

Terapéutica cuádruple en el trasplante renal de cadáver: un régimen alternativo en pacientes con necrosis tubular aguda

M. Losada, J. M. González-Posada, A. Torres, D. Hernández, J. García *, V. Lorenzo y B. Maceira

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife.

* Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife.

RESUMEN

Los efectos nefrotóxicos de la ciclosporina (CsA) parecen incrementarse en el riñón isquémico. Por ello, dado nuestro alto porcentaje de necrosis tubular aguda (NTA) postrasplante, decidimos utilizar una terapéutica inmunosupresora cuádruple y secuencial con prednisona, azatioprina y globulina antitimocítica (GAT), sustituyéndose ésta por CsA a dosis bajas en el período poliúrico. Se comparan retrospectivamente los resultados a seis meses de este protocolo con 43 pacientes (grupo II) con los de 85 pacientes trasplantados previamente y tratados de forma convencional (grupo I).

Ambos grupos eran similares en cuanto edad, sexo, tiempo en diálisis, transfusiones, identidades HLA A-B, DR y tiempos de isquemia. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de NTA. En el grupo II se encontraban todos los retrasplantes, hipersensibilizados y aquellos con prueba cruzada positiva previa. La supervivencia del paciente fue similar en los dos grupos (95,3 % vs 93 %). La del injerto fue superior en el grupo con terapéutica cuádruple (88,4 vs 72,9 %; $p = 0,05$). El número de rechazos, dosis acumulada de esteroides y días de hospitalización fueron significativamente inferiores en el grupo II.

No se encontraron diferencias en la incidencia de episodios infecciosos, aunque tres pacientes del grupo II sufrieron infección por *Pneumocystis carinii*.

Concluimos que, en presencia de NTA, la terapéutica secuencial GAT-CsA combinada con prednisona y azatioprina es un régimen inmunosupresor eficaz, mejorando la supervivencia del injerto sin mayor incidencia de infecciones, y evitando la nefrotoxicidad por CsA en el período oligoanúrico.

Palabras clave: **Trasplante renal. Necrosis tubular aguda. Inmunosupresión cuádruple.**

QUADRUPLE THERAPY FOR CADAVER RENAL TRANSPLANTATION: AN ALTERNATIVE REGIMEN IN ACUTE TUBULAR NECROSIS

SUMMARY

The nephrotoxic effects of Cyclosporine (CsA) seem to be augmented in the kidney damaged by ischemia. Based upon our previous experience in cadaver renal transplantation, with high rate of post-transplant acute tubular necrosis

Correspondencia: Dr. M. Losada Cabrera.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
Universidad de La Laguna. Tenerife.

(ATN), we decided to use a quadruple and sequential immunosuppressive therapy consisting of prednisone, azathioprine and antithymocyte globulin for a maximum of 14 days. When polyuria ensued, low dose CsA was started and ATG discontinued. We retrospectively compare the 6 months results of this regimen in 43 patients (group II) with a historical control group of 85 patients who received conventional therapy (group I).

Both groups were comparable in respect of donor age, recipient age and sex, previous time on dialysis, blood transfusions. HLA A-B, DR matches and ischemia times. The percentage of kidneys suffering from ATN were similar too. All second transplants, hypersensitized patients and those with historical-positive current-negative cross-match were included in group II. Patient survival at six months in groups I and II was 95.3 and 90.0 % respectively. Graft survival was higher in group II (88.4 vs 72.9 %; $p = 0.05$). The number of rejection episodes, cumulative steroid dose and hospitalization time were significantly lower in group II.

The incidence of infectious episodes was not different, although 3 patients in group II suffered from *Pneumocystis carinii* infection.

We concluded that, in transplanted patients with ATN, sequential therapy ATG-CsA associated with prednisone and azathioprine is an effective regimen, improving graft survival, without an increased incidence of infectious complications, and avoiding the nephrotoxic effects of CsA in the oligoanuric phase.

Key words: Kidney transplantation. Acute tubular necrosis. Quadruple therapy.

