

# Ciclosporina en monoterapia en el trasplante renal en fase estable. Estudio multicéntrico español

M. Arias\*, P. Pereira\*\*, J. J. Plaza\*\*\*, A. Sanz Guajardo\*\*\*\*, J. A. Zubimendi\*

\* Hospital Universitario Valdecilla, Cantabria. \*\* Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. \*\*\* Fundación Jiménez Díaz, Madrid. \*\*\*\* Hospital La Paz, Madrid.

## SUMMARY

*Immunosuppressor drugs association enhances some side effects mainly infection and cardiovascular risk factors. The results of a prospective, randomized and multicentric study, comparing ciclosporine (CyA) MT vs TT in steady state first transplants recipients are described.*

*After 90 days under TT, 74 patients (age  $42.9 \pm 13$ , 19-62 y.) were randomized according to 10 risk factors: donor and receptor age, diabetes, dialysis treatment, living or cadaveric donor, serum creatinine, proteinuria, number of antihypertensive drugs, acute rejection episodes and days of CyA discontinuing. Thirty seven patients kept TT treatment and 37 changed to CyA MT. During one year, renal function and immunosuppressor side effects were evaluated quarterly.*

*CyA MT was stopped in 24,3% (9/37) patients due to elevation of creatinine levels or after an acute rejection episode. Renal function were similar in both groups (p NS). In TT patients, higher levels of serum glucose ( $p < 0.05$ ), cholesterol ( $p < 0.01$ ) and triglycerides ( $p < 0.05$ ) were observed after 6.<sup>o</sup> and 9.<sup>o</sup> month, associate to a significant weight gain (TT = 8.1 kg; MT = 1.2 kg;  $p < 0.01$ ).*

*Number and severity of acute rejection episodes after 3.<sup>o</sup> month were similar. A higher incidence of infections was shown in TT ( $p < 0.05$ ). Frequency and severity of hypertension and number of antihypertensive drugs show no statistical difference between groups.*

*CyA MT is a therapeutic chance, with similar results than TT treatment, in steady state renal transplant patients of a wide range of age, with a favourable effect on cardiovascular risk factors.*

## Introducción

En sus comienzos, la ciclosporina (CsA) fue utilizada en monoterapia<sup>1</sup>, aunque posteriormente, con el fin de aumentar la eficacia inmunosupresora e intentar disminuir su nefrotoxicidad, se asociaron otros fármacos, fundamentalmente esteroides y azatioprina, y más recientemente anticuerpos antilinfocíticos mono y policlonales. La mayor incidencia de efectos secundarios severos derivados principalmente de los esteroides condujo a la reinstauración

de la inmunosupresión con CsA en MT en algunos grupos: pacientes de edad avanzada<sup>2</sup> y niños<sup>3</sup>.

La inmunosupresión con CsA ha elevado sustancialmente la supervivencia del injerto a un año, debido principalmente a la disminución del rechazo agudo (RA), pero después de este período el ritmo de pérdidas del injerto no ha mejorado respecto a la era «pre-CsA»<sup>4</sup>. Así, cuando se expresa la vida media de los injertos renales después del primer año, ésta continúa estando alrededor de 7,3 años, cifra muy semejante a la de antes de los ochenta

ta. En esta supervivencia a largo plazo influyen notablemente la compatibilidad HLA, que disminuye la incidencia de rechazo crónico (RC)<sup>5</sup>, principal causa de pérdida de injertos en este período, y la mortalidad de causa cardiovascular. Estos datos sugieren que, para mejorar la supervivencia general del trasplante renal, se deben enfatizar la prevención del RC y las muertes de origen cardiovascular<sup>6</sup>.

Aunque la mayor eficacia inmunosupresora de las asociaciones no ha sido plenamente confirmada<sup>7</sup>, el protocolo más utilizado actualmente es la triple terapia (TT) con CsA, azatioprina y prednisona. Es necesario, pues, seguir estudiando las analogías y diferencias entre éstas y la MT con CsA en diferentes momentos del trasplante renal y sobre grupos de receptores con distintos grados de riesgo, de manera que sea posible la elección, para cada paciente en concreto, del régimen inmunosupresor con mejor relación eficacia/riesgo.

Este estudio describe los resultados a un año de un análisis prospectivo, randomizado y multicéntrico que compara la eficacia (supervivencia del injerto, función renal, número y gravedad de crisis de RA) e incidencia de efectos secundarios de la CsA en MT con la asociación de CsA, azatioprina y prednisona (TT) en primeros trasplantes renales en fase estable.

