

# Resultados de la sustitución de la ciclosporina A por la azatioprina en trasplante renal

J. Ballarín, E. Gagliardi, R. Solá, R. Daponte, T. Doñate y G. del Río

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

## RESUMEN

Estudiamos en 22 pacientes las consecuencias de la suspensión de la ciclosporina (CyA) sobre la función renal y la tolerancia inmunológica al injerto. La suspensión se ha realizado por diversas causas:

— En 20 pacientes, para evitar lesiones de nefrotoxicidad crónica. De éstos, 15 tomaban la CyA como inmunosupresor inicial (grupo 1) y cinco la habían iniciado a distancia del trasplante por un rechazo corticorresistente (grupo 2). Todos presentaban una función renal estable en el momento de la suspensión, que se ha realizado a los  $7,2 \pm 1,7$  meses del trasplante en el grupo 1 y a los  $8,2 \pm 3,8$  meses en el grupo 2.

— En dos pacientes, porque presentaban una necrosis tubular aguda prolongada en el postoperatorio (grupo 3).

En el grupo 1 mejora la función renal después de la suspensión (creatininemia media,  $1,45 \pm 0,36$  mg. % vs.  $1,20 \pm 0,24$  mg. %) y se observa durante el período de seguimiento ( $10,8 \pm 5,3$  meses) un solo episodio de rechazo agudo.

En el grupo 2, tres pacientes presentan después de la suspensión un rechazo agudo y un cuarto desarrolla un rechazo crónico.

Los dos pacientes del tercer grupo inician diuresis después de la suspensión, pero la evolución es mala a medio plazo.

En nuestra experiencia se puede interrumpir con una baja incidencia de rechazo agudo la CyA en pacientes con función renal estable a partir de los cuatro meses del trasplante renal. Se obtiene entonces en la mayoría de los casos una mejora de la función renal. Cuando se administra para controlar un rechazo corticorresistente su interrupción es seguida de una alta incidencia de rechazos y es aconsejable prolongar su toma durante un período de tiempo más largo o no interrumpirla. En el caso de una necrosis tubular aguda después del trasplante, la suspensión debe ser más precoz para evitar lesiones histológicas irreversibles.

Palabras clave: **Interrupción ciclosporina. Rechazo. Función renal.**

## THE CONSEQUENCES OF CONVERSION FROM CYCLOSPORIN TO AZATHIOPRINE IN KIDNEY TRANSPLANTATION

### SUMMARY

*The consequences of conversion from cyclosporine (CyA) to azathioprine on the*

renal function and the immunologic tolerance to the graft, have been studied in 22 patients. The conversion has been chosen:

— In 20 patients, in order to avoid lesions of chronic nephrotoxicity. Fifteen out of these 20 patients were taking CyA as initial immunosuppression (group 1) and 5 had initiated it some time after transplantation, due to a corticoreistant rejection (group 2).

— In 2 patients, because they presented a severe lasting tubular necrosis in the post-operative stage (group 3).

In group 1 the renal function improved after interruption (mean creatininemia.  $1.45 \pm 0.36$  mg % vs  $1.20 \pm 0.24$  mg %) and a single severe rejection episode was observed during follow-up ( $10.8 \pm 5.3$  months).

In group 2, 3 patients presented a severe rejection after interruption and a fourth one developed a chronic rejection. Both patients of the third group initiated diuresis after the interruption, but mid term evolution was poor.

In our series, CyA can be interrupted in patients with low incidence of severe rejection and stable renal function, four months after renal transplantation. Then, in most cases, an improvement in renal function is obtained. When CyA is administered to cope with a corticoreistant rejection, its interruption is followed by a high incidence of rejections and therefore it is advisable to continue its intake during a longer period of time or not interrupting it at all. In case of severe tubular necrosis after transplantation, the interruption must be performed earlier to avoid irreversible histologic lesions.

