

Globulina antilinfocítica, ciclosporina y esteroides en el trasplante renal

J. M. Griñó, A. M. Castelao, I. Sabaté, M. Mestre, S. Gil-Vernet, E. Andrés, R. Sabater y J. Alsina

Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

RESUMEN

Se efectuó un ensayo clínico prospectivo y randomizado para evaluar los beneficios de bajas dosis iniciales de ciclosporina (CyA) y suero antilinfocitario (SAL) los primeros días después del trasplante. Se establecieron dos grupos de pacientes según la pauta inmunosupresora. Grupo A: CyA 8/mg/kg/día, SAL a días alternos hasta un máximo de seis dosis y prednisona 0,25 mg/kg/día. Grupo B: CyA 15 mg/mg/kg/día y prednisona 0,5 mg/kg/día. Resultados: Supervivencia del injerto al año: grupo A, 100 %; grupo B, 95 %. Supervivencia del paciente al año: 100 % en ambos grupos. Incidencia de insuficiencia renal postrasplante: grupo A, 16 %; grupo B, 14 % (NS). Duración de la oliguria: grupo A, $4,6 \pm 2,4$ días; grupo B, $12,2 \pm 6$ días (NS, $p = 0,07$). Incidencia de rechazo agudo durante los tres primeros meses: grupo A, 16 %; grupo B, 33 % (NS, $p = 0,18$). Dosis acumulativas de esteroides a los seis meses: grupo A, 2.853 ± 962 mg.; grupo B, 3.463 ± 687 mg. ($p = 0,01$). Dosis acumulativas de CyA a los seis meses: grupo A, 993 ± 284 mg.; grupo B, 1.298 ± 491 mg/kg. ($p = 0,01$). A los tres y seis meses los niveles de creatinina sérica eran similares en ambos grupos y no se observó infección severa en ningún paciente.

En conclusión, diremos que el régimen triple ofrece resultados similares al CyA y los esteroides en cuanto a la supervivencia del injerto y del receptor, pero parece reducir la duración de la oliguria, la incidencia de rechazo agudo y disminuye significativamente las dosis acumulativas de CyA y esteroides sin asociarse a infecciones oportunistas severas.

Palabras clave: **Bajas dosis de ciclosporina. Suero antilinfocitario. Trasplante renal.**

ANTILYMPHOCYTE GLOBULIN, CICLOSPORINE AND STEROIDS IN RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

A prospective randomised trial was conducted in order to evaluate the benefits of low CyA doses and ALG in the first days after transplant. Two groups of patients were documented. Group A ($n = 36$): CyA 8 mg/kg/d, ALG 10 mg/kg alternate day to a maximum of 6 doses and prednisone 0.25 mg/kg/d. Group B ($n = 36$): CyA 15 mg/kg/d and prednisone 0.5 mg/kg/d. Results. 1 year graft survival: group A 100 %, group B 95 %. 1 year patient survival: 100 % in both groups. Incidence of postrasplant renal failure: group A 16 %, group B 14 % (NS);

duration of oliguria: group A 4.6 ± 2.4 d, group B 12.2 ± 6 d (NS, $p = 0.07$). Incidence of acute rejection during the first 3 months: group A 16 %, group B 33 % (NS, $p = 0.18$). 6 months cumulative steroids dose: group A $2,853 \pm 962$ mg, group B $3,463 \pm 687$ mg ($p = 0.01$). 6 months cumulative CyA dose: group A 993 ± 284 mg/kg, group B $1,298 \pm 491$ mg/kg ($p = 0,01$). At 3 and 6 months serum creatinine was comparable in both groups and no major infection was observed in any patient.

In conclusion, the triple regimen give similar results to CyA and steroids on graft and patient survival but seems to reduce the duration of oliguria and the incidence of acute rejection, decreases significantly the cumulative doses of steroids and CyA, and is not associated with opportunistic infections.

Key words: Low dose cyclosporine. ALG. Renal transplantation.

Introducción

La nefrotoxicidad de la ciclosporina (CyA) es uno de los problemas más importantes en el manejo de esta droga en el trasplante renal, puesto que el injerto es a la vez el órgano diana del rechazo y de la toxicidad. Las dosis elevadas iniciales de CyA para evitar el rechazo pueden inducir toxicidad renal y hepática y, por otra parte, no se garantiza una inmunosupresión completa dado que la CyA ejerce su efecto inmunosupresor predominantemente sobre el tejido linfóide¹. La nefrotoxicidad de la CyA cuando incide sobre una insuficiencia renal postrasplante puede prolongar los períodos de oliguria y reduce la supervivencia del injerto².

