

Empleo de la ciclosporina en el trasplante renal. Experiencia 1984-1987 del Hospital de Bellvitge

J. Alsina, J. M. Griñó, A. M. Castelao, I. Sabaté *, D. Serón, P. Ferrer ** y R. Sabater

Servicio de Nefrología. * Unidad de Farmacocinética. ** Sección de Farmacología Clínica. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

RESUMEN

Se presenta la experiencia derivada de los 135 trasplantes renales tratados con ciclosporina realizados en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) en el período comprendido entre marzo de 1984 y julio de 1987. El grupo control lo constituyen los 172 pacientes tratados con azatioprina desde junio de 1980 hasta el 31 de diciembre de 1985. La supervivencia actuarial del paciente a uno, dos, tres y cuatro años en los grupos con ciclosporina (A) o con azatioprina (B) es del 97 % vs. 95 %, 95 % vs. 92 %, 95 % vs. 88 % y 95 % vs. 85 %. Las diferencias no son estadísticamente significativas. Las supervivencias actuariales del injerto al año y dos años en los grupos A y B son, respectivamente, de 93 % vs. 75 % y 89 % vs. 74 % ($p = 0,01$).

La incidencia de rechazos durante los tres primeros meses en el grupo A fue escasa: 62 % de los pacientes no presentaron ningún rechazo, 29 % un rechazo, 8,4 % dos rechazos y 1,6 % tres rechazos. Todos los rechazos, salvo dos, respondieron bien a los corticoides. Ninguno de nuestros pacientes tratados con ciclosporina falleció a consecuencia de complicaciones infecciosas.

Se aconseja la utilización, durante los períodos iniciales del trasplante, de asociaciones de inmunosupresores: ciclosporina, prednisona y un tercer inmunosupresor (azatioprina o GAL) para disminuir la nefrotoxicidad. Nosotros, empleando GAL, hemos conseguido reducir la incidencia de rechazos precoces a un 16 % y la nefrotoxicidad aguda de la ciclosporina. En 21 pacientes con nefrotoxicidad crónica se ha tenido que suspender su administración (siete casos) o reducir sustancialmente las dosis. No observamos repercusión a largo plazo sobre la función renal del tratamiento prolongado con ciclosporina.

Palabras clave: **Trasplante renal. Ciclosporina.**

CYCLOSPORIN USE IN RENAL TRANSPLANTATION. THE 1984-1987 EXPERIENCE AT THE HOSPITAL DE BELLVITGE

SUMMARY

A study of 135 renal transplants treated with cyclosporine (CsA) and carried out at the Hospital of Bellvitge (Barcelona) between March 1984 and July 1987, is presented. The control group consisted of 172 patients treated with azathioprine from June 1980 to December 31st 1985. Actuarial patient survival at 1, 2, 3, and 4

Correspondencia: Dr. Jeroni Alsina.
Servicio de Nefrología.
Hospital de Bellvitge.
08907 L'Hospitalet (Barcelona).

years in the groups with CsA (A) or azathioprine (B) is 97 % versus 95 %, 95 % versus 92 %, 95 % versus 88 %, and 95 % versus 85 %. Actuarial graft survival at 1 and 2 years in groups A and B are 93 % versus 75 % and 89 % versus 74 % ($P = 0.01$) respectively. During the first 3 months, the rejection rate in group A was low: 62 % of patients were rejection-free, 29 % suffered one rejection, 8.4 % two rejections and 1.6 % three rejection episodes. All rejections except two responded to steroids. None of our patients treated with CsA died as a result of infection. During the initial periods of transplantation, the use of combined immunosuppressive agents: CsA, prednisone and a third agent (azathioprine or ALG) to reduce nephrotoxicity is recommended. Using ALG, we have lowered the rate of early rejection to 16 % as well as reducing the acute nephrotoxicity of CsA. In 21 patients with chronic CsA-induced nephrotoxicity, administration had to be suspended (7 cases) or the dose greatly reduced. No long-term impairment of renal function was observed with prolonged therapy.

Key words: **Renal transplantation. Cyclosporine.**

Introducción

La introducción de la ciclosporina en el arsenal terapéutico del nefrólogo dedicado al trasplante renal ha supuesto una contribución muy valiosa a su práctica diaria y ha permitido una clara mejoría de los resultados clínicos en la casi totalidad de los equipos que la utilizan^{1, 2}.

Vamos a exponer nuestra experiencia derivada de los trasplantes realizados en el período comprendido entre el 1 de marzo de 1984 y el 30 de junio de 1987. Distinguiremos dos etapas: a) 1984-1985, en que se procedió a un estudio prospectivo randomizado, comparándose la ciclosporina asociada a corticoides a bajas dosis con el tratamiento convencional con azatioprina. Algunos enfermos que no se ajustaban a ciertas condiciones del estudio randomizado fueron tratados durante este período con ciclosporina. b) 1986-1987, en el que se acometió un nuevo estudio randomizado, comparando la asociación ciclosporina-prednisona, tal como se había empleado hasta la fecha, con un nuevo protocolo, basado en una triple terapia, consistente en ciclosporina a dosis más bajas, prednisona a dosis más bajas, junto con ALG a dosis moderadas, administrada a días alternos durante dos semanas. Fueron excluidos de este estudio los trasplantes de donante vivo, los segundos trasplantes y los receptores de riñones de calidad dudosa (extracciones a corazón parado o con tiempos de isquemia fría superiores a treinta horas), junto con los trasplantes realizados con carácter de urgencia.

Por lo tanto, vamos a exponer nuestra experiencia, 1984-1987, de la forma siguiente: I) Resultados globales contabilizando todos los pacientes tratados con ciclosporina. II) Resultados del primer estudio randomizado: ciclosporina *versus* azatioprina. III) La exposición y discusión del segundo estudio randomizado

son presentados en un trabajo aparte, que se publica en este mismo número monográfico de la revista NEFROLOGÍA.

Material y métodos

Pacientes

En el período comprendido entre el 1 de marzo de 1984 hasta el día 30 de junio de 1987 fueron trasplantados en el Hospital de Bellvitge Princesa d'España 135 pacientes, que recibieron ciclosporina como inmunosupresión basal y tienen un período de seguimiento superior a seis meses; 130 de ellos recibieron un riñón de cadáver y cinco un riñón procedente de un dador familiar. La mayoría —129 pacientes— recibieron un primer trasplante y seis pacientes recibieron su segundo trasplante. Estos últimos enfermos, junto con los seis pacientes que recibieron un riñón extraído de un donante a corazón parado, los 11 casos urgentes y los cinco trasplantes de riñón familiar, constituyen el grupo de 28 pacientes excluidos de los estudios randomizados, pero que recibieron también ciclosporina.