## Material y métodos

Se han incluido 74 pacientes con una edad media de  $42,9 \pm 13$  años (rango, 19-62), siendo excluidos de este estudio los que presentaban hepatopatía, cáncer, trastornos psiquiátricos o adicción a drogas o alcohol y síndrome hemolítico-urémico como nefropatía de base; en el momento de la randomización también fueron excluidos aquellos pacientes con Crp  $> 2,4$  mg/dl.

Después de 90 días en TT, los pacientes fueron randomizados respecto a 10 factores de riesgo (tabla I), tras lo

**Tabla I.** Criterios de randomización

Parámetro	MT	TT	P
Edad del receptor .....	$45,5 \pm 13$	$40,3 \pm 13$	NS
Edad del donante .....	$41,4 \pm 17$	$35,1 \pm 16$	NS
Diabetes .....	3 %	6 %	NS
Tipo de diálisis:			
HD .....	91 %	89 %	NS
CAPD .....	9 %	11 %	NS
Donante:			
Vivo .....	9 %	6 %	NS
Cadáver .....	91 %	94 %	NS
Creatinina .....	$1,44 \pm 0,5$	$1,35 \pm 0,4$	NS
Proteinuria (g/24 h) .....	$0,23 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,5$	NS
N.º de fármacos antihipertensivos .....	$1,03 \pm 1$	$0,83 \pm 0,7$	NS
N.º de crisis de RA en el primer trimestre .....	36 %	30 %	NS
Días de suspensión de la ciclosporina .....	$0,3 \pm 0,1$	0	NS

cual 37 continuaron el mismo tratamiento y 37 fueron incluidos en MT con CsA, suspendiendo totalmente la azatioprina y comenzando con una disminución progresiva de los esteroides hasta su suspensión total en el quinto mes.

Durante un año se evaluaron trimestralmente las cifras de hemoglobina, hematócrito, leucocitos, plaquetas, sodio, potasio, GOT, GPT, bilirrubina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, LDH, proteinuria, urea y creatinina, así como la incidencia y gravedad de las crisis de RA, efectos adversos infecciosos e hipertensión arterial y los niveles séricos de CsA.

**Análisis estadístico:** Los datos numéricos se expresan en media  $\pm$  desviación estándar. La comparación de factores cualitativos entre grupos se realizó mediante test de  $\chi^2$  y/o prueba de Fisher; para la comparación de medias se utilizó la «t» de Student. Las diferencias evolutivas de ambos grupos se evaluaron mediante análisis de la varianza (test ANOVA). La significación estadística se considera cuando  $p < 0,05$ .

## Resultados

— **Dosis de inmunosupresores:** La dosis de CsA fue muy similar en ambos grupos durante toda la evolución, al igual que sus niveles plasmáticos (entre  $134 \pm 52$  y  $239 \pm 66$  en el grupo de TT y  $156 \pm 77$  y  $239 \pm 89$  en MT a lo largo del primer año;  $p$  NS) (fig. 1). En el grupo de TT, la dosis media de prednisona se mantuvo alrededor de 10 mg/día a partir del sexto mes, y la azatioprina, alrededor de 1,5 mg/kg/día durante toda la evolución (fig. 1).

— **Supervivencia:** Durante el período de seguimiento, la mortalidad fue nula y únicamente se perdió un injerto (en MT): supervivencia del paciente, 100 % en ambos grupos, y del injerto, 100 % en TT y 97,3 % en MT.

Nueve de los 37 pacientes en MT (24,3 %) fueron reconvertidos a TT, bien por elevación de la Crp tras la suspensión de azatioprina y la disminución de los esteroides o bien tras una crisis de RA.

— **Datos analíticos:** No hubo diferencias significativas entre grupos con respecto a los valores de hemoglobina, hematócrito, leucocitos, plaquetas, sodio, potasio, GOT, GPT, bilirrubina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, LDH y proteinuria.

\* **Función renal:** Las cifras de creatinina fueron similares en ambos grupos (fig. 2).

\* **Glucemia:** Las cifras de glucemia en ayunas, basales y en el tercer mes fueron normales, continuando así durante toda la evolución en el grupo de MT. En el grupo de TT se observó un incremento en el sexto ( $139 \pm 16$  mg/dl) y noveno mes ( $115 \pm 12$ ) significativo ( $p < 0,05$ ) sobre sus cifras basales (fig. 3).