Para evaluar los beneficios de unas bajas dosis iniciales de CyA se realizó un estudio prospectivo y randomizado en el trasplante renal de cadáver, en el que se compararon una pauta de inmunosupresión usando bajas dosis de CyA, suero antilinfocitario (SAL) y bajas dosis de esteroides con otra ya previamente utilizada en nuestra unidad, usando dosis más elevadas de CyA y esteroides³.

Material y métodos

Setenta y dos pacientes receptores de un primer trasplante renal de cadáver se incluyeron en este estudio desde enero de 1986 hasta marzo de 1987. No entraron en este estudio los enfermos diabéticos e hipersensibilizados. Se establecieron dos grupos de pacientes (A y B) según la pauta de inmunosupresión recibida.

En el grupo A los pacientes recibían 3 mg/kg. de CyA endovenosa antes de la operación, y en el postoperatorio 2 mg/kg/día, dividida en dos dosis diarias hasta que se iniciaba la vía oral a razón de 8 mg/kg/día.

Las modificaciones posteriores de las dosis de CyA se efectuaron para mantener los niveles en sangre to-

tal entre 300 y 600 ng/ml. (radioinmunoensayo policlonal, Sandoz). Se administró SAL equino a razón de 10 mg/kg. endovenoso el primer día después del trasplante y posteriormente a días alternos hasta un máximo de seis dosis. Después de tres dosis se interrumpía la administración de SAL si ya se habían alcanzado niveles sanguíneos de CyA iguales o superiores a 400 ng/ml. Las modificaciones en la dosificación de SAL se efectuaban para mantener los niveles de células CD3+ en sangre periférica entre el 10-20 %. Se administró 1 mg/kg. de metilprednisolona durante el acto quirúrgico y en el postoperatorio prednisona a razón de 0,25 mg/kg/día con reducción subsiguiente hasta 0,1 mg/kg/día. Las crisis de rechazo se trataron con prednisona 3 mg/kg., reduciéndose a 0,25 mg/kg/día en cinco semanas.

En el grupo B los enfermos recibían CyA a razón de 5 mg/kg/día antes de la intervención y después de la cirugía esta misma dosis se dividía en dos administraciones diarias hasta que se iniciaba la vía oral a razón de 15 mg/kg/día. Los niveles sanguíneos de CyA se mantenían entre 300 y 800 ng/ml. En este grupo la prednisona se administraba a dosis de 0,5 mg/kg/día. Las crisis de rechazo se trataron con tres bolus de metilprednisolona de 500 mg. sin modificar las dosis basales de esteroides.

El número de pacientes de cada grupo y sus características se detallan en la tabla I. Ambos grupos eran similares en cuanto a edad, compatibilidad DR, tiempo de isquemia fría, y todos ellos habían recibido más de tres transfusiones de modo prospectivo antes del trasplante.

Resultados

Los resultados se detallan en la tabla II. La incidencia de la insuficiencia renal postrasplante fue del 16 % en el grupo A y del 14 % en el grupo B y la duración de la oliguria fue más corta en el grupo A que en el grupo B, aunque no de forma estadística-

Tabla I. Detalle de los pacientes

	Grupo A	Grupo B	
Núm. de pacientes	36	36	
Edad (media ± DE)	38 ± 10	38 ± 10	p = 0,97
Sexo:			
Varones	28	22	
Hembras	8	14	
Incompatibilidades DR:			
0-1	33 (91 %)	33 (91 %)	
2	3	3	
Media (SE)	0,8 (0,07)	0,8 (0,08)	p = 0,89
Transfusiones	≥ 3	≥ 3	
Isquemia fría (h.)	21,8 ± 5,6	21,8 ± 5,7	p = 0,96

Tabla II. Resultados

	Grupo A	Grupo B	P
Núm. de pacientes	36	36	
Incidencia IRPT	16 %	14 %	NS
Duración de la oliguria (días)	4,6 ± 2	12,2 ± 6	NS
Incidencia de rechazo (3 m.)	16 %	33 %	NS
Crs a los 6 m. (μmol/l.)	150 ± 42	145 ± 33	NS
Dosis de CyA a los 3 m. (mg/kg/d.)	6,1 ± 2,1	6,1 ± 2,4	NS

IRPT = Insuficiencia renal postrasplante. Crs = Creatinina sérica. m. = Meses.

mente significativa. La incidencia de rechazo agudo después de los tres primeros meses del trasplante fue más baja en el grupo A que en el grupo B, aunque no de forma significativa. En el grupo A, seis pacientes presentaron seis episodios de rechazo, y en el grupo B, 12 pacientes sufrieron 13 episodios de rechazo agudo. En el grupo A, los episodios de rechazo agudo se asociaron con niveles de células CD3+ mayores del 40 %. En el grupo A, el 47 % de los pacientes recibieron menos de seis dosis de SAL.