De estos pacientes, 91 eran varones, con un promedio de edad de 39 ± 9 años (rango: 16-56), y 44 hembras, con un promedio de edad de 36 ± 12 años (rango: 15-56). Todos ellos habían recibido un mínimo de tres transfusiones de sangre en el contexto del protocolo de preparación del receptor. Durante todo el período se incluyeron en lista de espera todos los pacientes menores de sesenta años aptos para ser trasplantados, incluyendo diabéticos e hipersensibilizados. A partir de enero de 1986 se procedió a una valoración más estricta del estado vascular de los pacientes —fundamentalmente a nivel de las coronarias— previa a su inclusión en la lista de espera.

Protocolos de inmunosupresión

A) Inmunosupresión clásica con azatioprina

Antes del trasplante se administraron 3 mg/kg. de azatioprina por vía endovenosa. Se introdujo en forma oral a la dosis de 2,5 mg/kg. y se ajustó la dosis a los valores del recuento leucocitario. Peroperatoriamente, los pacientes recibieron 1 mg/kg. de metilprednisolona endovenosa. Después del trasplante se administró prednisona a razón de 1 mg/kg., dosis que se fue reduciendo hasta llegar a 0,25 mg/kg. al terminar la primera semana y una dosis de mantenimiento, al mes, de 10 mg/día. Los episodios de rechazo se trataron con bolus de 0,5 g. de metilprednisolona durante tres o cuatro días, seguidos de prednisona oral a razón de 1 mg/kg/día, dosis que se reduce progresivamente. Los rechazos corticorresistentes se trataron con suero antilinfocitario de caballo a una dosis de 15 mg/kg/día hasta un máximo de cinco dosis.

B) Inmunosupresión con la asociación ciclosporina-prednisona

Antes de la intervención se administran 5 mg/kg. i.v. de ciclosporina y a partir del trasplante se dan 5 mg/kg/día repartidos en dos dosis diarias, hasta que puede iniciarse la administración oral con 15 mg/kg/día. La dosificación se ajusta para conseguir niveles de ciclosporina en sangre total situados entre 300 y 800 ng/ml. Se asocia prednisona o prednisolona oral a razón de 0,5 mg/kg/día, dosis que se disminuye gradualmente hasta llegar a 0,25 mg/kg/día.

C) Inmunosupresión con la asociación ciclosporina-prednisona-GAL

Antes de la intervención se administran 3 mg/kg. i.v. de ciclosporina y a partir del trasplante se dan 3 mg/kg/día, divididos en dos dosis diarias, hasta que se inicia la administración oral con 8 mg/kg/día. Las dosis se ajustan para conseguir niveles en sangre total situados entre 300 y 600 ng/ml. Se asocia globulina antilinfocítica de caballo (GAL) —10 mg/kg/día— a partir del primer día postrasplante, que se administra a días alternos hasta un máximo de seis dosis. Los días intermedios se monitorizan las poblaciones linfocitarias. La dosificación de la GAL se ajusta a los niveles de linfocitos que expresan el marcador CD3, que debe situarse entre el 10 y 20 %. Cuando los niveles de CsA superan los 400 ng/ml. se suprime la GAL.

Durante el preoperatorio se administra metilprednisolona i.v., a la dosis de 1 mg/kg.; después del trasplante los pacientes reciben PN o MP a razón de 0,25 mg/kg/día, cantidad que se rebaja gradualmente hasta los 0,1 mg/kg/día.

Monitorización de los niveles de ciclosporina

Se han determinado los niveles de ciclosporina en sangre total mediante radioinmunoensayo, siguiendo la técnica descrita por Donatsch³.

Diagnóstico de rechazo

Los rechazos han sido diagnosticados con la ayuda de datos clínicos, bioquímicos, ecográficos e isotópicos; sin embargo, el método de rutina para el diagnóstico de rechazo ha sido la captación de plaquetas autólogas marcadas con indio¹¹¹⁴. En casos de duda se ha realizado una biopsia renal percutánea.

Tratamiento del rechazo agudo

Los primeros y segundos rechazos han sido tratados, sea con tres o cuatro bolus de 0,5 g. de metilprednisolona o con 3 mg/kg/día de prednisolona, disminuyendo progresivamente la dosis en las dos semanas siguientes hasta 0,25 mg/kg. En los casos en que los niveles de ciclosporina eran bajos se han aumentado las dosis orales de ciclosporina.

Valoración estadística

El análisis de la supervivencia se ha efectuado merced al paquete estadístico SPSS implementado en el ordenador del hospital (HP-3000), según el procedimiento «Survival». Este programa facilita las curvas de probabilidad acumulada de supervivencia⁵. La comparación entre las curvas se efectúa por el método de tipo no paramétrico de Lee y Desu⁶ que incorpora el propio programa y que también facilita el valor de la p correspondiente a cada prueba.