\* **Metabolismo de lípidos:** Se observó un incremento progresivo en el grupo TT en las cifras de colesterol, que a partir del sexto mes fue significativo ( $p < 0,01$ ). Lo mis-

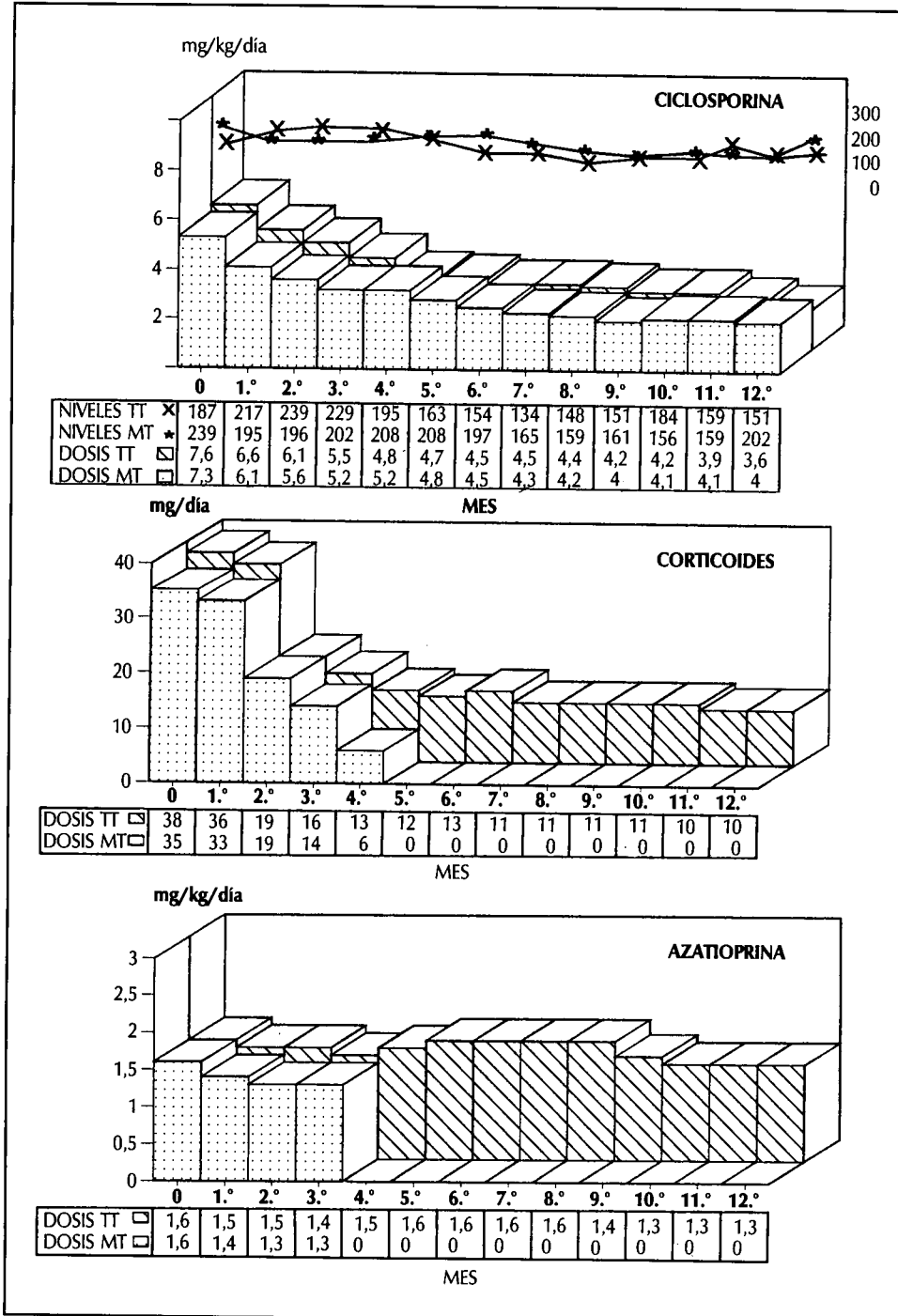


Fig. 1.—Dosis de los fármacos inmunosupresores y niveles plasmáticos de ciclosporina (MT: monoterapia; TT: triple terapia).

mo ocurrió con las cifras de triglicéridos en el noveno mes ( $p < 0,05$ ) (fig. 4).

\* **Peso:** Todos los pacientes registraron un incremento de peso progresivo desde el momento del trasplante hasta el sexto mes de evolución ( $4,9 \pm 1,2$  kg en MT,  $4,6 \pm 1,3$  kg en TT). A partir de la instauración completa de la MT,

los pacientes en este grupo mostraron un descenso hasta  $1,2 \pm 0,5$  kg al final del estudio, mientras que los pacientes en TT continuaron ganando peso hasta alcanzar  $6,9 \pm 2,7$  en el noveno mes ( $p < 0,05$ ) y  $8,1 \pm 3,4$  en el duodécimo mes ( $p < 0,01$ ) (fig. 5).