Introducción

La ciclosporina (CsA) es el agente inmunosupresor de elección en el trasplante (Tx) renal. La supervivencia del paciente y del injerto mejora claramente cuando se compara con la inmunosupresión convencional^{1, 2}. Sin embargo, la CsA es nefrotóxica^{3, 4} y este efecto puede incrementarse en el riñón isquémico⁵, por lo que se han propuesto pautas terapéuticas alternativas para evitar dicha nefrotoxicidad, tanto en el postoperatorio inmediato como a largo plazo⁶⁻⁸.

La alta incidencia de necrosis tubular aguda (NTA) en nuestro programa (> 90 %) nos indujo a ser cautos con el uso de la CsA, por lo que desde diciembre de 1985, en que se introdujo dicho fármaco en nuestro protocolo inmunosupresor, hemos utilizado una pauta de globulina antitímocítica (GAT) (Atgam® de Upjohn) y CsA de forma secuencial.

En el presente trabajo se comparan retrospectivamente los resultados a seis meses de esta pauta inmunosupresora frente a un grupo previo de pacientes tratados con terapia convencional.

Material y métodos

Desde febrero de 1981 hasta diciembre de 1986 se realizaron en nuestro centro un total de 142 Tx renales de cadáver (11 segundos trasplantes). En el pre-

sente estudio se excluyeron seis pacientes con pérdida del injerto de causa quirúrgica y ocho con una pauta inmunosupresora no comparable, analizándose los 128 restantes.

Se consideró NTA la necesidad de diálisis en las primeras semanas postrasplante, incluyéndose como pérdida del injerto las muertes (aun con riñón funcional), el reinicio de diálisis crónica y las trasplantesectomías.

El diagnóstico de rechazo se basó en criterios clínicos, ecográficos y gammagráficos. En un 68 % de los pacientes éste se confirmó por biopsia. Se definió como nefrotoxicidad por CsA el incremento de la creatinina plasmática que revirtió tras reducir la dosis sin existir datos de rechazo en el estudio histológico.

Según la terapéutica inmunosupresora recibida, los pacientes se dividieron en dos grupos:

Grupo I. Ochenta y cinco enfermos que recibieron prednisona 20 mg/día desde el segundo día hasta el sexto mes y azatioprina (Aza) 2-2,5 mg/kg/día, modificando la dosis según el recuento leucocitario. El primer día del Tx recibieron igual dosis de Aza y 125 mg. de prednisolona.

Grupo II. Cuarenta y tres enfermos que recibieron GAT profiláctica a dosis de 500 mg/día hasta un máximo de catorce días (media de doce días), Aza 25 mg/día y prednisona con igual pauta que el grupo anterior. Tras la administración de GAT se incrementó la dosis de Aza a 1-1,5 mg/kg/día, añadiéndose

CsA a dosis de 8 mg/kg/día, modificándose ésta según los niveles en sangre total para mantenerlos entre 400-600 ng/ml. (RIA, Sandoz®).

Los episodios de rechazo se trataron inicialmente con choques de metilprednisolona (MP) a dosis total de 1.750 mg. en nueve días. En caso de resistencia al tratamiento o tercer episodio de rechazo se utilizó GAT 10 mg/kg/día durante catorce días. En seis casos del grupo I se utilizó CsA como tratamiento de rechazo por intolerancia a la GAT.

Los criterios de selección del receptor no variaron a lo largo de todo el estudio. Todos los pacientes habían recibido al menos una transfusión de sangre previamente al Tx.

Ambos grupos no fueron diferentes en cuanto a edad del donante y receptor, transfusiones, compatibilidades HLA A-B, DR y tiempos de isquemia. Todos los segundos Tx (n = 11), pacientes hipersensibilizados (Ac. linfocitotóxicos frente a más del 75 % de las células del panel) (n = 5), y pacientes con prueba cruzada positiva histórica (más de seis meses) y negativa actual (n = 5) estaban incluidos en el grupo II. Estos datos están reflejados en la tabla I.