Resultados

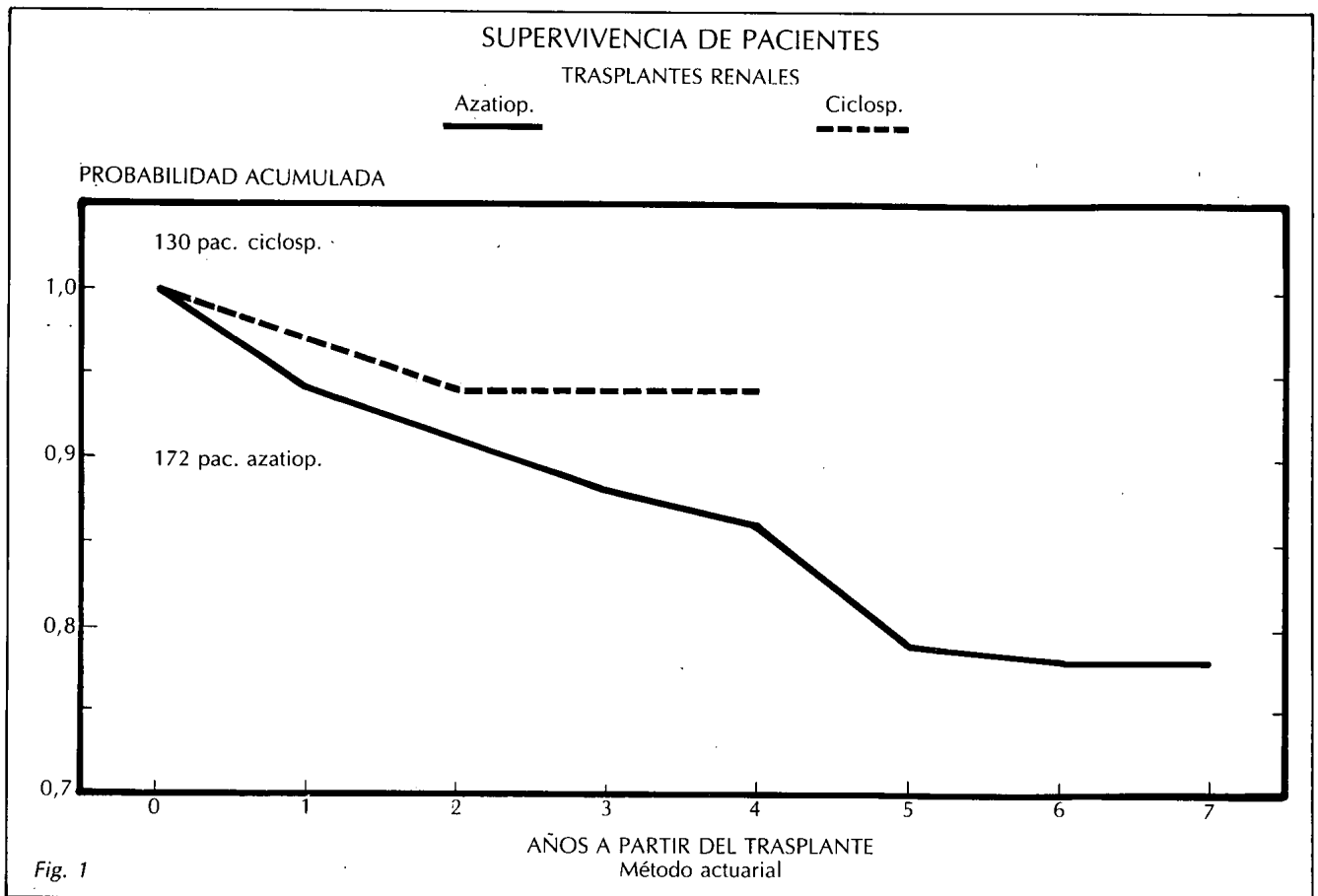
I. Resultados globales

A) Supervivencia del paciente y del injerto

En la figura 1 mostramos la supervivencia actuarial del paciente a uno, dos, tres y cuatro años en los pacientes tratados con ciclosporina o con azatioprina como inmunosupresor de base, que fueron, respectivamente, de 97 % vs 95 %, 95 % vs 92 %, 95 % vs 88 % y 95 % vs 85 %.

En la figura 2 mostramos la supervivencia actuarial del injerto a uno, dos, tres y cuatro años en los pacientes tratados con ciclosporina o con azatioprina. Los exitus no se contabilizan en esta gráfica como fracasos. Las supervivencias actuariales de los injertos son, respectivamente, de 97 % vs 78 %, 90 % vs 77 %, 89 % vs 75 % y 89 % vs 74 %. La diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,0003$).

En la figura 3 mostramos la supervivencia actuarial



del injerto a uno y dos años en los pacientes tratados con ciclosporina o con azatioprina; aquí añadimos los fracasos derivados de los exitus. Los resultados son, respectivamente, de 93 % vs 75 % y 89 % vs 74 %. La supervivencia a partir del segundo año sólo es válida en el grupo de pacientes tratados con azatioprina por disponer de una muestra suficientemente amplia: a los tres años, 70 %; a los cuatro años, 67 %; a los cinco años, 55 %, y a los seis años, 50 %.

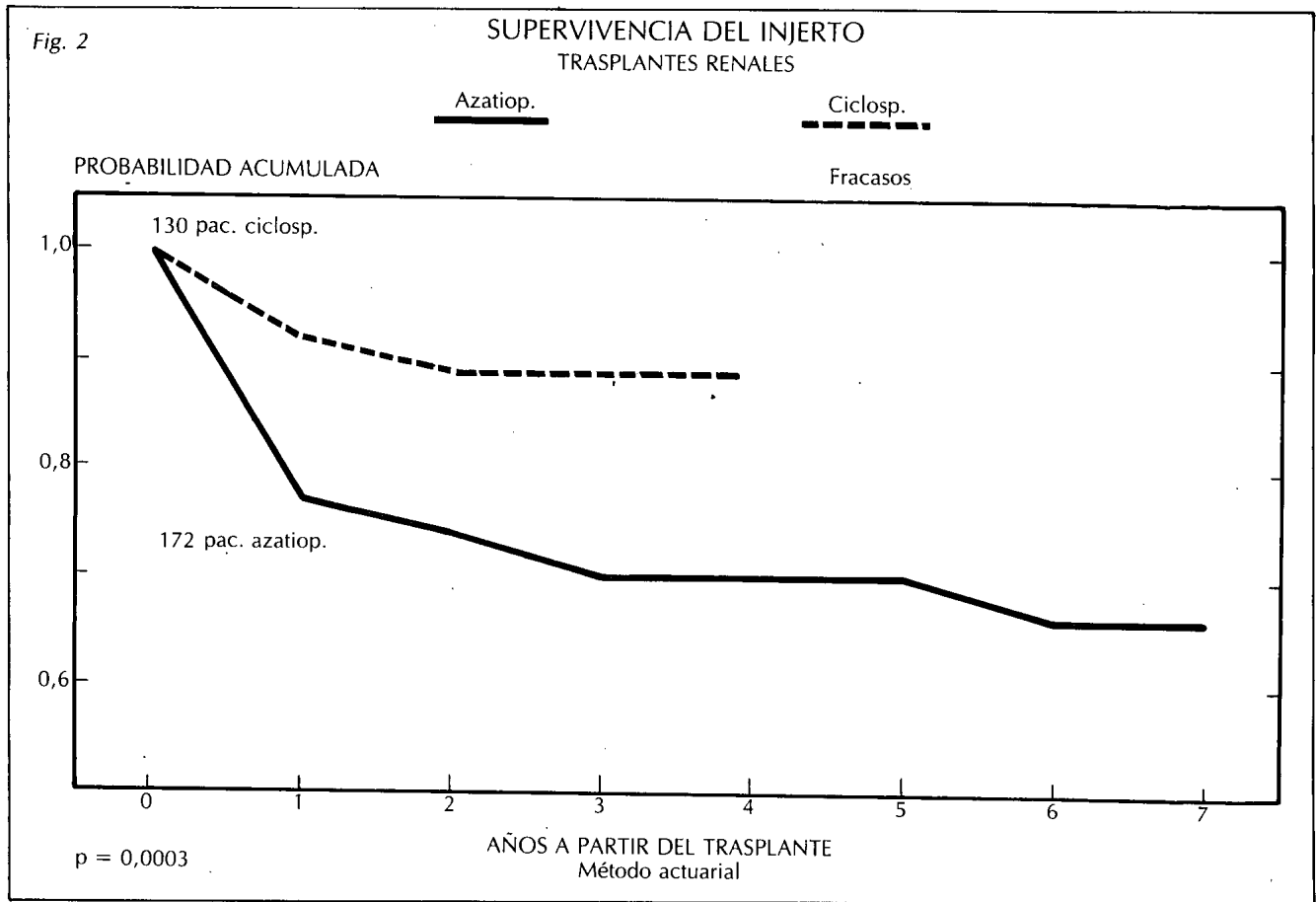
B) Rechazos: incidencia, características, respuesta al tratamiento