— **Crisis de rechazo agudo:** Durante los tres primeros

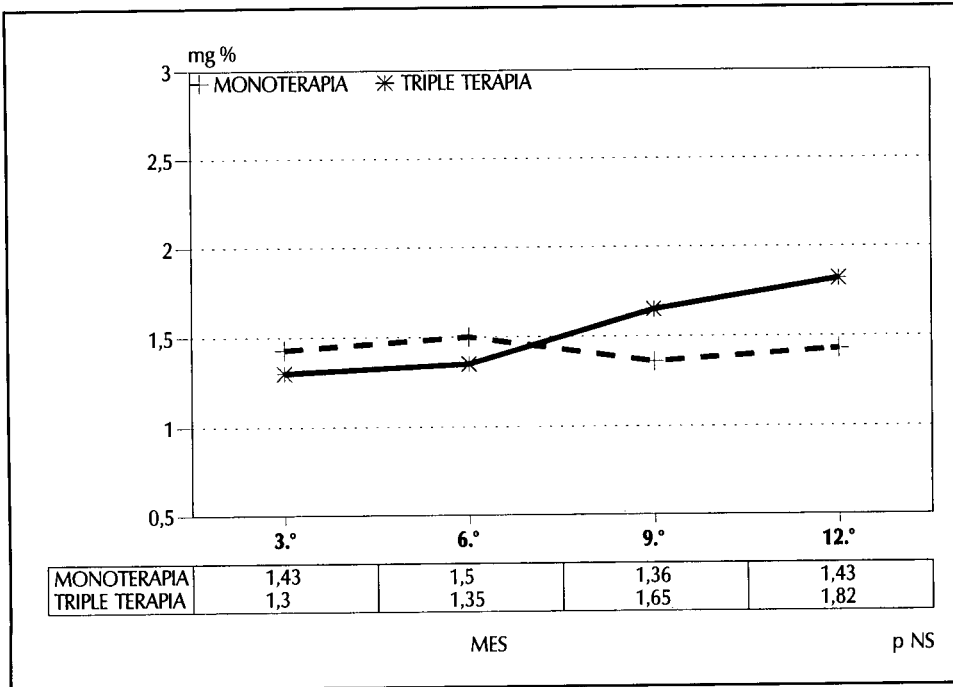


Fig. 2.—Evolución de la creatinina plasmática.

meses, un 23 % de los pacientes presentaron crisis de RA. Tras la randomización las presentaron 12 pacientes (seis en MT y seis en TT) (fig. 6).

Las crisis fueron algo más tardías en el grupo de MT ( $268 \pm 75$  días) que en el grupo de TT ( $215 \pm 83$  días), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los

pacientes en MT recibieron únicamente esteroides como tratamiento de la crisis (dosis media:  $2,7 \pm 1,2$  g/crisis), mientras que dos de los seis en TT, recibieron OKT3 además de los esteroides ( $2,9 \pm 1,4$  g/crisis).

— *Episodios infecciosos*: El número de pacientes con infecciones y el total de episodios infecciosos fue signifi-

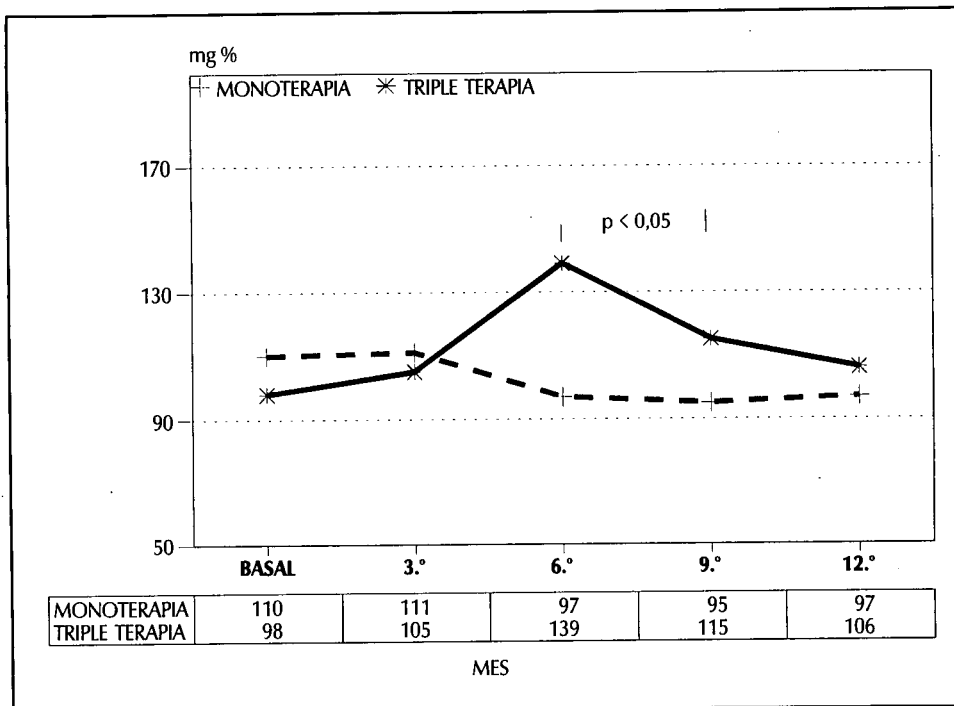


Fig. 3.—Evolución de la glucemia.

