

Tratamiento con ciclosporina del rechazo agudo de alto riesgo corticorresistente

C. Prieto, J. M. Morales, J. M. Alcázar, L. M. Ruilope, V. G. Millet, M. Praga y J. L. Rodicio

Servicio de Nefrología. Hospital Primero de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Los episodios de rechazo agudo son una realidad clínica frecuente en el trasplante renal con tratamiento inmunosupresor convencional, a pesar de una aceptable histocompatibilidad entre donante y receptor y del efecto beneficioso transfusional.

Las dosis altas de metilprednisolona i.v. controlan un porcentaje importante de estos episodios y, por tanto, debe ser el tratamiento primario de elección. Presentamos 19 receptores de trasplante renal con rechazo agudo corticorresistente que fueron tratados con CyA y dosis bajas de prednisona; el 74 % de los enfermos controlaron el rechazo y un 26 % perdieron el injerto por rechazo agudo irreversible. Concluimos por ello que CyA y dosis bajas de esteroides pueden ser un poderoso medio terapéutico para controlar estos rechazos de alto riesgo, refractarios al tratamiento esteroideo.

CYCLOSPORIN IN THE TREATMENT OF STEROID-RESISTANT REJECTION IN RENAL TRANSPLANTS

SUMMARY

High incidence of acute rejection episodes remain as one of the challenges of renal transplant with conventional treatment.

Methylprednisolone pulses are able to control a substantial proportion of those cases. In a group of 19 cases of steroid-resistant acute rejection episodes, CyA has been used as the main immunosuppressive treatment associated with low dose prednisone.

A good outcome has been found in 74 % of the cases treated with CyA. These results indicate that CyA can be safely and reliably employed for the treatment of steroid-resistant acute rejection episodes in human renal transplants.

Introducción

En 1972, Borel¹ demostró que la ciclosporina (CyA) con poco efecto antifúngico, objetivo para el cual fue estudiada, poseía importantes propiedades inmunosupresoras.

Seis años más tarde, y después de un estudio experimental amplio, la droga fue administrada por primera vez a dos receptores de trasplante renal y médula ósea^{2,3}. La eficacia de la CyA en el tratamiento profiláctico del rechazo agudo en el trasplante renal es un hecho ampliamente aceptado y demostrado en diversos estudios clínicos prospectivos randomizados en pacientes tratados con régimen convencional y otros con CyA⁴⁻⁷. Experimentalmente se ha afirmado que la CyA es poco eficaz en el rechazo agudo establecido del trasplante^{8,9}, posiblemente basado en el mecanismo de acción que interfiere con la producción de interleukina-2 y, por tanto, en la activación y diferenciación de las células T citotóxicas. Por tal motivo clásicamente se recomendó administrarla en la fase precoz de estimulación antigénica del proceso inmune. Presentamos los resultados del tratamiento con CyA del rechazo agudo corticorresistente.

Material y métodos

Diecinueve pacientes, 13 varones y seis hembras, con edades entre diecisiete-cincuenta y dos años (media, 33 ± 10), se incorporaron en este estudio entre junio de 1984 y febrero de 1985. El origen del donante fue: 18 procedentes de cadáver y uno de vivo familiar. Los enfermos recibieron transfusiones previas al trasplante entre 3-36 unidades (media, 11 ± 8). La selección de los pacientes para trasplante fue basada en el sistema de histocompatibilidad HLA con prioridad en la compatibilidad DR. Todos los receptores recibieron tratamiento de profilaxis inmunosupresora convencional con prednisona 0,5 mg/kg/día durante los primeros sesenta días postrasplante, disminuyéndola progresivamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 7,5-10 mg/día; azatioprina 4 mg/kg/día los dos primeros días postrasplante, disminuyendo la dosis de mantenimiento a 2 mg/kg/día, y un ciclo de globulina antitímocítica a dosis de 10 mg/kg/día durante los primeros quince días postrasplante. El diagnóstico de crisis de rechazo agudo fue realizado basándose en datos clínicos, bioquímicos, ecográficos y biopsia renal percutánea. El tratamiento de los episodios de rechazo consistió en choque de metilprednisolona i.v. a una dosis de 10-13 mg/kg/día durante tres días consecutivos. Definimos como episodio de rechazo agudo corticorresistente aquel que no respondió favorablemente a la administración intravenosa de dosis altas de metilprednisolona i.v. o dicha respuesta fue parcial y/o poco durade-

ra en el tiempo, con posterior elevación de los niveles de creatinina sérica. El tratamiento del rechazo agudo corticorresistente se realizó con CyA a dosis inicial de 14 mg/kg/día en solución oral, distribuido en dos tomas al día durante cinco-siete días, para posteriormente disminuir la dosis según niveles sanguíneos de CyA (400-600 ng/ml.) y criterios clínicos, especialmente función renal, llegando a una dosis de mantenimiento de 3,5-6 mg/kg/día; disminución progresiva de la dosis de azatioprina, para suspenderla en el espacio de cinco días, y prednisona a dosis de mantenimiento de 10-15 mg/día.