Las dosis medias acumulativas de esteroides a los tres y seis meses después del trasplante fueron significativamente inferiores en el grupo A que en el grupo B (fig. 1), y las dosis medias acumulativas de CyA fueron también significativamente inferiores en el grupo A (fig. 2). Tal como se establece por protocolo, las dosis iniciales de CyA fueron superiores en el grupo A, pero al cabo de un mes del trasplante se igualaron las dosis de CyA en ambos grupos (Fig. 3). Los niveles medios de CyA fueron significativamente inferiores en el grupo A que en el grupo B durante las dos primeras semanas después del trasplante, para desaparecer posteriormente (fig. 4). La evolución de las cifras medias de creatinina sérica fue similar en ambos grupos a lo largo del seguimiento. Durante los tres primeros meses después del trasplante la incidencia de episodios agudos de nefrotoxicidad por CyA fue supe-

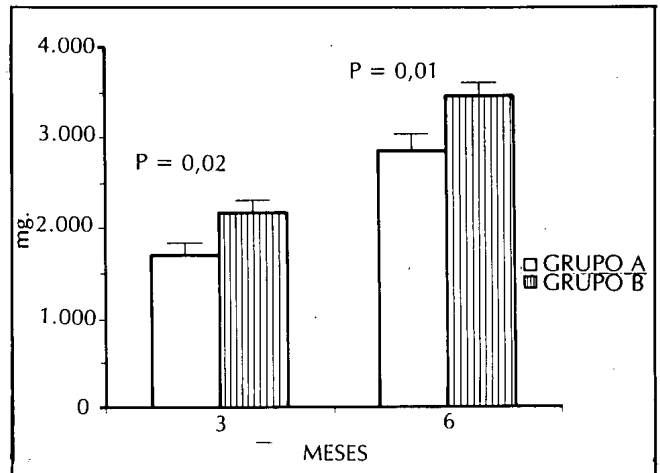


Fig. 1.—Dosis acumulativas de esteroides en ambos grupos.

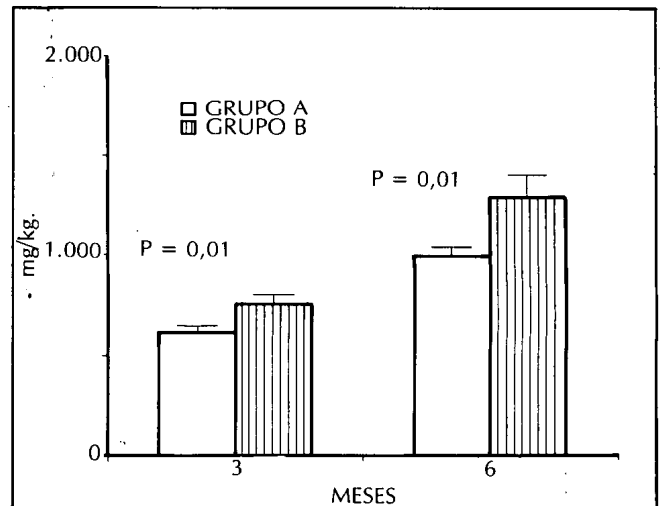


Fig. 2.—Dosis acumulativas de CyA.