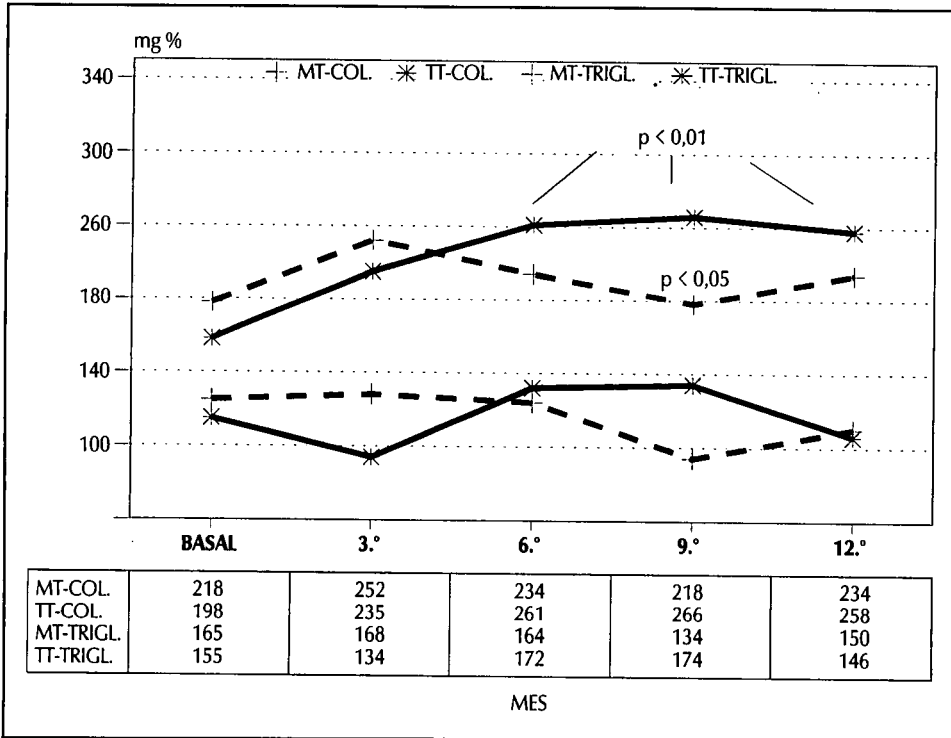


Fig. 4.—Evolución de los niveles de colesterol y triglicéridos.

cativamente mayor (<0.05) en el grupo de TT. Al analizar el germen causal observamos un mayor porcentaje de infecciones víricas y micóticas en el grupo TT (fig. 7).

— *Hipertensión arterial*: El porcentaje de pacientes hipertensos experimentó un ascenso durante los seis pri-

meros meses de evolución, para descender después hasta cifras similares al momento del trasplante. Aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a incidencia o número de fármacos antihipertensivos utilizados para su corrección, el grupo de

