episodios de rechazo agudo se trataron con prednisolona 125 a 500 mg/día durante tres a cinco días, con reducción progresiva posterior y globulina antitímico (GAT) o muromonab-CD3 (OKT3) durante ocho a doce días.

## Resultados

De los 24 TC, 13 pacientes (54 %) presentaron complicaciones renales (tabla I). En todos ellos la CyA jugó un papel, que en ocasiones fue el principal y en otras se asoció a otros factores de riesgo, como insuficiencia renal ligera pretrasplante cardíaco, necesidad de drogas vasopresoras (isoproterenol, dopa-

mina, dobutamina), asociación de antibióticos nefrotóxicos, estados de hipoxia, etc. La relación causal con la CyA fue manifiesta en los seis casos con hiperpotasemia. Tres pacientes hicieron un cuadro de IRA en el postoperatorio de breve duración y espontáneamente reversible. Dos pacientes presentaron un cuadro de IRA que precisó tratamiento con diálisis. Dos pacientes presentaron insuficiencia renal crónica y finalmente seis pacientes presentaron hiperpotasemia (K = 5,3-6,2 mEq/l.) con función renal normal.

Vamos a exponer brevemente a continuación las características de las complicaciones mencionadas:

**IRA espontáneamente reversible:** Lo presentaron tres pacientes (7 [MN], 11 [AG] y 24 [AC]) y se caracterizó por oliguria, con elevación de la urea hasta 1,2-1,7 g. % y de la creatinina a 2,4-3,4 mg. %. Como factores potenciales de riesgo nefrotóxico cabe destacar la edad de cincuenta y ocho años, el hecho de ser diabético y la presencia de nefrocalcinosis bilateral en el paciente 7 (MN), con aclaramiento de creatinina de 60 ml/min. pretrasplante (creatinina, 1,1 mg. %), y el antecedente de heminefrectomía izquierda a los ocho años en el paciente 11 (AG), si bien la creatinina pretrasplante era de 0,9 mg. %. Esta última paciente presentó convulsiones generalizadas a las nueve horas de la intervención, por lo que

**Tabla I.** Características generales de los pacientes

Pacientes	Sexo	Edad	Diagnóstico	Fecha TC	Nefrotoxicidad	Factores de riesgo	Evolución
1. FM	H	17	MD viral	6- 7-84	↑K	Sólo CyA	Exitus = 12- 6-85
2. FM	H	36	MDI	27- 7-84	IRA + diálisis	Hipoxia + dopa + isopr.	Exitus = 6- 9-84
3. JMP	H	41	MDI	16-10-84	—	—	Buena
4. JU	H	53	MDI	3-12-85	IRC	Sólo Cya	Buena
5. GG	H	60	Valvular	28- 2-86	—	—	Buena
6. FA	H	55	MDI	12- 5-86	IRC	Sólo CyA	Buena
7. MN	H	58	Coronariopatía	15- 7-86	IRA	Edad, diabetes, nefrocalc.	Buena
8. JC	H	47	MDI	16- 7-86	↑K	Sólo CyA	Buena
9. SA	M	41	MDI	26- 7-86	IRA + diálisis	Hipoxia + dopa + dobut.	Exitus = 10-10-86
10. JP	H	54	Coronariopatía	5-10-86	—	Diabetes	Buena
11. AG *	M	13	Fibrosis pulmonar	27-10-86	IRA	HNI + tobra + anfor. B	Exitus = 17-12-86
12. NS	H	40	Valvular	10-11-86	—	—	Buena
13. JG	H	38	Coronariopatía	29-11-86	—	—	Buena
14. JB	H	38	Coronariopatía	2- 4-87	—	—	Buena
15. JGN	H	56	MDI	8- 5-87	—	Diabetes	Exitus = 4- 9-87
16. AMP	H	24	MDI	27- 5-87	—	—	Buena
17. CR	H	46	Coronariopatía	19- 6-87	↑K	Sólo CyA	Buena
18. BS	M	5	MDI	30- 6-87	↑K	Sólo CyA	Buena
19. EM	M	9 meses	MD familiar	11- 7-87	↑K	Sólo CyA	Buena
20. PS *	H	51	MDI + HAP	19- 7-87	—	—	Exitus = 12- 8-87
21. SI	H	2	MDI	25- 7-87	↑K	Sólo CyA	Buena
22. JMA	H	58	Coronariopatía	26- 8-87	—	—	Buena
23. JIE	H	43	Coronariopatía	14-10-87	—	—	Buena
24. AC	H	45	Coronariopatía	23-11-87	IRA	Sólo CyA	Buena
n = 24	20 H 4 M	$\bar{X}$ = 38,4		$\bar{X}$ = 14,38			