Key words: **Cyclosporine interruption. Rejection. Renal function.**

## Introducción

La ciclosporina A (CyA) ha mejorado la supervivencia del injerto y disminuido la morbilidad y la mortalidad en trasplante renal<sup>1, 2</sup>. Su principal inconveniente es la nefrotoxicidad: potencia las lesiones isquémicas del riñón en la necrosis tubular aguda postoperatoria y en el rechazo agudo<sup>3, 4</sup> y durante un tratamiento prolongado puede ser responsable de lesiones de fibrosis intersticial y vascular<sup>5, 6</sup>, posibles causas de la pérdida del injerto a medio plazo<sup>6</sup>. Esto ha llevado a algunos autores a suspenderla de forma precoz en caso de necrosis tubular inicial y más tardíamente en caso de función renal estable. El principal problema de estos protocolos terapéuticos es la aparición de un rechazo agudo después de la interrupción, sobre todo si se produce a los tres meses o antes del trasplante. Para intentar disminuir la incidencia de rechazos hemos prolongado la administración de la CyA durante al menos cuatro meses después del trasplante renal. Presentamos en este trabajo las consecuencias de la sustitución de la CyA por la azatioprina en 22 pacientes: 20 con función renal estable que tomaban la CyA desde el inicio del trasplante renal o que lo iniciaron posteriormente por un rechazo corticorresistente y dos con necrosis tubular aguda.

## Material y métodos

Entre abril de 1985 y abril de 1986 hemos interrumpido la CyA en 22 pacientes divididos en tres grupos (tabla I). Grupo 1: 15 pacientes que tomaban la CyA como inmunosupresor inicial y que presentaban una función renal estable. Grupo 2: cinco pacientes tratados inicialmente con azatioprina/corticoides y posteriormente con CyA por un rechazo corticorresistente. Grupo 3: dos pacientes con necrosis tubular aguda prolongada después del trasplante.

La inmunosupresión es la siguiente:

Grupo 1. En seis pacientes la dosis inicial de CyA es de 14 mg/kg/día y se disminuye progresivamente para llegar a 6 mg/kg/día en diecisiete días. Se adapta posteriormente la posología para mantener niveles no nefrotóxicos (de 150 a 500 mg/l.) en sangre total. Administramos cuatro bolus de 200 mg. de metilprednisolona durante las primeras veinticuatro horas y posteriormente la dosis de mantenimiento es de 0,25 mg/kg/día. En nueve pacientes se ha utilizado una dosis inicial de 8 mg/kg/día de CyA junto con azatioprina (2 mg/kg/día) y la misma dosis de corticoides que anteriormente.

Grupo 2. Hemos utilizado en este grupo la inmunosupresión convencional, azatioprina 2 mg/kg/día y

**Tabla I.** Evolución después de la suspensión de la CyA en 22 pacientes

Grupo (tiempo de evolución después de la susp.)	Evolución después de la suspensión de la CyA	
Grupo 1 (10,8 ± 5,3 meses)	Quince pacientes con función renal estable, tratados inicialmente con CyA:	
	• Mejora función renal .....	12
	• Función renal estable .....	3
	• Rechazos .....	1
Grupo 2 (10,3 ± 2,9 meses)	Cinco pacientes tratados con CyA por rechazo corticorresistente:	
	• Mejoría función renal .....	2
	• Función renal estable .....	1
	• Empeoramiento función renal ..	2
• Rechazos .....	3	
Grupo 3 (23 y 18 meses)	Dos pacientes con necrosis tubular aguda prolongada:	
	• Reinicio de la diuresis después de la suspensión .....	2
	• Rechazos .....	1
	• Insuficiencia renal terminal ....	1

corticoides según el protocolo de administración descrito para el grupo 1.

Grupo 3. Mismo protocolo terapéutico que para los seis primeros pacientes del grupo 1.

Diagnosticamos el rechazo en base a criterios clínicos y/o histológicos. Utilizamos para el tratamiento tres bolus de 200 mg. de metilprednisolona, y en ausencia de respuesta, uno a tres bolus de 1 g. En caso de corticorresistencia se introduce la CyA según un protocolo anteriormente descrito<sup>7</sup>.