Resultados

Presentados en la tabla I, del total de 19 pacientes se produjeron 23 episodios de rechazo agudo, de modo que cuatro enfermos tuvieron dos episodios, siendo tratado con CyA el último. No hubo diferencias significativas respecto a la histocompatibilidad HLA y el único paciente que compartía los dos antígenos DR con su donante sufrió trasplantectomía por rechazo agudo severo. Once pacientes (58 %) controlaron eficazmente con CyA el rechazo corticorresistente, mejorando significativamente los niveles de creatinina sérica, y el tiempo transcurrido para producir el efecto fue de cuarenta y ocho horas hasta diez días; después de recibir la droga, ninguno de estos casos presentó nuevos episodios de rechazo. Tres pacientes (16 %) bloquearon el ascenso progresivo de la creatinina con la CyA y en dos de ellos hubo una respuesta inicial más favorable, para volver a los niveles de

Tabla I. Pacientes con rechazo agudo corticorresistente tratados con ciclosporina

	Cr al iniciar CyA (mg. %)	Cr actual	Dosis man- tenimiento	Seguimiento (meses)
P. P.	4,6	1,2	6	14,5
A. B.	5,1	Nefrectomía	—	—
J. R.	4,4	1,8	4,9	19
A. F.	13,8	2,9	4,7	15
E. P.	1,6	1,2	5,2	15,5
D. P.	2,6	1,3	5,8	15
N. F.	8	Nefrectomía	—	—
J. C.	2,6	1,5	5,2	14
F. C.	2,9	3	7,5	15
H. D.	4	1,1	4,6	20
J. M.	5,1	5,5	6	17
L. G.	3	1,4	3,6	15
L. R.	—	Nefrectomía	—	—
J. H.	3,6	2,9	5,2	14
E. C.	—	Nefrectomía	—	—
D. L.	6	0,9	10	14
J. V.	—	Nefrectomía	—	—
L. V.	3,7	3,5	5,3	13
M. G.	8,7	4,8	5,5	12

creatinina previos. Cinco enfermos (26 %) perdieron el injerto por rechazo incontrolable, aunque dos en un principio respondieron a la terapéutica. De los enfermos que viven con el injerto, el tiempo medio de seguimiento ha sido de 15,2 meses (doce-veinte meses). La evolución de uno de los casos se muestra en la figura 1. Este paciente tuvo convulsiones como efecto secundario a la CyA.

Discusión

Desde la introducción de la CyA por Calne en el año 1978 en el arsenal terapéutico inmunosupresor del trasplante renal, varios han sido los ensayos clínicos que han demostrado fehacientemente su eficacia en el tratamiento profiláctico del rechazo agudo ⁴⁻⁷. Los resultados de algunos estudios clínicos controlados multicéntricos con CyA, como los de Canadá ⁶, Europa ⁵ y de Tilney y cols. ¹⁰, han demostrado una mejoría del 15-20 % en la supervivencia del año del injerto de cadáver, comparado con el tratamiento convencional. La asociación con dosis bajas de esteroides potencia probablemente el efecto inmunosupresor de la CyA y permite utilizarla a dosis más bajas, con la ventaja de disminuir notablemente la incidencia de nefrotoxicidad. Sin embargo, la utilización de CyA en el tratamiento del rechazo sin previo choque de esteroides o del rechazo agudo corticorresistente no se ha desarrollado en los primeros ensayos clínicos con esta droga, probablemente debido