H: Hombre. M: Mujer. MDI: Miocardiopatía dilatada idiopática. IRA: Insuficiencia renal aguda. Dopa: Dopamina. Isopr: Isoproterenol. HNI: Heminefrectomía izquierda. ↑: Incremento. MD: Miocardiopatía dilatada. HAP: Hipertensión arterial pulmonar. IRC: Insuficiencia renal crónica. Dobut: Dobutamina. Nefrocalc: Nefrocalcinosis. \*: Trasplantes cardiopulmonares.

no se pudo desentubar, presentando al tercer día una infección pulmonar por gramnegativos que fue tratada con tobramicina y una infección pulmonar por *Candida* al quinto día tratada con anfotericina B. A partir del séptimo día se disminuyó progresivamente la dosis de CyA hasta su suspensión y sustitución por GAT, recuperando progresivamente la diuresis y disminuyendo la creatinina de 2,5 mg. % a valores próximos a la normalidad. La reducción de la dosis de CyA (20-40 %) en los pacientes 7 (MN) y 24 (AC) y la asociación o incremento de la dosis de azatioprina en ambos, junto a otras medidas terapéuticas como dopamina a dosis prebeta y furosemida, facilitaron la recuperación de la función renal. Ninguno de los tres pacientes presentó niveles de CyA al cuarto día del postoperatorio superiores a 700 ng/ml. (350-690 ng/ml.). La paciente 11 (AG) falleció posteriormente a los setenta y cinco días por infección pulmonar, y los pacientes 7 (MN) y 24 (AC) se encuentran actualmente bien a los treinta días y dieciséis meses del TC, con creatininas de 1,4 y 1,2 mg. %, respectivamente.

**IRA prolongada:** Los pacientes 2 (FM) y 9 (SA) presentaron IRA tratada con depuración extracorpórea. El paciente 2 (FM) presentó oliguria severa en el postoperatorio inmediato, evolucionando a anuria a partir del tercer día. Este cuadro se asoció a ligera insuficiencia cardíaca derecha por hipertensión arterial pulmonar, ligera hipoxemia, elevación de la bilirrubina a 2,5 mg. % y a la utilización de isoproterenol, dopamina a dosis altas y dobutamina. Se inició diálisis peritoneal al segundo día, siendo suspendida al décimo día postoperatorio por peritonitis. Se continuó con tratamiento de hemodiálisis durante otros trece días (ocho sesiones). La reducción de la dosis de CyA de 18 a 5 mg/kg/día a partir del tercer día, no logró la recuperación de la diuresis (oscilando de 10 a 90 ml/día, hasta el día 24 postrasplante). La suspensión de la CyA el día 25 del postoperatorio y la sustitución por azatioprina 1,5 mg/kg., se acompañó de entrada en poliuria a las veinticuatro-cuarenta y ocho horas de la suspensión de la CyA y la rápida normalización de la creatinina (1,3 mg. %) y de la urea (0,5 g. %) séricas el día 29 del postoperatorio. Este paciente falleció bruscamente el día 35 del postoperatorio por hemorragia cerebral. La paciente 9 (SA) presentó igualmente oliguria en el postoperatorio inmediato, a la que se asoció un cuadro de hipoxemia tras la desentubación precoz, por lo que requirió tratamiento con dopamina y dobutamina. La utilización de dosis altas de furosemida (0,8 a 1,2 g/día) logró diuresis de 1,4 y 2,1 litros los dos primeros días tras el trasplante, pero no obstante, por urea (1,8 g. %) y creatininas (3,6 mg. %) elevadas, requirió diálisis diaria del tercero al séptimo día de la intervención. La suspensión de la CyA al cuarto día y su sustitución por GAT logró el incremento de la diuresis de hasta 4,7 litros al octavo día y la disminución

de la creatinina a 1,3 mg. % y de la urea a 0,7 g. % el día 34 de la intervención. La paciente falleció posteriormente el día 10 de octubre de 1986 por cuadro de infección pulmonar.