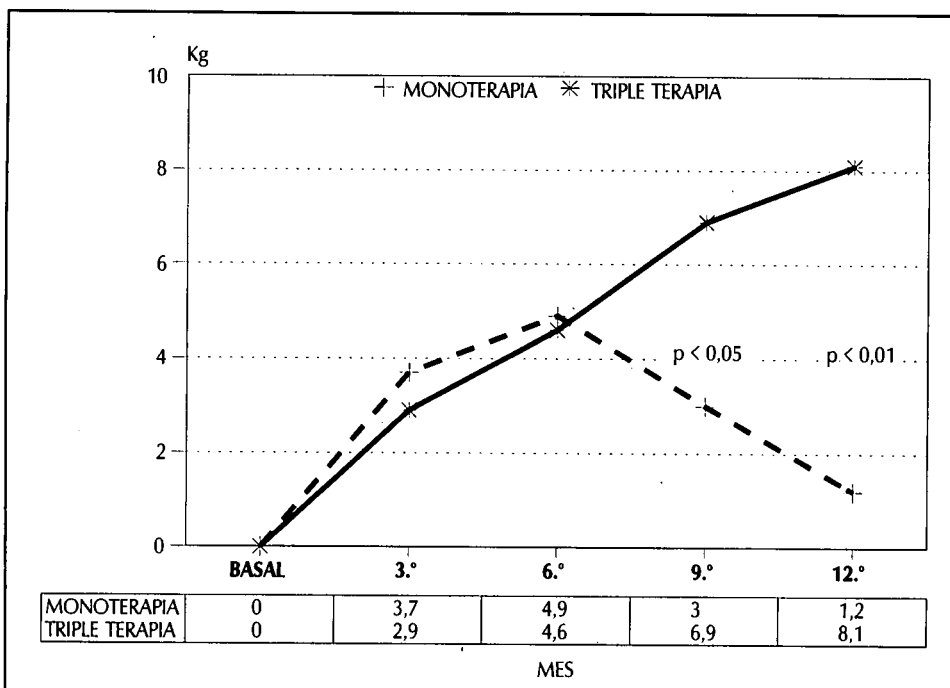


Fig. 5.—Incremento de peso a lo largo del período de seguimiento.

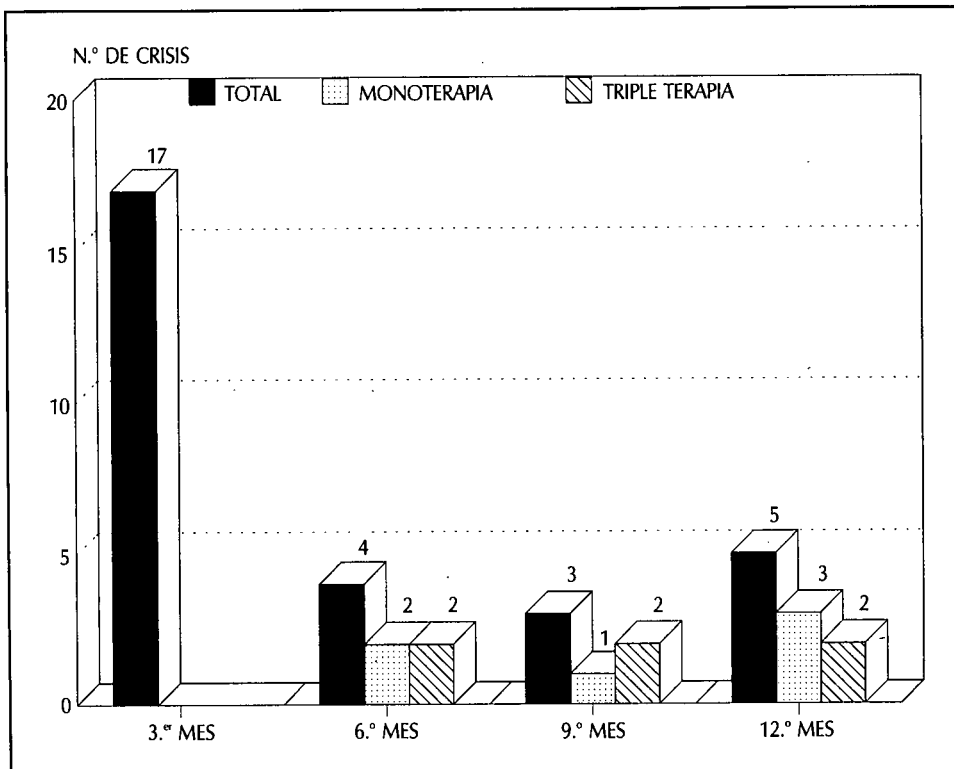


Fig. 6.—Número de crisis de rechazo agudo.

MT presentó una tendencia a la disminución en el porcentaje de hipertensos conforme se alargó el período de seguimiento (fig. 8).

— *Reacciones adversas:* Se sintetizan en la tabla II, donde puede observarse que a las complicaciones secundarias a la CsA se suman ocasionalmente las específicas de los corticoides en el grupo de TT. No se observó ningún efecto secundario achacable a la azatioprina a partir del tercer mes.