Las tablas de supervivencia se hicieron por el método de Kaplan y Maier y la comparación entre ellas por el log Rank test. Para comparar ambos grupos se utilizó el test de Student, test de la chi cuadrado y test exacto de Fisher.

Tabla I. Características de los grupos

	Grupo I	Grupo II	
Edad receptor	35 ± 11	34 ± 11	NS
Edad donante	27 ± 13	26 ± 12	NS
Sexo (H/M)	74/11	33/10	
Diabéticos	1	1	
N.º transfusiones	10 ± 7	11 ± 6	NS
Tiempo en diálisis	44 ± 26	50 ± 41	
Identidades HLA:			
A + B	2,0 ± 0,6	1,8 ± 0,5	NS
A + B + DR	2,4 ± 0,9	2,5 ± 1,1	NS
DR	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,6	NS
Incompatibilidades:			
A + B	1,7 ± 0,6	1,5 ± 0,4	NS
A + B + DR	2,3 ± 1,0	2,5 ± 0,9	NS
DR	0,4 ± 0,5	0,5 ± 0,6	NS
I. caliente (min.)	5,4 ± 6	4,1 ± 6,8	NS
I. fría (horas)	26,5 ± 7,6	25,2 ± 5,6	NS
Revascular (min.)	55 ± 20	48,9 ± 13	NS
Retrasplantes	0/85	11/43	
P. cruzada (+) previa	0/85	5/43	
Hipersensibilizados	0/85	5/43	

Resultados

En las figuras 1 y 2 se representan la supervivencia actuarial del paciente e injerto en los dos grupos. A los seis meses, la supervivencia del paciente en grupos I y II era del 95,3 y 93 %, respectivamente. En

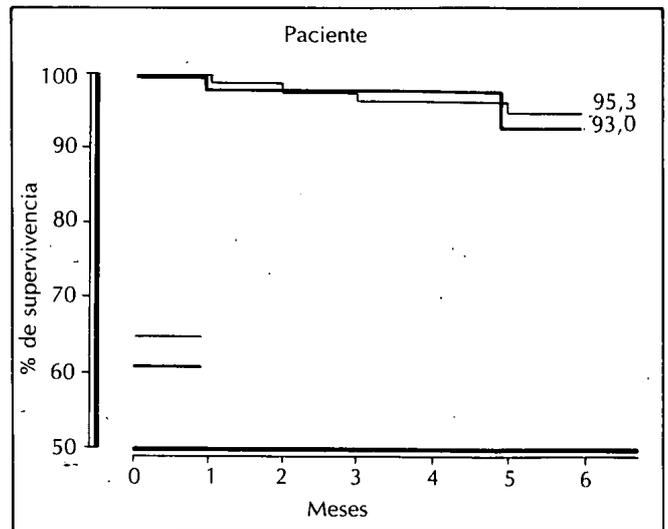


Fig. 1.—Supervivencia actuarial del paciente.

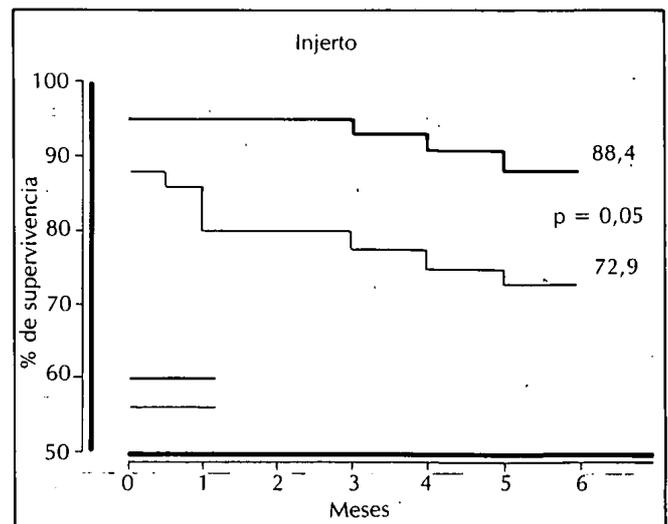


Fig. 2.—Supervivencia actuarial del injerto.