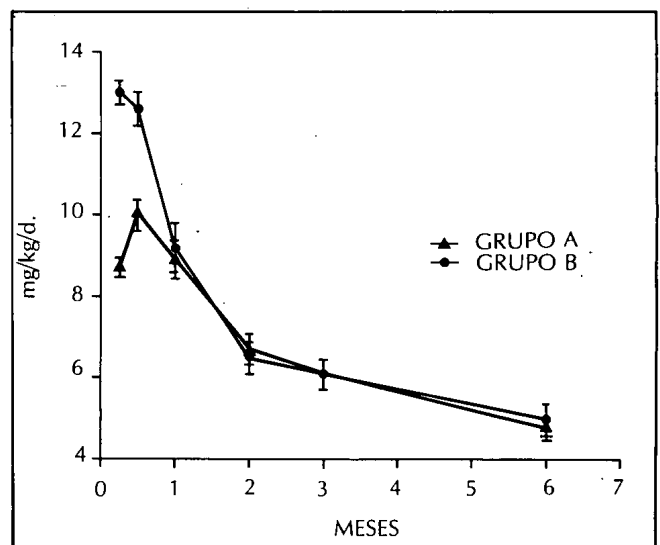


Fig. 3.—Dosis medias de CyA después del trasplante.

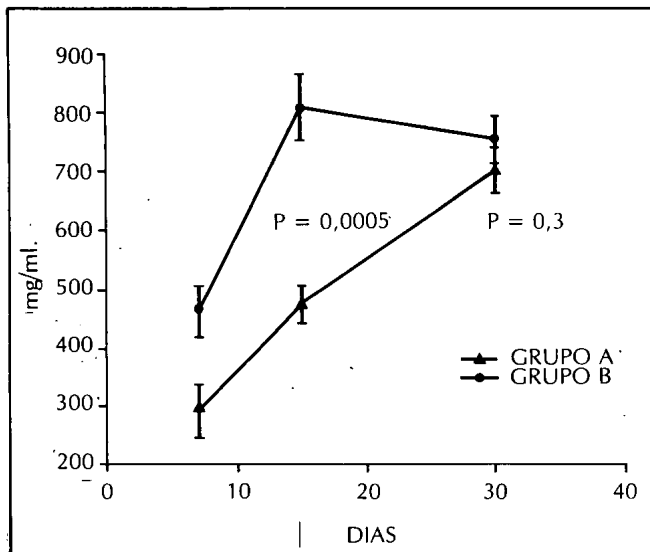


Fig. 4.—Niveles sanguíneos de CyA durante el primer mes después del trasplante.

rior en el grupo B que en el grupo A, aunque no de manera significativa (36 % vs 20 %, NS).

Las infecciones urinarias no complicadas fueron las más frecuentes en ambos grupos (grupo A, 38 %; grupo B, 44 %). Se observó una neumonía bacteriana y una hepatitis herpética en el grupo A y otra neumonía bacteriana y una hepatitis por citomegalovirus en el grupo B.

La supervivencia al año del injerto fue del 100 % en el grupo A y del 95 % en el grupo B (fig. 5). No hubo mortalidad en ninguno de los dos grupos y no se observó la aparición de neoplasias en ningún paciente a lo largo de la evolución.

Discusión

En este estudio randomizado en trasplante renal de

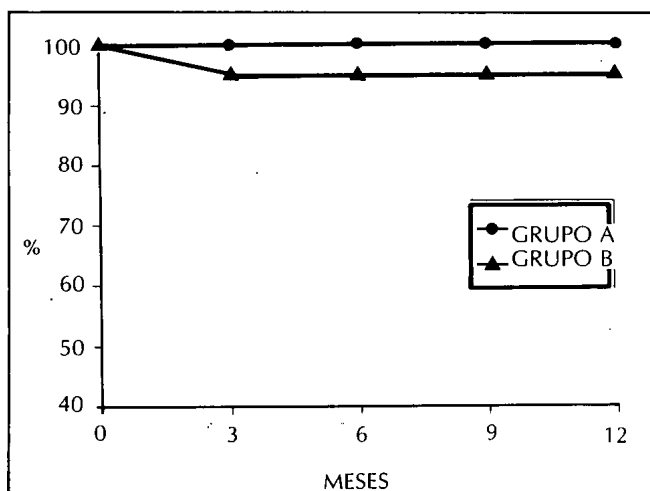


Fig. 5.—Supervivencia del injerto al año del trasplante.