## Resultados (tabla I)

Grupo 1. Se ha suspendido la CyA a los  $7,2 \pm 1,7$  meses del trasplante. Al finalizar el período de seguimiento ( $10,8 \pm 5,3$  meses después de la suspensión) se observa una mejoría significativa de la función renal (creatinina:  $1,45 \pm 0,36$  vs.  $1,20 \pm 0,24$  mg. %,  $p < 0,01$ ).

Grupo 2. Se ha suspendido la CyA a los  $8,2 \pm 3,8$  meses de su introducción. Al finalizar el período de evolución ( $10,3 \pm 2,9$  meses), un paciente está en hemodiálisis por rechazo crónico, tres pacientes toman de nuevo la CyA como tratamiento de un nuevo rechazo y en el cuarto paciente se observa un deterioro progresivo de la función renal por rechazo crónico.

Grupo 3. En los dos pacientes se ha suspendido la CyA a los cincuenta y cuatro y treinta y cinco días, respectivamente, de evolución de la necrosis tubular. Se han podido interrumpir las hemodiálisis doce y nueve días más tarde. El primero está en insuficiencia renal terminal a los veintitrés meses de la suspensión

y el segundo tiene una creatininemia de 1,7 mg. % a los dieciocho meses.

La tolerancia inmunológica al injerto después de la suspensión ha sido la siguiente:

Grupo 1. Se ha observado a las tres semanas de la suspensión un episodio de rechazo en un paciente con buena respuesta al tratamiento corticoide.

Grupo 2. Hemos observado tres rechazos aparecidos a los treinta y tres, treinta y cinco y cuarenta días de la suspensión que han respondido a tres bolus de 200 mg. de corticoides y a la reintroducción de la CyA. En otro paciente se ha desarrollado un rechazo crónico definido por un empeoramiento progresivo de la función renal y lesiones de fibrosis intersticial y vascular.

Grupo 3. En un paciente se ha observado un episodio de rechazo a los veintidós días de la suspensión con buena respuesta a tres bolus de 200 mg. de corticoides.

## Discusión

Presentamos en este trabajo las consecuencias de la suspensión de la CyA en 22 pacientes. En los pacientes con función renal estable que toman la CyA desde el inicio del trasplante existe una clara mejoría de la función renal. Estos datos están de acuerdo con los resultados de la literatura (tabla II) y confirman que durante un corto período de tiempo después del trasplante renal la nefrotoxicidad de la CyA es funcional y reversible, probablemente secundaria a un aumento de la secreción intrarrenal de tromboxano  $A_2^8$  o a su acción sobre otras hormonas vasoactivas intrarrenales responsable de un aumento de las resistencias vasculares intrarrenales<sup>9-11</sup>.

A pesar de la mejoría de la función renal, la alta incidencia de rechazos observados después de la suspensión a los tres meses del trasplante renal<sup>12-15</sup> hace que algunos autores sólo interrumpan la CyA en los casos en los que aparece indispensable para la supervivencia del injerto: necrosis tubular aguda, mala tolerancia inmunológica, nefrotoxicidad que no responde a la disminución de la posología<sup>13</sup>. Pero los resultados de nuestra serie confirman los de otros autores<sup>16-20</sup>; si la interrupción de la CyA en pacientes con función renal estable se realiza a partir de los cuatro meses del trasplante, la incidencia de rechazos agudos posteriores es muy baja. En los pacientes con antecedentes de rechazo agudo corticorresistente la incidencia es mucho más importante (tres rechazos en cinco pacientes). Parece, pues, prudente no interrumpir la CyA cuando es administrada para controlar un rechazo corticorresistente o administrarla durante un período de tiempo más largo.