**Insuficiencia renal crónica:** Los pacientes 4 (JU), de cincuenta y tres años, y 6 (FA), de cincuenta y cinco años (con cifras basales pretrasplante de creatinina inferiores a 1,2 mg. %), presentaron elevaciones de la creatinina sérica, que respondía parcialmente a la disminución progresiva de la dosis de CyA, y que se hizo más ostensible a partir del quinto mes de la intervención, en que presentaban valores de creatinina oscilando entre 1,7 y 2,2 mg. %. La dosis de CyA al sexto mes del trasplante era de 2,5-3 mg/kg/día, con niveles sanguíneos de 200-300 ng/ml., lo que obligó a la asociación de azatioprina 1,5 mg/kg/día. Esta medida logró la disminución de la creatinina a 1,5 mg. % en el paciente 4 (JU) y la estabilización en valores de 2,2 mg. % en el 6 (FA) en la revisión efectuada a los veinticuatro y diecinueve meses, respectivamente, de la intervención. Ninguno de los pacientes presentó a lo largo del seguimiento niveles de CyA superiores a 1.200 ng/ml. ni el empeoramiento de la función renal se asoció a otras drogas nefrotóxicas. En ambos pacientes cada reducción de la dosis de CyA (de 10-15 %) por la elevación de la creatinina se acompañaba de una reducción de ésta, sin alcanzar nunca los valores basales y para volver a incrementarse a las pocas semanas.

**Hiperpotasemia:** Seis pacientes (25 %) presentaron a lo largo de su evolución elevaciones del potasio (K) sérico entre 5,3-6,2 mEq/l. en presencia de cifras de creatinina y urea normales. Las cifras pretrasplante de K estaban dentro de la normalidad en todos ellos, con tendencia a valores bajos por la utilización de diuréticos. El paciente 1 (FM) presentó elevaciones del K de hasta 6,2 mEq/l. durante la primera semana del postoperatorio, por lo que requirió furosemida a altas dosis (120-180 mg/día), y poliestireno sulfonato cálcico por vía oral. Las reducciones progresivas posteriores de la dosis de CyA se acompañaron de más fácil control de los niveles de K (4,5-5 mEq/l.). A partir del noveno mes, y por cifras de K de 5,2-5,5 mEq/l., a pesar de terapia permanente con furosemida y dosis bajas de CyA de 3,2 mg/kg/día (niveles de CyA de 200-300 ng/ml.), se decidió añadir al tratamiento acetato de fludrocortisona (Astonin Merck) 0,1 mg/día de forma permanente, logrando a partir de las cuarenta y ocho horas la normalización del K (3,5-4,5 mEq/l.). Este paciente falleció posteriormente a los doce meses de la intervención de forma brusca por hemorragia cerebral. El paciente 8 (JC) presentó a partir del día 16 de la intervención cifras de K de 5,3-5,5 mEq/l., con creatinina de 1 mg. % y urea de 0,45 g. %. La natriuria era de 50-60 mEq/l. y el K en orina de 8-12 mEq/l. Reducciones progresi-