cadáver observamos que el tratamiento triple con CyA, SAL y esteroides ofrece resultados similares al protocolo con dosis superiores de CyA y esteroides en cuanto a la supervivencia del injerto y del receptor. En series de enfermos con una baja incidencia de insuficiencia renal postrasplante. En los pacientes con necrosis tubular el tratamiento triple acorta la duración de la oliguria, aunque no de manera significativa. Ello es atribuible a que en el grupo A se mantienen unos niveles sanguíneos de CyA significativamente inferiores al grupo B durante los primeros quince días después del trasplante. Para prevenir la nefrotoxicidad de la CyA se han reducido las dosis de esta droga asociándose a la administración secuencial⁴⁻⁷ o concomitante⁶ de SAL. La administración concomitante de CyA y SAL monitorizando los niveles sanguíneos de células CD3+ puede explicar la baja incidencia de rechazo agudo en el grupo A, y así observamos que en los casos con rechazo los niveles de células CD3+ eran superiores al 40 %. Es decir, en los primeros días después del trasplante el tratamiento con SAL permite mantener unos bajos niveles de células CD3+, lo que evitaría el rechazo, al tiempo que se pueden mantener bajos niveles de CyA que disminuyen la nefrotoxicidad. Además se ha observado que existe un efecto sinérgico entre la CyA y SAL en la inhibición del cultivo mixto de linfocitos y que el uso de estos agentes inmunosupresores en el postrasplante precoz se asocia con una reducción de la incidencia de rechazo, requerimientos de esteroides, y sin producir nefrotoxicidad crónica⁸, de modo similar a lo observado ya previamente en nuestra experiencia⁹. Por otra parte, la interrupción de SAL cuando ya se han alcanzado unos niveles seguros de CyA puede evitar el exceso de inmunosupresión y, por tanto, las infecciones oportunistas graves, tal como se observa en nuestra serie.

La reducción de las dosis acumulativas de esteroides en el tratamiento triple puede disminuir los efectos secundarios de estas drogas, y asimismo las dosis acumulativas de CyA en los primeros meses después del trasplante pueden resultar beneficiosas para prevenir la aparición de fibrosis intersticial del injerto renal¹⁰.

Basados en esta serie preliminar observamos que el tratamiento triple, al tiempo que ofrece una buena supervivencia del injerto y del paciente, parece reducir la duración de la oliguria, la incidencia de rechazo, disminuye significativamente las dosis acumulativas de CyA y esteroides y no se asocia a infecciones oportunistas. Por ello creemos que es preferible a las pautas inmunosupresoras en las que se utilizan dosis mayores de CyA y esteroides.

Bibliografía

1. Kahan BD: Individualization of cyclosporine therapy using

- pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* 40:456-457, 1985.
2. Novick AC, Ho-Hsieh H, Steinmuller D, Stroom SB, Cunningham RJ, Steinhilber D, Goormastic M y Buszta C: Detrimental effect of cyclosporine on initial function of cadaver renal allografts following extended preservation. *Transplantation* 42:154-158, 1986.
 3. Griño JM, Serón D, Castelao AM, Sabaté I, Gil-Vernet S, Andrés E, Sabater R, Franco E, Torras J y Alsina J: La ciclosporina A en el trasplante renal de cadáver. Estudio aleatorio. *Med Clin* 90:719-723, 1988.
 4. Sommer BC, Henry ML y Ferguson RM: Sequential antilymphoblast globulin and cyclosporine for renal transplantation. *Transplant Proc* 19:1879-1880, 1987.
 5. Touraine JL, Lefrançois N, Dubernad JM, Garnier JL, Eygonet JP, Gibelin N, Betuel H y Traeger J: Place of antilymphoblast globulins in the immunosuppressive regimen for kidney transplantation. *Transplant Proc* 19:1881, 1987.
 6. Kupin W, Venkat KK, Oh HK, Dienst S y Levin NW: Use of cyclosporine and Minnesota antilymphoblast globulin in the early postoperative treatment of primary cadaveric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 19:1882-1884, 1987.
 7. Grundmann R, Wienand P, Holland M y Hesse U: Immediate posttransplant kidney function and graft survival rates using ALG-azathioprine or ALG and cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 18:1000-1001, 1986.
 8. Brady HR, Harding M, Cooke G, De Veber GA y Cardella CJ: Low dose cyclosporine (50-100 ng/ml) from the early postoperative period yields potent immunosuppression after renal transplantation. *Kidney Inter* 33:445, 1988.
 9. Griño JM, Castelao AM, Sabaté I, Mestre M, Gil-Vernet S, Andrés E, Sabater R y Alsina J: Low dose cyclosporine, ALG, and steroids in first cadaveric renal transplants. *Transplant Proc* 19:3674-3676, 1987.
 10. Klintmalm G, Bohan SO, Sundelin B y Wilczek H: Interstitial fibrosis in renal allograft after 12 to 46 months of cyclosporine treatment: beneficial effect of low doses in early posttransplant period. *Lancet* 2:950-954, 1984.