En los dos pacientes con necrosis tubular aguda inicial, la suspensión de la CyA es seguida rápida-

**Tabla II.** Suspensión de la CyA: Datos de la literatura

Autores	Situación de la FR en el momento de la suspensión (número de pacientes)		Tiempo trat. <sup>o</sup> con CyA (meses)	Creatininemia (mg. %)		% rechazos (pérdida por rechazo)	Tiempo de evolución posterior (meses)
				Pre	Post		
Wood <sup>12</sup>	FR estable (22)	(4)	3			18 (20) 50 (10) 0 (0) } 3	3
	R. no controlados (4)		< 3	2,6	1,4		
	Toxicidad (2)		< 3				
Flechner <sup>16</sup>	Nefrotoxicidad (10)		6,6 ± 5	5,3	2,9	10 (100)	6,8 ± 2,6
Canafax <sup>17</sup>	Nefrotoxicidad (21)		6,6 ± 5	4,8	2,9	14 (0)	21,8
Rocher <sup>13</sup>	Necrosis tubular (10)		1,5	HD	2,3	9,2 ± 2,5 87 (40) 38 (7) } 6,9 ± 3,8 5,0 ± 3,0	3
	R. no controlado (8)		—	4,5	3,6		
	FR estable (26)	] ≥ 4		2,5	2,0		
	Toxicidad (13)			3,9	2,6		
Adu <sup>15</sup>	FR estable (5)		3	1,6	3,1	60 (0)	1
Land <sup>14</sup>	FR estable (9)	] > 2	3	—	—	44 (30) 36 (100) ] }	3
	R. no controlado (14)						
	Nefrotoxicidad (8)						
Ramos <sup>18</sup>	FR estable (30)		> 4	—	—	10 (0)	4
Tegzzes <sup>19</sup>	FR estable (21)		4	—	—	1	9 → 14
Hull <sup>20</sup>	FR estable (23)		9 → 12	1,7	1,4	8 (0)	—
Valera <sup>21</sup>	FR estable (18)		3	—	1,6	38,9 (5,5)	12

FR: Función renal. R: Rechazo. HD: Hemodiálisis.

mente del inicio de la diuresis, aunque no se obtiene posteriormente una buena función renal. El que una necrosis tubular aguda sea de mal pronóstico sobre la supervivencia del injerto <sup>22</sup>, que la nefrotoxicidad de la CyA esté potenciada por la isquemia renal <sup>13</sup> y que la CyA prolongue la necrosis tubular <sup>3, 4</sup> aconseja interrumpir este fármaco inmediatamente después del trasplante en caso de necrosis tubular inicial o no iniciarlo hasta confirmar la ausencia de necrosis tubular.

En conclusión, la CyA se puede interrumpir con una baja incidencia posterior de rechazos a partir de los cuatro meses del trasplante renal, observando en la mayoría de los casos una mejoría de la función renal. En pacientes tratados con CyA por un rechazo corticorresistente no está indicada una interrupción precoz, y en caso de necrosis tubular inicial tiene que suspenderse inmediatamente después del trasplante.