a que el mecanismo de acción, al interferir la producción de interleukina-2 y la activación y diferenciación de la población linfocitaria T sugeriría que, una vez establecido el rechazo, el uso de la droga sería ineficaz. Por otro lado, no fueron favorables los hallazgos «in vitro» y en experimentación animal, en los cuales Borel, utilizando CyA, no pudo controlar el rechazo establecido del injerto de piel en ratones ¹¹; Lindsey no consiguió demostrar efecto beneficioso de la CyA en la respuesta secundaria en conejos previamente inmunizados con albúmina sérica bovina, y Homan tuvo muy escasos resultados en el tratamiento del rechazo establecido en el trasplante renal de rata ⁸. Sin embargo, la CyA demostró ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad del injerto contra huésped del trasplante de médula ósea ¹². Se han realizado algunos trabajos clínicos utilizando la droga en el tratamiento del rechazo agudo establecido y del rechazo agudo corticorresistente con resultados alentadores ¹³⁻¹⁷. Las bases teóricas para explicar el efecto de la CyA no están claras y los estudios «in vitro» demuestran que la droga tiene diferentes efectos sobre las células T, de tal modo que cuando son cultivadas con antígeno o mitógeno en presencia de CyA no se produce activación de las células T y, por otro lado, las células T activadas que se cultivan con antígeno o mitógeno y CyA se inhiben en la producción de linfocinas ¹⁸; por tanto, existen datos «in vitro» que podrían explicar la efectividad de CyA en el rechazo establecido.

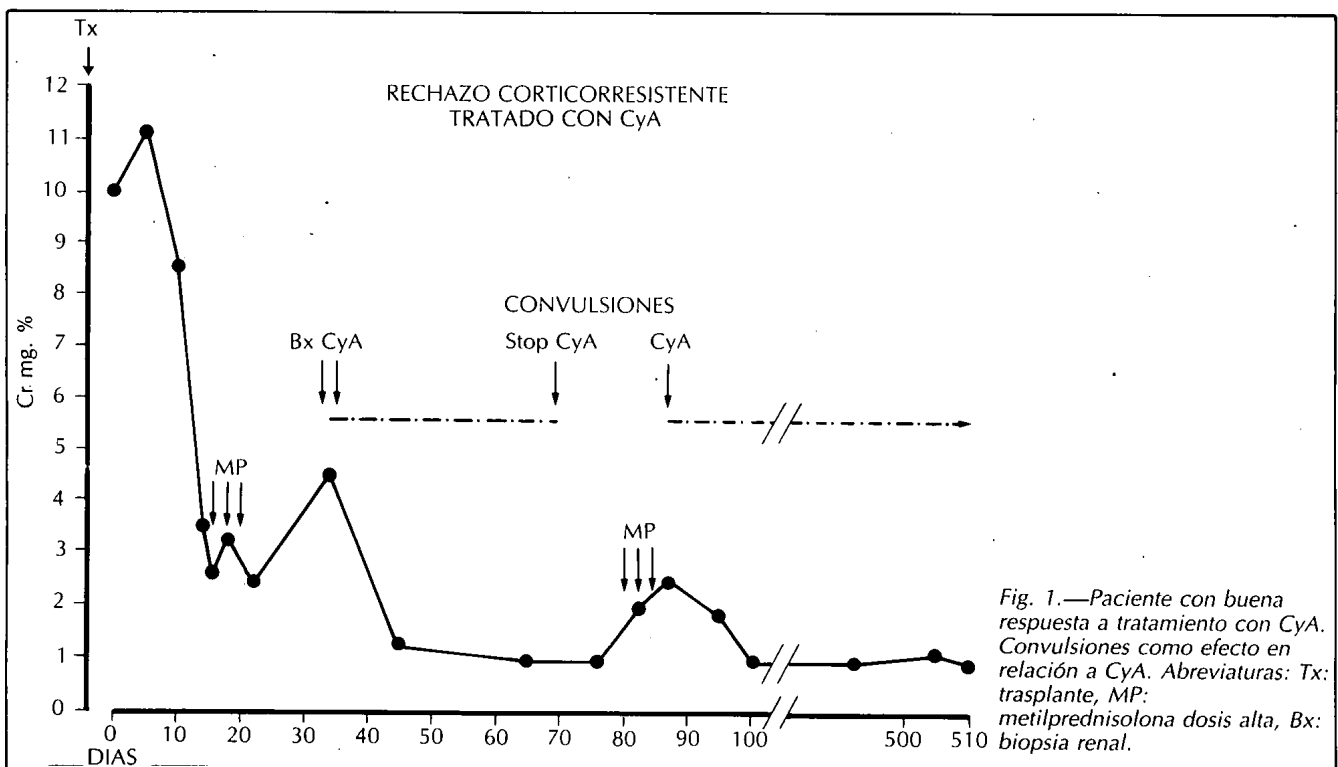


Fig. 1.—Paciente con buena respuesta a tratamiento con CyA. Convulsiones como efecto en relación a CyA. Abreviaturas: Tx: trasplante, MP: metilprednisolona dosis alta, Bx: biopsia renal.