La incidencia de rechazos a lo largo de los primeros tres meses, en la población de pacientes tratados con ciclosporina, es escasa, ya que 84/135 pacientes (62 %) no presentaron ningún rechazo, 39/135 (29 %) presentaron un solo rechazo, que respondió fácilmente al tratamiento con corticoides; 10/135 (8,4 %) tuvieron dos rechazos y 2/135 (1,6 %) presentaron tres rechazos; uno de estos dos casos era un segundo trasplante. Sólo en dos ocasiones empleamos ALG en crisis de rechazo corticorresistentes, en una paciente con un éxito parcial y en el otro caso sin respuesta, si bien respondió posteriormente al tratamiento con OKT3.

En un grupo de pacientes tratados con ciclosporina, asociada o no a GAL, se procedió a una serie de punciones aspirativas iterativas con aguja fina a lo largo de las tres primeras semanas, con objeto de estudiar la base celular de los rechazos bajo ciclosporina. Observamos una falta de correlación entre la infiltración y el rechazo clínico, lo que posiblemente refleja la existencia de rechazos subclínicos, dado que aparecía mucha menos infiltración en los pacientes tratados profilácticamente con triple terapia (ciclosporina, globulina antilinfocítica y prednisona) que en los que recibían únicamente ciclosporina y prednisona. Por otra parte, esta atenuación de la respuesta inmunológica frente al órgano trasplantado se manifiesta por un retraso notable en la aparición del primer rechazo⁷.

C) Dosis de mantenimiento

Se ajustaron las dosis orales de ciclosporina, procurando que sus niveles sanguíneos oscilaran durante los tres primeros meses entre los 300 y los 800 ng/ml. y posteriormente entre los 200 y los 500 ng/ml. A partir del año se admiten niveles entre los 150 y los 400 ng/ml. Las dosis medias fueron las siguientes: al mes, de $7,5 \pm 3,1$ mg/kg/día; a los dos meses, de $5,6 \pm 2,1$ mg/kg/día; a los tres meses, de



4,4 ± 2,2 mg/kg/día; a los seis meses, de 3,8 ± 1,6 mg/kg/día, y al año, de 2,8 ± 1,0 mg/kg/día.

D) Función renal a largo plazo.

A pesar del efecto nefrotóxico de la ciclosporina, los niveles de creatinina son aceptables a partir del segundo mes, tal como indica la figura 4. En efecto, el promedio de las creatininas a los treinta días era de 333 ± 267 µmol/l. A los dos, tres y seis meses los valores promedio eran, respectivamente, de 229 ± 173, 205 ± 139 y 176 ± 80 µmol/l. A uno y dos años los valores promedio de creatinina eran, respectivamente, de 173 ± 72 y 170 ± 71 µmol/l.

E) Complicaciones infecciosas de la inmunosupresión

Ningún paciente ha fallecido a consecuencia de complicaciones de origen infeccioso; las complicaciones más severas han sido dos neumonías bacterianas y seis infecciones víricas, tres herpes simples, un herpes zóster y una infección por citomegalovirus.