este período se produjeron cuatro exitus en el grupo I y tres en el II, siendo infecciosa la causa de la muerte de un paciente en cada grupo. La supervivencia actuarial del injerto fue del 72,9 % en el grupo I y del 88,4 % en el II (p = 0,05). La causa principal de pérdida del injerto en el grupo I fue el rechazo agudo (19 de 23), dos se perdieron por rechazo crónico y otros dos por exitus del paciente con riñón funcional. En el grupo II, de los cinco injertos perdidos, tan sólo uno lo fue por rechazo, uno tras arteriopatía por CsA, uno por estenosis de arteria renal y dos por exitus. Cronológicamente, en el grupo I, 17 injertos se perdieron antes del primer mes postrasplante, mientras que tan sólo dos de grupo II lo hicieron en este período.

La incidencia y duración de la NTA fue similar en los dos grupos. Once riñones nunca funcionaron.

diez (11,7 %) del grupo I y tan sólo uno (2,3 %) del grupo II (tabla II). En todos ellos fue comprobado histológicamente la presencia de un rechazo.

Tabla II. Resultados a los seis meses de ambos grupos. (* Se excluyen del total los pacientes que perdieron el injerto en el ingreso del trasplante.)

	Grupo I	Grupo II	
NTA	92,9 %	90,6 %	NS
Días de NTA	16 ± 10	15 ± 8	NS
Riñones nunca funcionantes	10/85	1/43	NS
N.º rechazos por paciente ...	1,6 ± 0,8	0,3 ± 0,4	p = 0,0001
Pacientes sin rechazo	3/85	32/43	p ≤ 0,00001
Rechazos tratados con GAT ..	25/85	0/43	p = 0,00001
Dosis MP acumulada (g.)	3,5 ± 2	0,8 ± 0,8	p = 0,0001
Días hospital	41 ± 14	33 ± 15	p = 0,01
N.º reingresos *	50/68	18/41	p = 0,002
Pacientes sin reingreso *	31/68	26/41	NS
Episodios de nefrotoxicidad ..	—	10/41	
Conversión CsA/Aza	—	1/43	

El número de rechazos por paciente fue significativamente inferior en el grupo II. Sólo el 3,5 % de los pacientes del grupo I se vieron libres de rechazo, frente al 74,4 % en el grupo II. En 25 pacientes del grupo I fue necesario el uso de GAT por resistencia al tratamiento esteroideo o tercer episodio de rechazo, mientras que todos los del grupo II fueron tratados con choques de MP. Los días de hospitalización, dosis acumulada de MP y número de reingresos fueron igualmente inferiores en el grupo II (tabla II). La causa más frecuente de reingresos fue el rechazo en el grupo I y la nefrotoxicidad por CsA en el grupo II. La infección ocupó el segundo lugar en ambos grupos.

La CsA causó diez episodios de nefrotoxicidad en ocho pacientes; seis de ellos mejoraron al reducir la dosis, uno precisó conversión a terapéutica convencional y otro perdió el injerto por arteriopatía.

Las infecciones del tracto urinario, sepsis, CMV, neumonía bacteriana y herpes no fueron diferentes en ambos grupos. Tres pacientes del grupo II presentaron infección por *Pneumocystis carinii* (tabla III), falleciendo uno de ellos.

Discusión

La NTA postrasplante parece influir negativamente en la supervivencia del injerto, tanto en los pacientes tratados con terapéutica convencional como en los que reciben CsA⁹⁻¹². Así, Carpenter y cols.⁹, en una serie de 258 Tx de cadáver tratados con CsA, obtuvieron a los tres meses una supervivencia del injerto del 91 % en el grupo con función inmediata, frente al 67 % en los que sufrieron NTA. El Canadian transplant Group¹⁰ concluye que la NTA postrasplante se

asoció a una mayor pérdida precoz del injerto, siendo el riesgo mayor en los pacientes tratados con CsA. Por otra parte, el grupo de Minneápolis, en un estudio randomizado prospectivo para valorar los efectos de la NTA, encontró un descenso de la supervivencia del injerto al año del 19 % (92 vs 73) en los pacientes que la presentaron tratados con CsA¹¹. Ante estos datos parece que el retraso en la función del injerto no podría considerarse un hecho inocuo, pudiendo contribuir al empeoramiento en los resultados la dificultad en el diagnóstico y tratamiento del rechazo.