Presentamos en este trabajo los resultados de un protocolo de tratamiento del rechazo agudo corticorresistente con CyA para intentar controlar esta situación de grave riesgo para la supervivencia del injerto. Los enfermos iniciaron tratamiento profiláctico del rechazo con terapia convencional: azatioprina, prednisona y globulina antitumoral, y todos ellos presentaron en algún momento de su evolución un episodio de rechazo agudo corticorresistente que trató el rechazo, bien estabilizando o mejorando la función renal en 14 pacientes (74 %), y cinco enfermos (26 %) perdieron el injerto de forma irreversible, habiendo respondido en el inicio de la terapéutica dos de ellos. La respuesta favorable a la administración de CyA tuvo lugar en tres pacientes a las cuarenta y ocho horas de iniciar el tratamiento y ningún enfermo de los que respondieron favorablemente presentó nueva crisis de rechazo, siendo el efecto secundario más frecuente e importante la nefrotoxicidad, que controlamos ajustando la dosis de la droga según niveles sanguíneos y función renal. La dosis de mantenimiento por debajo de 5 mg/kg/día mantiene bien el injerto y es menor la incidencia de nefrotoxicidad. Las dosis altas de metilprednisolona deben ser utilizadas como tratamiento primario del rechazo agudo, ya que controla la mayoría de los episodios. Los pacientes que fracasan a esta terapéutica casi invariablemente pierden el injerto. Creemos, por tanto, que este protocolo con CyA mejora el índice de supervivencia del injerto con tratamiento convencional al tratar con éxito un porcentaje considerable de estos rechazos de alto riesgo.

Bibliografía

1. Borel JF: The history of cyclosporin A and its significance. In White DJG ed. *Cyclosporin A*. Oxford, Elsevier Biomed Press 5-17, 1981.
2. Calne RY, White DJG, McMaster P, Evans DB, Thirn S, Dunn DC, Creddock GN, Pentlow DB y Rolls K: Cyclosporin A in patients receiving renal allograft from cadaver donors. *Lancet* II:1323-1327, 1978.
3. Powles RL, Barrett AJ, Chink H, Kay HEM, Shane J y McElwain TJ: Cyclosporin A for the treatment of graft-versus-host disease in man. *Lancet* II:1327-1331, 1978.
4. Ferguson RM, Rynasiewicz JJ y Sutherland DER: Cyclosporin A in renal transplantation: a prospective randomized trial. *Surgery* 175:182, 1982.
5. European Multicentre Trial Group: Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one year follow-up a multicentre trial. *Lancet* 21:986-989, 1983.
6. The Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporin in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809-815, 1983.
7. Starlz TE, Hakala TR, Rosenthal JT, Iwatsuki S y Shaw BW: Variable convalescence and therapy after cadaveric renal transplantation under cyclosporine A and steroids. *Surg Gynecol Obstet* 154:819-825, 1982.
8. Homan WP, Fabre JW y Millard PR: Effect of cyclosporin A upon second-jet rejection of rat renal allograft. *Transplantation* 30:354, 1980.
9. Gratwohl A, Forster I y Speck B: Skin graft in rabbits with cyclosporin A: absence of induction of tolerance and untoward side effects. *Transplantation* 31:136, 1981.
10. Tilney NL, Kirkman R, Araujo JL, Carpenter CB, Milford EL, Reinherz EL, Scholssman SF y Strom TB: Use of cyclosporin and monoclonal antibodies in clinical renal transplantation. *Transplant Proc* 15:2889-2895, 1983.
11. Borel JF: Cyclosporine A. *Present Experimental Status Transpl Proc* 13:344, 1981.
12. Powles RL, Clink HM y Spence D: Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet* I:327-329, 1980.
13. 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.
14. MacDonald AS, Belitsky P, Cohen A, Crocker J, Gupta R, Lannon SG y White J: Cyclosporine for steroid-resistant rejection in azathioprine-treated renal graft recipients. *Transplant Proc* vol. XV, 4, suppl 1 (December) 1983.
15. Dickerman RM, Vergne-Marivi P, Long DL, Nesser DA y Vellen RL: The use of cyclosporine in treating acute allograft rejection. *Transplant Proc* vol. XV, 4, suppl 1 (December) 1983.
16. Hoyry P, Willebrand E, Taskinen E y Anonen J: Cyclosporine in treatment of corticosteroid-resistant episodes of rejection. *Arch Surg* 118:750-755, 1983.
17. Petterson E, Ahonen J, Eklund B y Hockerstedt K: Treatment of acute rejection with cyclosporine. *Transplant Proc* vol. XVII, 5 (October) 1984.
18. Borel JF y Lafferty KJ: Cyclosporine: Speculation about its mechanism of action. *Transpl Proc* 15:1881-1885, 1983.