F) Casos de conversión

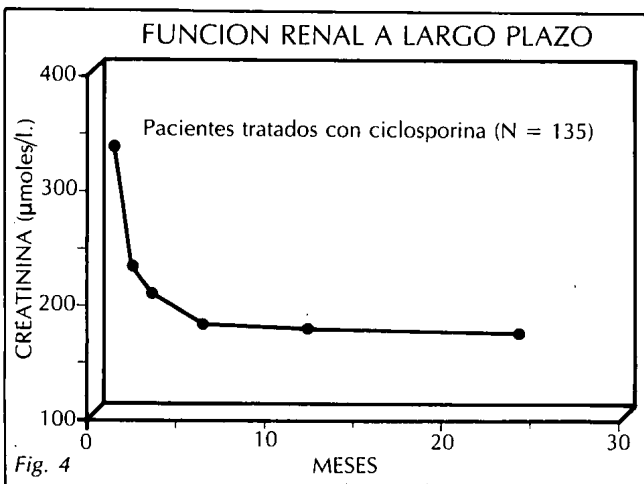
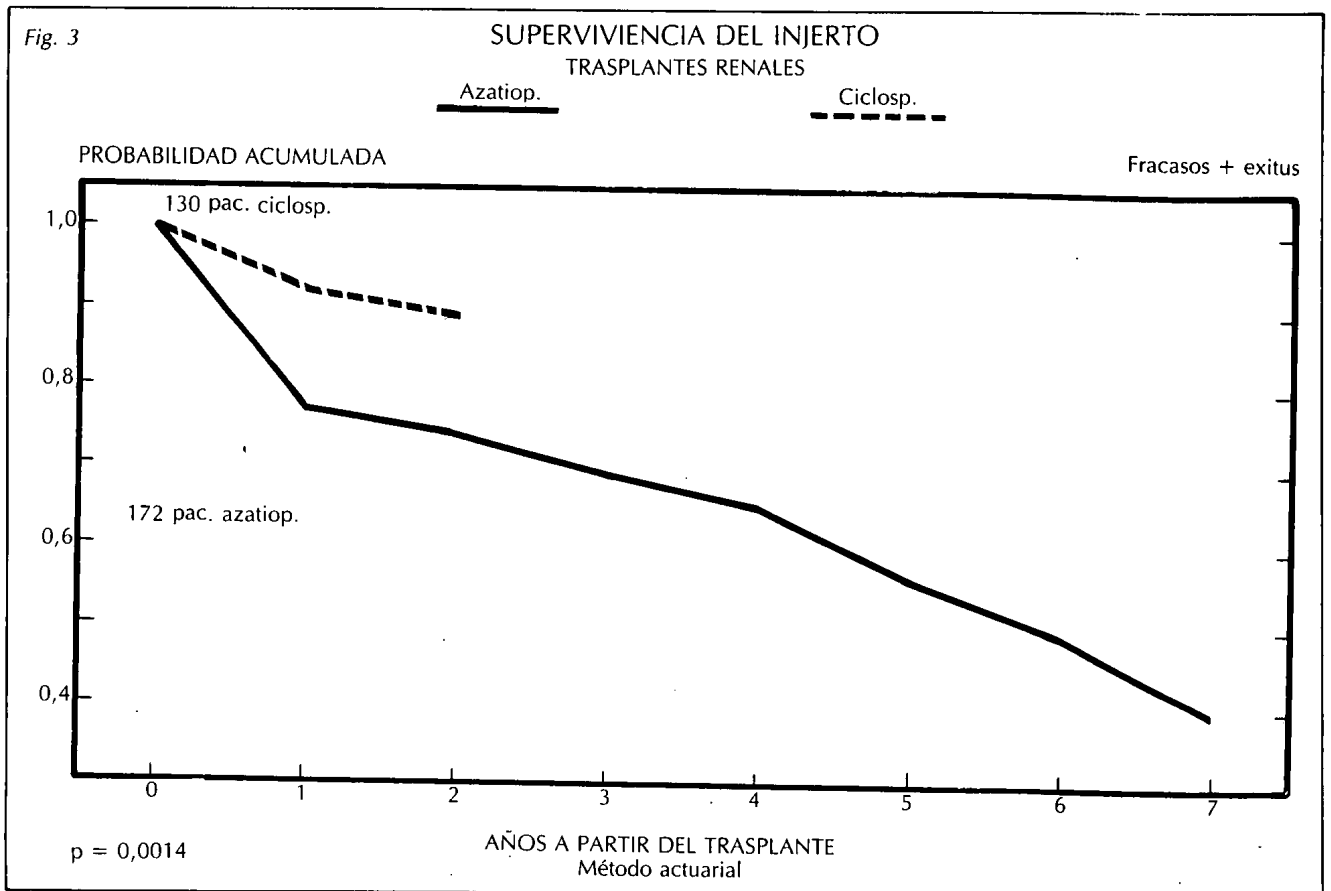
Por nefrotoxicidad hemos tenido que proceder a

una conversión en forma total a azatioprina en siete pacientes y a una reducción importante de la dosis de ciclosporina, acompañada de la introducción de azatioprina, en 16 pacientes. En estos últimos, los niveles han bajado hasta los 200 ng/ml. La cantidad de azatioprina añadida era moderada y rondaba 1 mg/kg/día. Hemos mantenido las dosis habituales de corticoides.

II. Resultados del primer estudio randomizado: ciclosporina-prednisona (n = 33) versus azatioprina-prednisona (n = 33)

A) Supervivencia del receptor y del injerto

Todos los receptores que iniciaron tratamiento con ciclosporina, incluidos los cuatro enfermos que fueron convertidos posteriormente a azatioprina, han servido para calcular la supervivencia del receptor y del injerto de los pacientes que recibieron esta droga. Estos cuatro enfermos fueron convertidos a los treinta y tres, cuarenta y seis y ciento sesenta días después del trasplante renal al evidenciarse nefrotoxicidad por ciclosporina. Recíprocamente, los dos pacientes tratados con azatioprina, y que fueron convertidos a ciclosporina, han sido también incluidos para el cálculo de la supervivencia del receptor y del



injerto en el grupo de los pacientes tratados con azatioprina. Estos dos pacientes fueron convertidos a los once meses por retraso del crecimiento y a los veinte meses por hepatotoxicidad.

En el grupo de 33 pacientes tratados con ciclosporina fallecieron dos a lo largo del período de seguimiento (6,1 %):

1. Una paciente de cuarenta y cinco años, sin antecedentes de cardiopatía previa, presentó una

muerte súbita ocho días después del trasplante renal.

2. Un varón de cincuenta y cinco años falleció a los veinte meses del trasplante a consecuencia de una hemorragia pulmonar idiopática.

La supervivencia de los receptores en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina fue del 97 % hasta el mes 20, en que decae al 94 %.

En el grupo de 33 pacientes tratados con azatioprina fallecieron tres a lo largo del período de seguimiento (9,1 %):

1. Una paciente de veintidós años falleció a los cuarenta y dos días del trasplante por hemorragia intraabdominal masiva, tras una trasplantectomía.

2. Un paciente de cincuenta y ocho años falleció a los ciento diez días del trasplante a consecuencia de una neumonía por germen desconocido.

3. Un paciente de cincuenta y tres años falleció de infarto agudo de miocardio a los veinte meses del trasplante renal.

En el grupo de 33 pacientes tratados con azatioprina, en el estudio randomizado, la supervivencia de los receptores a los seis, doce y veinte meses fue del 94, 94 y 91 %, respectivamente.

Para el cálculo de la supervivencia del injerto se incluyen los pacientes que fallecieron durante el período de seguimiento.

En el grupo de pacientes tratados con ciclosporina se perdieron cuatro injertos durante el primer año (12,1 %), llegando a seis (18,2 %) a los dos años del período de seguimiento:

1. En una paciente de cuarenta y ocho años el injerto no llegó a funcionar nunca. A los veintinueve días del trasplante se realiza una biopsia que demuestra nefrotoxicidad por ciclosporina. Se realiza la conversión a azatioprina a los cuarenta días de la intervención y diez días después sobreviene un rechazo agudo, perdiéndose definitivamente el injerto.