### Discusión

La CsA en MT fue la forma inicial de utilización de esta droga, si bien posteriormente lo más habitual ha sido su asociación con esteroides, azatioprina y, más recientemente, a suero antilinfocítico (mono o policlonal). El consiguiente aumento de los efectos secundarios, principalmente de los esteroides, sobre todo en pacientes de edad avanzada<sup>2</sup> y en niños<sup>3</sup>, unido a unos resultados similares

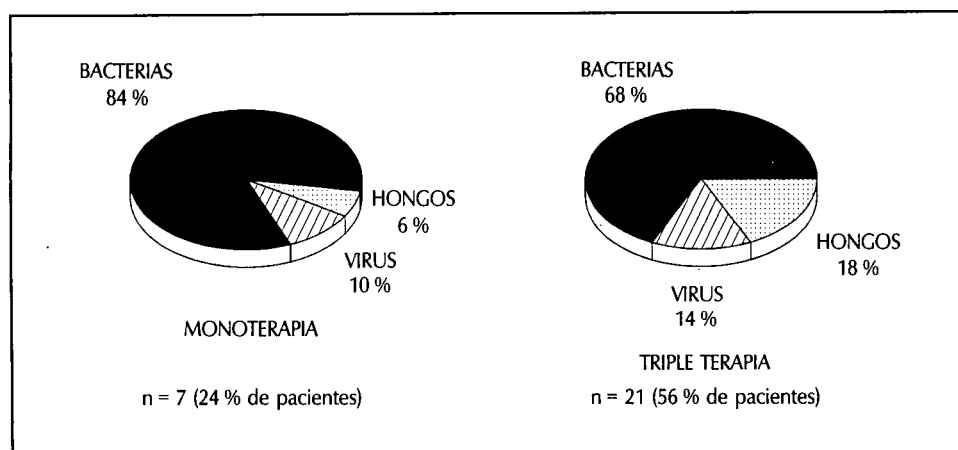


Fig. 7.—Incidencia de infecciones ( $p < 0,05$ ) y agente patógeno después de la randomización.

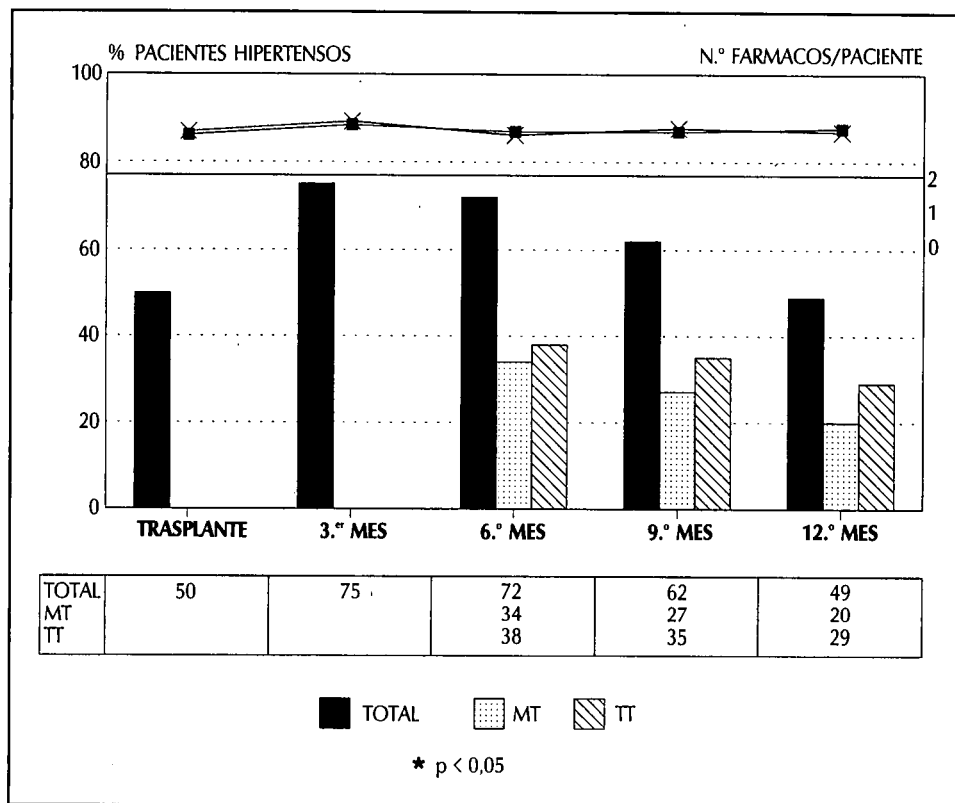


Fig. 8.—Evolución del número de pacientes hipertensos y media de fármacos antihipertensivos.

Tabla II. Efectos adversos tras la randomización (número de pacientes)

	MT	TT
Hipertricosis .....	4	3
Hipertrofia gingival .....	3	3
Temblor .....	1	0
Parestesias .....	1	0
Cushing .....	0	4
Hiperglucemia .....	0	2

en cuanto a supervivencia del injerto, ha hecho necesaria la reevaluación de la MT.