vas de la dosis de CyA de 10 a 6 mg/kg/día no lograron la normalización de la cifra de K, a pesar de 40-80 mg/día de furosemida y de poliestireno sulfonato cálcico 80-160 g/día. La asociación de azatioprina en dosis creciente hasta 1,5 mg/kg/día y reducción de la dosis de CyA hasta valores de 3 mg/kg/día (niveles de 200-350 ng/ml.) tampoco lograron la normalización de la potasemia, por lo que se asoció al tratamiento acetato de fludrocortisona 0,1 mg. cada doce horas. La cifra de K en sangre al tercer día de iniciar el tratamiento fue de 3,8 mEq/l. y se asoció a una elevación del K en orina de 20-35 mEq/l. La excreción fraccionada de K se incrementó del 10 al 22 %. Posteriormente se redujo progresivamente la dosis de acetato de fludrocortisona a 0,10 y 0,05 mg/día, suspendiéndola a los dos meses, en que la dosis de CyA era de 2 mg/kg/día y los niveles de CyA de 130 a 170 ng/ml. Con dosis de furosemida de 20 mg/día cinco días a la semana mantiene cifras de K dentro de la normalidad. El caso del paciente 17 (CR) es superponible al ya mencionado previamente, llegando a presentar valores de K sérico de 5,7 mEq/l. en el postoperatorio inmediato. El tratamiento con acetato de fludrocortisona durante dos meses logró la normalización permanente de las cifras de K. En la actualidad, a los seis meses del trasplante, está en tratamiento con dosis bajas de CyA (3,5 mg/kg/día) y furosemida (40 mg/día) tres días a la semana, persistiendo la normalidad del K sérico.

Los tres niños receptores del TC de nuestra casuística, 18 (BS), de cinco años; 19 (EM), de nueve meses, y 21 (SI), de dos años, presentaron hiperpotasemias de 5,3-5,7 mEq/l. Ante la falta de respuesta a la furosemida y dieta pobre en K, requirieron la utilización de acetato de fludrocortisona 0,05 mg/día de tres a cinco días por semana. En los tres casos se acompañó de una elevación del K en orina de 7-12 a 15-25 mEq/l. En el paciente 19 (EM) se pudo suspender esta última medicación a partir del tercer mes, controlándose los valores de K con sólo furosemida. Los otros dos pacientes continúan con el tratamiento mineralcorticoide a dosis bajas a los cuatro y cinco meses del TC.

En la actualidad funcionan 18 (75 %) de los 24 TC, con un seguimiento de uno a cuarenta y dos meses ( $\bar{X}$  = 14,38). Todos ellos tienen actualmente cifras de creatinina inferiores a 1,4 mg. %, salvo dos pacientes con creatinina de 1,5 y 2,2 mg. %, respectivamente. Seis pacientes fallecieron por causas no relacionadas con las complicaciones renales de la CyA.

## Discusión

La nefrotoxicidad por CyA es la complicación más frecuente tras el TC<sup>1-11</sup>. Esta se caracteriza por dis-

función renal postoperatoria precoz o tardía y por hipertensión arterial, hiperuricemia e hiperpotasemia, siendo esta última de gran importancia clínica<sup>6, 9</sup>. Entre los factores de riesgo asociados con la IRA por CyA se han identificado las dosis elevadas, la utilización i.v., la edad superior a cincuenta años, la existencia de valores de creatinina sérica elevados en el preoperatorio, la necesidad de agentes inotrópicos en el pre y postoperatorio inmediato y el efecto sinérgico con otras drogas nefrotóxicas<sup>3-9</sup>. En nuestra casuística, la edad de cincuenta y ocho años y el hecho de ser diabético uno de los pacientes (7, MN), asociado a una ligera disminución del aclaramiento de creatinina pretrasplante por nefrocalcinosis bilateral, y la disminución de la reserva funcional renal por heminefrectomía izquierda en el paciente 11 (AG), asociado al tratamiento con tobramicina y anfotericina B en el último caso, pueden haber jugado un papel aditivo importante. La utilización de agentes inotrópicos en los pacientes 2 (FM) y 9 (SA), asociado a ligera hipoxemia y elevación de bilirrubina sérica en uno de ellos, facilitó la sumación de agentes nefrotóxicos. No obstante, un hecho característico es que la disminución o la suspensión de la CyA se acompañó en todos los casos de una rápida reanudación de la diuresis y recuperación de la función renal, al igual que se ha reportado en la literatura<sup>5-9</sup>. Existe la hipótesis actual, comprobada en el animal experimental, que la CyA produciría una vasoconstricción renal por activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Ello provocaría un aumento de la resistencia vascular renal con disminución del flujo plasmático renal y disfunción renal<sup>6, 9, 12-14</sup>.