2. Rechazo mixto intersticial y vascular a los seis días del trasplante en un hombre de cuarenta y un años que no responde a dos tandas de corticoides. Al aparecer un herpes zoster a los cuarenta y nueve días del trasplante se suspende la inmunosupresión.

3. Una paciente de treinta y cinco años perdió el injerto a los noventa y dos días a consecuencia de un rechazo agudo que no respondió a los bolus de metilprednisolona. Este episodio coincidió con la disminución de los niveles de ciclosporina en sangre total a 100 ng/mm.

4. Pasado el primer año de seguimiento, una mujer de veintitrés años perdió el injerto tras un deterioro progresivo de la función renal. Presentó dos episodios de nefrotoxicidad, estando los niveles de ciclosporina dentro del rango terapéutico; mejoró al disminuir los niveles en forma drástica, pero finalmente, presentó un rechazo irreversible.

En el grupo de pacientes tratados con azatioprina se perdieron seis injertos durante el primer año (18,3 %), llegándose a nueve en el período de seguimiento (27,3 %).

A partir de los dos meses la supervivencia del injerto es mejor en los pacientes tratados con ciclosporina; a los dos años la diferencia no llega a alcanzar significación estadística (88 *versus* 81 %).

B) Rechazos: incidencia, características, respuesta al tratamiento

En el grupo de pacientes tratados con azatioprina se trataron 39 episodios de rechazo ($1,18 \pm 0,68$ episodios por enfermo), y en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina, 19 rechazos ($0,57 \pm 0,51$ episodios por enfermo), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0005$).

De los enfermos tratados con azatioprina, 24 presentaron un solo episodio de rechazo, seis presentaron dos rechazos y tres pacientes presentaron tres episodios de rechazo. En el grupo de pacientes tratados con ciclosporina, 17 pacientes presentaron un solo episodio de rechazo y dos pacientes presentaron dos episodios de rechazo. Todos estos pacientes respondieron favorablemente al tratamiento; de entrada, bolus de metilprednisolona, y en caso de falta de respuesta, administración de suero antilinfocitario. En

ambos grupos, la mayoría de los rechazos se produjeron durante el primer trimestre de seguimiento; en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina, 17 de los 19 rechazos (89,4 %) se produjeron durante los tres primeros meses. Dieciséis pacientes (48 %) no presentaron ningún rechazo. El tiempo medio de aparición del primer rechazo en los pacientes tratados con azatioprina fue de $9,5 \pm 10,7$ días, y en los pacientes que recibieron ciclosporina, de 56 ± 10 días. No se observó ninguna relación entre el grado de histocompatibilidad y el tiempo de aparición del primer rechazo. El nivel medio de ciclosporina en el momento del rechazo fue de 278 ± 132 ng/ml. (rango: 85-540 ng/ml.), pero cuando comparamos los porcentajes de ciclosporinas inferiores a 300 ng/ml. durante los tres primeros meses, de los grupos con o sin rechazo, observamos que son idénticos (14 vs 15 %). De ello se deduce que la existencia de valores bajos de ciclosporina puede ser un prerrequisito, pero no la causa del rechazo.

C) Dosis de ciclosporina y niveles sanguíneos

Una vez realizado el trasplante, los pacientes recibieron ciclosporina endovenosa hasta que pudieron tolerar su ingesta. La dosis media inicial por vía endovenosa fue de $4,37 \pm 0,79$ mg/kg. A partir de este momento la dosis administrada se ajustó a los niveles de ciclosporina en sangre total. Se procuró que los pacientes mantuviesen unos niveles sanguíneos entre 300 y 800 ng/ml.

A las dos semanas la dosis media fue de $11,9 \pm 2,3$ mg/kg/día; al mes, de $7,5 \pm 3,1$ mg/kg/día; a los dos meses, de $5,6$ mg/kg/día; a los tres meses, de $4,4 \pm 2,2$ mg/kg/día; a los seis meses, de $3,8 \pm 1,6$ mg/kg/día, y al año, de $2,8$ mg/kg/día, tal como se muestra en la figura 3.

Los niveles de ciclosporina en sangre total fueron de 507 ± 371 ng/ml. a la semana, de 736 ± 399 ng/ml. a las dos semanas, de 597 ± 208 ng/ml. al mes, de 543 ± 236 ng/ml. a los dos meses, de 457 ± 179 ng/ml. a los tres meses, de 431 ± 221 ng/ml. a los seis meses y de 323 ± 126 ng/ml. al año.

D) Episodios de nefrotoxicidad

Desde el punto de vista clínico es útil diferenciar tres situaciones en las que puede manifestarse el efecto nefrotóxico de la ciclosporina:

a) En el período postrasplante inmediato. Durante este período coinciden varias circunstancias nocivas para el riñón trasplantado: isquemia, rechazo, complicaciones quirúrgicas, precisamente en el momento en que son más altas las dosis de ciclosporina.

b) Nefrotoxicidad reversible. Los deterioros de la función dependientes de ella se resuelven al disminuir la dosis o suprimir el fármaco.

c) Nefrotoxicidad crónica.

1. Efecto de la ciclosporina en la incidencia y severidad del fracaso renal agudo postrasplante

El número de pacientes con requerimientos de diálisis fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina (84,8 versus 57,5 %). El tiempo de isquemia caliente y fría fue comparable en ambos grupos, siendo idénticos el método de preservación de los órganos y el equipo quirúrgico. De los 28 enfermos tratados con ciclosporina que presentaron un fracaso renal agudo, el 61 % tuvieron una oliguria de duración menor a las dos semanas y el 39 % superó este período de tiempo.

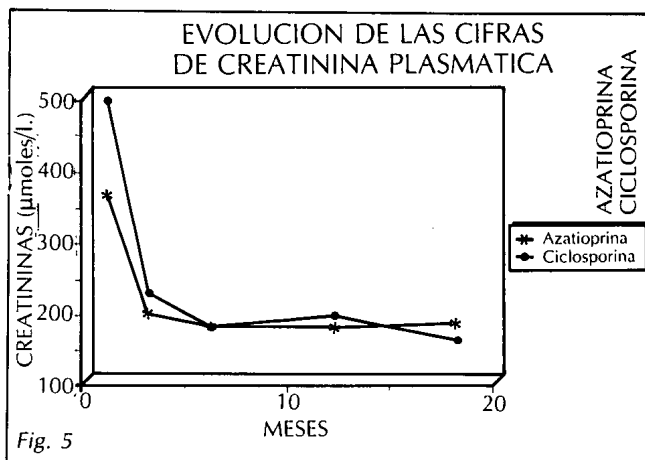
2. Nefrotoxicidad de la ciclosporina en función de los niveles de ciclosporina

Los episodios de deterioro de la función renal, en ausencia de rechazo o de otra patología que se recuperan al disminuir la dosis de ciclosporina, constituyen la forma más frecuente de nefrotoxicidad producida por este fármaco.