Aunque no hay acuerdo sobre la influencia negativa de la CsA en la incidencia y duración de la NTA postrasplante^{10, 11, 13}, algunos autores han propuesto su utilización sólo en pacientes con diuresis inmediata o retrasarla hasta que se alcance la fase poliúrica¹⁴.

Dada la elevada incidencia de NTA en nuestro centro al incluir la CsA en el protocolo inmunosupresor, decidimos utilizar una pauta secuencial (GAT-CsA) para evitar la nefrotoxicidad en el período de oligoanuria, manteniendo además durante el mismo una inmunosupresión de eficacia probada¹⁵. Y debido a la conocida nefrotoxicidad a largo plazo de la CsA empleamos una terapéutica triple, que permitiera una menor dosificación de la misma, sin variar el efecto inmunosupresor, como ha sido descrito por otros autores^{6, 7}.

En este estudio, a pesar de su carácter retrospectivo y no simultáneo, los resultados obtenidos en el grupo con terapéutica secuencial son claros. La supervivencia del injerto mejoró de forma significativa (fig. 2), aunque todos los pacientes con mayor riesgo inmunológico (retrasplantes, hipersensibilizados y aquellos con prueba cruzada histórica positiva) estaban incluidos en dicho grupo (tabla I). Esta mejoría en los resultados se debe principalmente a un menor número de rechazos y a una menor severidad de los mismos, lo que explica que tan sólo una pérdida (2,3 %) fuera de causa inmunológica, frente a 19 (22,3 %) en el grupo control.

La incidencia y duración de la NTA fue similar en los dos grupos. Sin embargo, el número de riñones que nunca funcionaron por rechazo comprobado fue superior en el grupo control (11,7 % vs 2,3 %; p = 0,09), indicando que la GAT ha ofrecido una adecuada cobertura profiláctica en el grupo con mayor riesgo inmunológico. Este fármaco, utilizado de forma secuencial con la CsA, ha conseguido igualmente una reducción del número de rechazos por paciente y un aumento de pacientes sin rechazo, que ha permitido un acortamiento de la estancia hospitalaria, con un mejor manejo del paciente.

Los episodios de nefrotoxicidad y pacientes que precisaron conversión a terapéutica convencional (tabla II) han sido bajos comparados con otras se-

ries ^{2, 16}, apoyando aún más la utilización de GAT-CsA de forma secuencial, seguido de terapéutica triple en los pacientes con NTA.

El aumento de la inmunosupresión basal en el grupo con terapéutica secuencial no ha supuesto un mayor número de episodios infecciosos (tabla III). La mayor dosis acumulada de MP y el uso adicional de GAT en el grupo control (tabla II) podría explicar este hecho. Sin embargo, la presencia de tres casos de infección por *Pneumocystis carinii* en aquel grupo ha sido un serio problema clínico, produciendo el exitus de un paciente. La utilización profiláctica con trimetoprim-sulfametoxazol, propuesta por otros autores ¹⁷, puede evitar dicha infección. De hecho, tras la administración sistemática de dicho fármaco no hemos registrado nuevos casos.

Tabla III. Complicaciones existentes en los dos grupos estudiados (ITU = infección del tracto urinario; HDA = hemorragia digestiva alta)

	Grupo I (%)	Grupo II (%)	
ITU	33	23	NS
Sepsis	10,6	4,6	NS
CMV	9,4	9,3	NS
Neumonía bacteriana	5,8	6,9	NS
Hepatopatía no filiada	14	9,2	NS
Herpes virus	8,2	4,6	NS
HDA	5,8	6,9	NS
Pn. carinii	0	6,9	NS

La terapéutica secuencial GAT-CsA, seguida de tratamiento inmunosupresor triple, es un régimen eficaz en los pacientes con NTA postrasplante. Con ella se consigue una buena supervivencia del injerto sin incremento de la morbilidad y mortalidad y una baja incidencia de efectos secundarios por la CsA.