Dos pacientes (4 [JU], de cincuenta y tres años, y 6 [FA], de cincuenta y cinco años) presentaron insuficiencia renal crónica, sin otro factor de riesgo asociado salvo la edad y las dosis elevadas de CyA en el pre y postrasplante inmediato por vía i.v. La relación de la elevación de la creatinina con la CyA quedó bien establecida, pues la disminución de la dosis de CyA se asociaba a ligeras disminuciones de los valores de creatinina sérica, y el paso a terapia triple con la asociación de la azatioprina condicionó la disminución de la creatinina de 1,8 a 1,5 mg. % en uno de los pacientes (4, JU) y la estabilización en 2,2 mg. % en el segundo (6, FA). La nefropatía crónica evolutiva, asociada a la toma prolongada de CyA, ha sido un hecho relevante reportado en la literatura<sup>5-9</sup>. Esta se caracteriza analíticamente por niveles elevados de creatinina y urea sanguíneas y disminución del aclaramiento de creatinina y de insulina a los doce meses del trasplante, comparativamente con los TC de control tratados con azatioprina<sup>6, 7</sup>. Biopsias renales tardías demuestran la existencia de un cuadro de atrofia tubular con engrosamiento de membranas basales y fibrosis intersticial, asociado a glomerulosclerosis segmentaria y focal<sup>6, 7</sup>. Se especula que la

nefrototoxicidad crónica por CyA puede ser producida por una vasoconstricción renal persistente, por ser hallazgo común en estos pacientes una disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular<sup>6, 11</sup>. Dependiendo del momento evolutivo y del grado de función renal, puede ser reversible o no tras la reducción o suspensión de la CyA. Hunt y cols.<sup>15</sup> describen que de 15 TC con creatinina sérica superior a 2 mg. % y aclaramientos de creatinina inferiores a 40 ml/minuto, se objetivó una mejoría manifiesta en 14 pacientes tras la suspensión de la CyA y la conversión progresiva al tratamiento con azatioprina. En los 14 pacientes se observó una disminución de la creatinina por debajo de 2 mg. % y elevación del aclaramiento de creatinina por encima de 50 ml/minuto<sup>15</sup>. No obstante, en ocasiones la nefropatía crónica puede evolucionar de forma irreversible a una situación terminal<sup>6, 7</sup>. Nuestra incidencia de nefropatía crónica es pequeña y corresponde a la fase en que se utilizaba la CyA a altas dosis y por vía i.v. La utilización de terapia triple, a partir de julio de 1986, junto a la vigilancia estrecha de las pruebas de función renal y disminución de la dosis de CyA en caso de elevación de la creatinina, justifica que todos los receptores con injerto funcionante tengan en la actualidad valores de creatinina por debajo de 1,5 mg. %, salvo los dos ya mencionados.

Un hecho llamativo en nuestra experiencia es la alta incidencia de hiperpotasemia, seis (25 %) de 24 pacientes y de difícil control con los métodos habituales. Se descartaron otras causas de hiperpotasemia, como diabetes, terapia con antiinflamatorios no esteroideos, intenso catabolismo tisular, dieta rica en K, etc. Este hecho ha sido ya descrito en la literatura en diversos trasplantes de órganos, incluido el cardíaco, tratados con CyA<sup>6-13</sup>. En los seis casos se objetivó la existencia de una disminución de la excreción urinaria de K con función renal normal y la corrección parcial inicial de la hiperpotasemia tras la reducción de la dosis de CyA. La respuesta al tratamiento con acetato de fludrocortisona, cuya utilización había sido ya previamente publicada en la literatura en un solo paciente<sup>11</sup>, fue espectacular, lográndose en todos ellos la normalización del K sérico a las cuarenta y ocho horas del inicio del tratamiento. Se acompañó en todos los casos de un incremento de la secreción tubular de K en la orina. La duración del tratamiento con esta medicación fue de dos a cuatro meses en tres pacientes, en los que se controló la hiperpotasemia tras dosis muy bajas de CyA (2-3 mg/kg/día) y furosemida (20-40 mg/días alternos), siguiéndolo tomando en la actualidad los pacientes 18 (BS), de cinco años, y 21 (SI), de dos años, respectivamente.