Registramos nueve episodios de nefrotoxicidad reversible en los 33 pacientes de esta serie tratados con ciclosporina. La incidencia fue del 27 %. Ocho de estos nueve casos coincidieron con niveles de ciclosporina superiores a 800 ng/ml. En nuestros pacientes, en el momento en que comenzó el deterioro de la función renal, el nivel de ciclosporina en sangre era de 1.073 ± 545 ng/ml.; el período de tiempo en que se mantuvieron excesivamente elevados los niveles de ciclosporina fue de 13 ± 7 días. Todos estos episodios se produjeron durante los tres primeros meses de seguimiento, precisamente cuando la probabilidad del rechazo es más elevada, coincidiendo con el período en que recibieron dosis más elevadas de ciclosporina. Al comparar los niveles de ciclosporina en los rechazos (278 ng/ml.) vs los episodios de nefrotoxicidad (1.073 ng/ml.), la diferencia es significativa ($p = 0,005$), ayudando este dato al diagnóstico diferencial entre nefrotoxicidad y rechazo.

E) Evolución de la función renal

El nivel de creatinina plasmática a uno, tres, seis, doce y dieciocho meses después del trasplante renal fue, para el grupo tratado con azatioprina, de 362 ± 310 , 194 ± 12 , 176 ± 101 , 176 ± 95 y 182 ± 140 $\mu\text{moles/l.}$ Los valores en los pacientes tratados con ciclosporina en los períodos antes mencionados fueron de 492 ± 336 , 223 ± 166 , 176 ± 69 , 193 ± 166 y 157 ± 45 $\mu\text{moles/l.}$, respectivamente (fig. 5).



De estos resultados se desprende que los pacientes tratados con ciclosporina presentan unas cifras de creatinina más elevadas al mes del trasplante, pero posteriormente los valores se igualan y no existe ninguna diferencia en la evolución de la función renal entre ambos grupos.

F) Complicaciones de la inmunosupresión

Se registraron 53 episodios infecciosos (60 %) en los pacientes tratados con azatioprina vs 35 (40 %) en los tratados con ciclosporina.

En estos últimos pacientes ninguno falleció a consecuencia de una infección. En los tratados con azatioprina, un paciente falleció debido a una neumonía de germen desconocido.

En los pacientes tratados con azatioprina se diagnosticaron tres infecciones por herpes zoster, dos por citomegalovirus y una por el virus de Epstein-Barr. En los tratados con ciclosporina observamos dos casos de herpes simple, un herpes zoster y dos infecciones por citomegalovirus. Los efectos secundarios directamente relacionados con la ciclosporina son: los temblores y/o parestesias (33 %), hirsutismo en mujeres (36 %), hipertrofia gingival (21 %) e hipertensión (30 %). No se registraron casos de hepatotoxicidad, linfomas ni neoplasias.

Discusión

Nuestros resultados confirman, tal como está descrito en la literatura⁸⁻¹¹, la superioridad de la ciclosporina como inmunosupresor de base respecto a la azatioprina, que constituía el inmunosupresor utilizado de rutina en nuestro servicio hasta marzo de 1984. Esta superioridad se traduce en varios puntos esenciales. Primero, con la ciclosporina se consigue una reducción espectacular de la incidencia de rechazos¹², lo que supone que un elevado porcentaje de pacientes trasplantados —entre el 50 y el 75 %—

no presentarán nunca un rechazo clínico y, por lo tanto, no requerirán la administración de dosis altas de corticoides o el empleo de inmunosupresores adicionales —globulina antilinfocítica, por ejemplo—, lo que conlleva un gran beneficio para el paciente al disminuir sus efectos secundarios perjudiciales, entre los que deben subrayarse las infecciones bacterianas o víricas.

En segundo lugar, al ser la ciclosporina un inmunosupresor con un mecanismo de acción muy selectivo, no favorece las infecciones y permite conseguir postoperatorios con muy escasa morbilidad de origen infeccioso¹³. Esto es especialmente notable en lo que hace referencia a las infecciones de origen bacteriano. En efecto, ninguno de nuestros 135 pacientes falleció a consecuencia de complicaciones infecciosas y el índice de infecciones es muy inferior al que existía en épocas anteriores.

En cambio, el manejo de la ciclosporina no es fácil. Su dosificación debe individualizarse de acuerdo con los niveles sanguíneos de la droga¹⁴, determinados por radioinmunoensayo, y a pesar de ello no son infrecuentes los episodios de nefrotoxicidad, que afortunadamente responden fácilmente a la disminución de la dosis de ciclosporina. La nefrotoxicidad aguda de los períodos iniciales de la inmunosupresión es perfectamente evitable, empleando asociaciones basadas en triples terapias¹⁵, es decir, ciclosporina a dosis bajas, asociada a prednisona a dosis bajas, y como tercer inmunosupresor, o bien la azatioprina¹⁶ o la globulina antilinfocitaria¹⁷, también a dosis moderadas y durante períodos cortos. Estas triples terapias son aconsejables no solamente porque minimizan la nefrotoxicidad de las fases de inducción, sino porque actúan bloqueando distintos mediadores inmunológicos, consiguiéndose con ello una inmunosupresión más efectiva.

Otra posibilidad es establecer un protocolo secuencial, que consiste en introducir tardíamente la ciclosporina —a la semana o a las dos semanas del trasplante—, una vez recuperada una función renal suficiente, con objeto de evitar el posible efecto nefrotóxico de la ciclosporina durante los períodos iniciales. Algunos grupos administran inicialmente azatioprina o globulina antitumoral¹⁸ asociadas a la prednisona, introduciéndose la ciclosporina en el momento en que la función renal se estima aceptable; en este instante se suspende la globulina antitumoral.