Bibliografía

1. Starzl TE, Hakala TR, Rosenthal JT, Iwatsuki S y Shaw BW: The Colorado-Pittsburgh Cadaveric Renal Transplantation Study with Cyclosporine. *Trans Proc* 4 (suppl 1):2459-2462, 1983.
2. Stiller C, London, Canada for The Canadian Transplant Study Group: The Canadian Trial of Cyclosporine: Cyclosporine

Therapy Compared to Standard Immunosuppression in Renal Transplants: An Exploration of Nephrotoxicity. *Trans Proc* XV, 4:2479-2484, 1983.

3. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J y Perloth M: Cyclosporine-associated chronic nephropaty. *N Eng J Med* 311:699-705, 1984.
4. Palestine AG, Austin HA y Nussenblatt RB: Cyclosporine-induced nephrotoxicity in patients with autoimmune uveitis. *Trans Proc* XVII, 4:209-214, 1985.
5. Novick AC, Ho-Hsiew H, Steinmuller D, Strem 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.
6. Simmons RL, Canafax DM, Strand M, Ascher NL, Payne WD, Sutherland DER y Najarian JS: Management and prevention of Cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: use of low doses of Cyclosporine, Azathioprine, and Prednisone. *Trans Proc* XVII, 4:266-275, 1985.
7. Lorber MI, Flechner SM, Van Buren CT, Kerman RH y Kahan BD: Cyclosporine, Azathioprine, and Prednisone as treatment for Cyclosporine induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. *Trans Proc* XVII, 4:282-285, 1985.
8. Sommer BG, Henry M y Ferguson R: Sequential antilymphoblast globulin and Cyclosporine for renal transplantation. *Transplantation* 43:85-90, 1987.
9. Carpenter BJ, Rosenthal JT, Taylor RJ y Hakala TR: The impact of acute tubular necrosis on graft outcome in patients receiving Cyclosporine. *Trans Proc* XVII, 1:1282-1283, 1985.
10. The Canadian Multicentre Transplant Group: A randomized clinical trial of Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Analysis at three years. *N Eng J Med* 314:1219-1225, 1986.
11. Canafax DM, Torres A, Fryd DS, Heil JE, Strand MH, Ascher NL, Payne WD, Sutherland DER, Simmons RL y Najarian JS: The effects of delayed function on recipients of cadaver renal allografts. A study of 158 patients randomized to Cyclosporine or ALG-Azathioprine. *Transplantation* 41:177-181, 1986.
12. Cho SI, Zalneraitis BP, Franklin C y Bradley JW: The influence of acute tubular necrosis on kidney transplant survival. *Trans Proc* XVII, 1:16-17, 1985.
13. González-Molina M, Cabello M, Frutos MA, Aranda P, Ramos B y López de Novales E: ¿Favorece la ciclosporina la frecuencia de necrosis tubular aguda y prolonga su recuperación en el trasplante renal de cadáver? *Nefrología* 6, supl. 192 (resumen), 1986.
14. Calne RY, White DJG y Evans DB: Cyclosporine A in cadaver transplantation. *Br Med J* 282:934-937, 1981.
15. Novick AC, Braun WE, Steinmuller D, Buszta C, Greenstreet R y Kiser W: A controlled randomized double-blind study of antilymphoblast globulin in cadaver renal transplantation. *Transplantation* 35:175-179, 1983.
16. Shell AGR, Hall BM, Tiller DJ, Stephen MS, Harris JP, Duggin GC, Horvath JS, Johnson JR, Rogers JR y Boulas J: Australian Trial of Cyclosporine in cadaveric donor renal transplantation. *Trans Proc* XV, 4:2485-2489, 1983.
17. Hughes WT, Kuhn S y Chaudhary S: Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Eng J Med* 297:1419-1422, 1977.