En este estudio, el motivo fundamental de fracaso de la MT ha sido la aparición de crisis de RA, al igual que en la mayor parte de las series publicadas<sup>2,8</sup>, aunque también hay que destacar como causa de fracaso una «función renal inestable», no muy bien catalogada clínicamente y que asimismo ha sido descrita anteriormente<sup>9</sup>. Parece claro que los esteroides son difícilmente evitables en los pacientes inmunológicamente «responders», aunque un análisis continuo de los resultados posiblemente lleve a una ampliación de las indicaciones de CsA en MT<sup>10</sup>.

La supervivencia del injerto es semejante en pacientes en MT o con asociaciones de inmunosupresores<sup>7,9-11</sup>, siendo incluso superior en algunas series<sup>2,12</sup>; nuestros re-

sultados confirman esta gran similitud (97,3 % en MT vs 100 % en TT), aunque el período de seguimiento es aún corto. La función renal al año tampoco ha mostrado diferencias entre ambos grupos, si bien hay que tener en cuenta que el 24,3 % de los pacientes en MT tuvieron que pasar a TT y fueron excluidos del estudio a partir de ese momento. La nefrotoxicidad por CsA, invocada por algún autor<sup>8</sup> como causa de fracaso, no parece influir en nuestros pacientes: la dosis de CsA en el grupo de MT ha sido relativamente baja durante toda la evolución, con niveles plasmáticos en el rango terapéutico, sin que haya sido significativamente superior en ningún momento a la del grupo de TT (fig. 1).

La presencia de corticoides en un régimen inmunosupresor supone un aumento de la morbimortalidad en el trasplante renal a medio y largo plazo. En nuestro estudio hemos observado, ya en el primer año, los efectos perjudiciales de los esteroides en el grupo de TT y su lógica ausencia en el de MT: las alteraciones en el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono y la importante ganancia ponderal son factores que aumentan el riesgo cardiovascular, principal causa de muerte a largo plazo en estos pacientes, frecuentemente hipertensos.

Otro factor negativo importante en la supervivencia de paciente e injerto son las infecciones, que han sido significativamente menos frecuentes y con gérmenes menos agresivos en el grupo de MT.

En resumen, al año de seguimiento, la CsA en MT ha sido efectiva en el 76,7 % de nuestros pacientes, observándose una menor incidencia de infecciones y de efectos adversos con influencia en el riesgo cardiovascular.

### Bibliografía

1. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DS, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P: Cyclosporine-A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs (32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers). *Lancet*, 2:1033-1036, 1979.
2. Andreu J, Campistol JM; Openheimer F, Ricart MJ, Vilardell J, Talbot R, Carretero P: Improved results in elderly renal transplants without prophylactic steroids. *Clin Transplantation*, 5:3-6, 1991.
3. Klare B, Strom TM, Hahn H, Engelsberger I, Meusel E, Illner WD, Abendroth D, Land W: Remarkable long-term prognosis and excellent growth in kidney-transplant children under cyclosporine monotherapy. *Transplant Proc*, 23:1013-1017, 1991.
4. Lim E, Mickey MR, Ogura K, Park MS, Takemoto S, Yuga J: Overview in clinical transplants 1990. Pi Terasaki (ed.) Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 585, 1991.
5. Tilney NL; Chang A, Milford EL, Whitley DW, Lazarus MJ, Ramos EL, Strom TB, Carpenter CB, Kirkeman RL: Ten-year experience with cyclosporine as primary immunosuppression in recipients of renal allografts. *Ann Surg*, 214:42-49, 1991.
6. Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Gores PF, Dunn DL, Sutherland DER, Najarian JS: Causes of renal allograft loss-progress in the 1980s, challenges for the 1990s. *Ann Surg*, 214:679-688, 1991.
7. Opelz G: Comparison of immunosuppressive protocols in renal transplantation: A multicenter view. *Trans Proc*, 20 (s8):31-36, 1988.
8. Tamm M, Thiel G, Huser B, Brunner FP, Mihatsch M, Landmann J: Cyclosporine monotherapy after kidney transplantation since 1983. *Transplant Proc*, 23:997-998, 1991.
9. Gulanikar AC, Belitsky P, MacDonald AS, Cohen A, Bitter-Suermann H: Randomized controlled trial of steroids versus no steroids in stable cyclosporine-treated renal graft recipients. *Transplant Proc*, 23:990-991, 1991.
10. Griffin PJA, Salaman JR: Long-term results of cyclosporine monotherapy in kidney transplantation. *Transplant Proc*, 23:992-993, 1991.
11. Salaman JR: Renal transplantation without steroids. *Pediat Nephrol*, 5:105-107, 1991.
12. Lloveras J, Puig JM, Comerma I, Orfila A, Mir M, Masramón J, Aubiá J: Requirements for save prednisone discontinuation in late renal transplantation in recipients immunosuppressed with cyclosporine. *Transplant Proc*, 22:1693-1694, 1990.