De mayor envergadura es la nefrotoxicidad de la ciclosporina, que aparece en casos aislados de pacientes cuyos niveles sanguíneos se encuentran dentro de los márgenes «terapéuticos»; estos pacientes responden a la disminución radical de los niveles sanguíneos del fármaco o a su supresión. No consideramos necesaria la conversión a la azatioprina en estos casos, dado que se obtienen magníficos resulta-

dos con una estrategia intermedia: reducción importante de las dosis de ciclosporina y adición de azatioprina a dosis bajas.

Se ha debatido ampliamente la existencia o no de efectos nefrotóxicos de la droga a largo plazo; algunos autores describen disminución tardía de la función renal, que atribuyen a nefrotoxicidad¹⁹; sin embargo, con las dosis empleadas en la actualidad la mayoría de los autores no encuentran ningún efecto nefrotóxico a largo plazo²⁰⁻²². L. Ost y cols.²³ han observado que la creatinina plasmática se mantiene estable un año después del trasplante si no se sobrepasa la dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/día. Nuestros resultados confirman estas opiniones.

La notable capacidad inmunosupresora de la ciclosporina y su magnífica manejabilidad se traducen en los buenos resultados de la mayoría de los equipos en cuanto a supervivencia de los pacientes y de los injertos.

Sin embargo, en este momento persisten dos incógnitas: la primera, la conveniencia o no de mantener indefinidamente la ciclosporina como inmunosupresor de base. Únicamente estudios randomizados, comparando la supervivencia de los injertos y la función renal de los pacientes tratados con ciclosporina a largo plazo con pacientes convertidos a la azatioprina, y seguidos a lo largo de períodos no inferiores a cinco años, permitirían sacar conclusiones. La segunda incógnita es cuál es la dosis de mantenimiento ideal una vez superados los dos años de evolución. Probablemente aquí acabaremos individualizando la dosis en función del grado de «tolerancia inmunológica» inducida farmacológicamente²⁴.

Bibliografía

1. European Multicentre Trial Group: Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: on-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 2:57-60, 1982.
2. Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809-813, 1983.
3. Donatsch P, Abisch E, Homberger M, Traber R, Trapper M y Voges R: A radioimmunoassay to measure cyclosporine A in plasma and serum samples. *J Immunoassay* 2:19-32, 1981.
4. Griñó JM, Alsina J, Martín J, Roca M, Castelao AM, Romero R y Caralps A: Indium-111 labeled autologous platelets as a diagnostic method in kidney allograft rejection. *Transpl Proc* 14, 1:198-200, 1982.
5. Hull HC y Niez HN: *SPSS Update*, 7-9, New York McGraw-Hill, 1981.
6. Lee E y Desu M: A computer program comparing K samples with Right-Censored Data. *Computer Programs in Biomedicine* 2:315-321, 1972.
7. Alsina J, Griñó JM, Carrera M, Combalia N, Castelao AM, Seron D y Sabater R: Acute rejection in cyclosporine era. *Transplantation Proceedings* (en prensa).
8. Slapak M, Digard N, Searle M y Lee HA: The use of cyclo-

- porin A for two years in a single unit. *Transpl Proc* 15:2198-2199, 1983.
9. Hakala TR, Starzl TE, Rosenthal JT, Shaw B e Iwatsuki S: Cadaveric renal transplantation under cyclosporine-steroid therapy. *Transpl Proc* 15:465-470, 1983.
 10. Merion RM, David MD, White JG, Thiru S, Evans DB y Calne RY: Cyclosporine: five year's experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 310:148-154, 1985.
 11. Beveridge T: Cyclosporin A: an evaluation of clinical results. *Transpl Proc* 15:433-437, 1983.
 12. Janjic D, Leski M, Spiliopoulos A, Megevand R, Frei D y Jeannet M: Experience genevoise de la cyclosporine en transplantation rénale: résultats préliminaires. *Méd Hyg (Genève)* 43:583-586, 1985.
 13. Rubin RH, Wolfson JS, Benedict Cosimi A y Tolkoff-Rubin NE: Infection in the transplant recipient. *Am J Med* 70:405-411, 1981.
 14. Kahan BD, Van Buran CT, Lorber MI, Flechner SM, Wideman CA y Kerman RH: Optimization of cyclosporine immunosuppression for renal transplantation. *Transpl Proc* 17 (suppl 2):35-43, 1985.
 15. Thiel G, Landmann J y Mihatsch MJ: *Optimal use of sandimmun in Renal Transplantation. The Basle experience in optimal use of sandimmun in organ transplantation*. W. Land (Ed. Springer-Verlag, New York), 25-29, 1987.
 16. Fries D, Hiesse C, Charpentier B, Rieu P, Neyrat N, Cantarovich M, Onzjala M, Bellamy J y Benoit G: Triple combination of low-dose cyclosporine, azathioprine and steroids in first cadaver donor renal allografts. *Transpl Proc* XIX, 1:1911-1914, 1987.
 17. Kupin W, Veukat KK, Oh HK, Dienst S y Levin NW: Use of cyclosporine and Minnesota antilymphoblast globulin in the early post-operative treatment of primary cadaveric renal transplant recipients. *Transpl Proc* XIX, 1:1182-1185, 1987.
 18. Sömmer BG, Henry M y Ferguson R: Sequential antilymphoblast globulin and cyclosporine for renal transplantation. *Transplantation* vol. 43, 1:85-90, 1987.
 19. Myers BD, Ross J, Newton L y Perlroth M: Cyclosporine associated nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
 20. Klitnalm G, Sundelin B, Bohman SO y Wilczek H: Interstitial fibrosis in renal allografts after 12 to 46 months of cyclosporin treatment: beneficial effect of low doses in early post-transplant period. *Lancet* II:950-953, 1984.
 21. Thiel G, Harder F, Loertscher R, Runisholz M, Landmann J y Brunner F: *Cyclosporin A used alone or in combination with low-dose steroids in cadaveric renal transplantation*.
 22. Merion RM y White DJG: Nephrotoxicity of cyclosporine. *N Engl J Med* 312:49, 1985.
 23. Ost L, Lungren LG y Groth CG: Five-year experience with cyclosporine in renal transplantation. *Transpl Proc* 18:90-91, 1986.
 24. Alsina J, Español T, Griñó JM, Torras J, García-Sanz JA, Castela AM y Gil-Vernet S: Estudio de tolerancia en el receptor de un trasplante renal tratado con ciclosporina. En *Trasplante de órganos y tejidos*. Ed. Doyma (Barcelona), 175-181, 1987.