Es probable que la buena respuesta a la terapéutica con acetato de fludrocortisona sea una indicación indirecta de que una situación de hipoaldosteronismo

podría jugar un papel en la etiología de la hiperpotasemia inducida por CyA. En este sentido se orientan varios trabajos recientes de la literatura, que sugieren la existencia de una supresión de la actividad de renina plasmática e insensibilidad tubular a la aldosterona inducida por la CyA (hipoaldosteronismo hiporreninémico)<sup>12, 13</sup>.

Como conclusión, nuestros datos indican que la nefrototoxicidad por CyA es un hecho frecuente e importante tras el TC, ya que 13 de 24 pacientes (54 %) presentaron en algún momento disfunción renal precoz o tardía e hiperpotasemia. En ocasiones la CyA fue la única droga implicada, pero en varios pacientes se asociaron otros agentes nefrotóxicos. La reducción de la dosis de CyA o su suspensión se acompañó de reversión total o parcial de la disfunción renal en todos los pacientes. En los pacientes con hiperpotasemia no controlable con las medidas habituales la utilización oral de acetato de fludrocortisona logró un control rápido y prolongado del K.

En la actualidad funcionan 18 (75 %) de los 24 TC y no cabe duda que la utilización de la CyA ha sido uno de los factores principales implicados en la reducción de la mortalidad por rechazo o infecciones.

## Bibliografía

- Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, Hunt SA, Perloth M, Billingham M y Shumway N: Cyclosporine in cardiac transplantation. A 2 1/2 year follow-up. *Transplant Proc* 15:2546-2552, 1983.
- Hunt SA: Complications of heart transplantation. *Heart Transplantation* 3:70-72, 1983.
- McGiffin DC, Kirklin JK y Naftel DC: Acute renal failure after heart transplantation and cyclosporine therapy. *Heart Transplantation* 4:396-399, 1985.
- McKenzie N, Keown P, Stiller C, Kostuk W, Campbell C y Keith F: Effects of cyclosporine on renal function following orthotopic heart transplantation. *Heart Transplantation* 4:400-403, 1985.
- Griffith BP, Hardesty RL, Lee A, Trento A, Thompson ME, Shapiro AP y Bahnson HT: Management of Cyclosporine toxicity by reduce dosage and azathioprine. *Heart Transplantation* 4:410-413, 1985.
- Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 30:964-974, 1986.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Leutscher J y Perloth M: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *New Engl J Med* 311:699-705, 1984.
- Martin M, Packham D, Kingwood C, Cairns H, Khaghani A, Thompson D y Jacob M: Determinants of cyclosporine nephrotoxicity following cardiac transplantation. *Transplant Proc* 19:2516-2517, 1987.
- Kahan B: Immunosuppressive therapy with cyclosporin for cardiac transplantation. *Circulation* 75:40-56, 1987.
- Adu D, Turney J, Michael J y McMaster P: Hyperkalaemia in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Lancet* 2:370-372, 1983.
- Peterson KC, Silberman H y Berne TV: Hyperkalaemia after cyclosporin therapy. *Lancet* 1:1470, 1984.
- Bantle JP, Nath KA, Sutherland DE, Najarian JS y Ferris TF: Effects of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone

- system and potassium excretion in renal transplant recipients. *Arch Int Med* 145:505-508, 1985.
13. Bantle JP, Boudreau RJ y Ferris TF: Suppression of plasma renin activity by cyclosporine. *Am J Med* 83:59-64, 1987.
  14. Thiel G: Experimental cyclosporine A nephrotoxicity: a summary of the International Workshop (Basel, april 24-26, 1985). *Clinical Nephrology* 25:205-210, 1986.
  15. Hunt SA, Stinson EB, Oyer PE, Billingham ME, Gamberg P, Miller J, Schroeder JS, Baldwin JC y Shumway NE: Results of «Immunoconversion» from cyclosporine to azathioprine in heart transplant recipients with progressive nephropaty. *Transplant Proc* 19:2522-2524, 1987.