**Bibliografía**

1. The Canadian Multicentre Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation: analysis at three years. *N Engl J Med* 314:1219-1225, 1986.
2. European Multicentre Trial Group: Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 1:986-989, 1983.
3. Hall BM, Tiller DJ, Dugging GG, Horwath JS, Farnsworth A, May J, Johnson JR y Sheil AGR: Post transplant acute renal failure in cadaver renal recipients treated with cyclosporine. *Kidney Int* 28:178-186, 1985.
4. Gonwa TA, Nghiem DD, Schular JA y Corry RJ: Cyclosporine use in early graft dysfunction. *Transpl Proc* 18:S104-S109, 1986.
5. Svenson K, Bohman SO y Hallgren R: Renal interstitial fibrosis and vascular changes. Occurrence in patients with autoimmune diseases treated with cyclosporine. *Arch Int Med* 146:2007-2010, 1986.
6. Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 30:964-974, 1986.
7. Ballarín J, Solá R, Yáñez C, Doñate T y Del Río G: Tratamiento del rechazo agudo corticorresistente con ciclosporina A. III Reunión de las Sociedades Franco-Italo-Españolas de Nefrología. Barcelona, 1986.
8. Kawaguchi A, Golman MH, Shapiro R, Foegh ML, Ramwell PW y Lower RL: Increased in urinary thromboxane B<sub>2</sub> in rats caused by cyclosporine. *Transplantation* 40:214-216, 1985.
9. Stahl RAK y Kudelka S: Chronic cyclosporine A treatment reduces prostaglandin E<sub>2</sub> formation in isolated glomeruli and papilla of rat kidneys. *Clin Nephrol* 25 (suppl 1):S78-S82, 1986.
10. Murray BM, Paller MS y Ferris TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 28:767-774, 1985.
11. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Dubovshy EV, Whelchel JD y Diethelm AG: Renal vasoconstriction in cyclosporine treated transplant recipients without other evidences of nephrotoxicity (abstract). *Kidney Int* 29:279, 1986.
12. Wood RFM, Thompson JF, Allen NH, Ting A y Morris PJ: The consequences of conversion from cyclosporine to azathioprine and prednisolone in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 15 (suppl 1):2862-2868, 1983.
13. Rocher LL, Milford EL, Kirkman RL, Carpenter CB, Strom TB y Tilney NL: Conversion from cyclosporine to azathioprine in renal allograft recipients. *Transplantation* 38:669-674, 1984.

14. Land W, Castro LA, Hillebrand G, Gunther K y Gohel JM: Conversion rejection consequences by changing the immunosuppressive therapy from cyclosporine to azathioprine after kidney transplantation. *Transplant Proc* 15 (suppl 1): 2857-2861, 1983.
15. Adu D, Michael J y McMaster D: Conversion from cyclosporine to azathioprine/prednisone. *Lancet* 1:392, 1985.
16. Flechner SM, Van Buren CT, Kerman RY y Kahan BD: The effect of conversion from cyclosporine to azathioprine immunosuppression for intractable nephrotoxicity. *Transpl Proc* (suppl 1) 15:2869-2873, 1983.
17. Canafax DM, Sutherland DER, Ascher NL, Simmons RL y Najarian JS: Cyclosporine nephrotoxicity in renal allograft recipients: conversion to azathioprine to improve renal function. *Transplant Proc* 15 (suppl 1):2874-2877, 1983.
18. Ramos CP: Cyclosporine A en Azathioprine combined with prednisone in renal allotransplantation with conversion from cyclosporine A to azathioprine at four months. *Proc EDTA* 22:571-575, 1985.
19. Tegzess AM, Donker AJM, Meijer S, Van Son WJ, Van Woude FJ, Slooff MJH, Fidler VJ, Sluiter WJ y Van der Slikke LB: The use of cyclosporine only in cadaveric renal transplant recipients = conversion to prednisolone and azathioprine after four months. *Proc EDTA* 21:992-997, 1984.
20. Hull AR, Atkins CR, Brinker KR, Davidson I, Dickerman RM, Emerson W, Heldermon JH, Levitz B, Long DL, Nesser D, Peters PC, Prati RC, Sagalowsky AI, Trevino G, Vélez RL y Vergne Marini P: Dallas experience with Cyclosporine A. One to six months post transplant. *Transplant Proc* 17 (suppl 1):128-131, 1986.
21. Valera A, González-Molina M, Cabello M, Frutos MA, Martín-Reyes G, Aranda P y López de Novales E: Sustitución de ciclosporina por azatioprina en trasplante renal. Resultado al año. *Nefrología* 7:163-168, 1987.
22. Canafax DM, Torres A, Fryd DS, Heil JE, Stand MH, Ascher NL, Payne WD, Sutherland DER, Simmons RL y Najarian JS: The effects of delayed function on recipients of cadaver renal allografts. *Transplantation* 41: 177-181, 1986.