

El impacto de la introducción de dosis bajas de ciclosporina en un programa de trasplante renal

L. M. Pallardo, A. Rochera, J. Sánchez-Plumed, J. García-Martínez, J. Cabezuelo, R. Moreno * y J. M. Cruz

* Servicio de Nefrología y * Departamento de Anatomía Patológica. Hospital General LA Fe. Valencia.

RESUMEN

Con el fin de reducir la nefrotoxicidad por ciclosporina, preservando la eficacia inmunosupresora, se diseñó un protocolo que incluía la administración diaria de ciclosporina, 7 mg/kg.; azatioprina, 1,5 mg/kg., suspendiendo al segundo mes, y prednisona, 30 mg. Se analizan los resultados obtenidos en 100 trasplantes renales con un seguimiento de $13,9 \pm 6,3$ meses (rango, tres a veintitrés meses).

Veinticuatro pacientes presentaron episodios de rechazo agudo, irreversible en un paciente, que constituye la única pérdida por rechazo. Un injerto fracasó por recidiva de una glomerulonefritis esclerosante focal y nueve debido a motivos técnicos (siete trombosis vasculares y dos fístulas urinarias). Tres pacientes han fallecido: uno a causa de hemorragia digestiva al mes de rechazar el injerto y los otros dos por complicaciones infecciosas con el injerto funcionante. Ocho pacientes presentaron nefrotoxicidad aguda por ciclosporina a los $85 \pm 45,3$ días del trasplante y seis pacientes mostraron deterioro persistente de función renal (incremento de la creatinina sérica de $1,6 \pm 0,2$ a $2,9 \pm 1,1$ mg/dl.) a los $9,5 \pm 4,4$ meses del trasplante, con hallazgos histológicos de rechazo crónico en cinco de ellos.

En conclusión, nuestros hallazgos indican que dosis iniciales de ciclosporina inferiores a las administradas convencionalmente, si se administran asociadas a azatioprina y prednisona, previenen eficazmente del rechazo, acompañándose de una reducción de la nefrotoxicidad sin incremento de la morbilidad infecciosa. El hallazgo de rechazo crónico en un escaso porcentaje de pacientes con deterioro persistente de la función renal debe prevenirnos en contra de una reducción excesiva de las dosis de mantenimiento de ciclosporina.

Palabras clave: **Dosis bajas de ciclosporina. Triple terapia. Trasplante renal.**

THE IMPACT OF THE INTRODUCTION OF LOW DOSE CYCLOSPORINE TREATMENT IN A RENAL TRANSPLANTATION PROGRAM

SUMMARY

In order to reduce cyclosporine nephrotoxicity, preserving the immunosuppressive efficacy, we designed a protocol that included the daily administration of cyclosporine, 7 mg/kg; azathioprine, 1.5 mg/kg stopping after two months, and prednisone, 30 mg. We have analyzed the results of 100 renal transplant patients treated with this protocol and a follow up of 13.9 ± 6.3 months (range, 3 to 23 months).

Twenty four patients had acute rejection episodes, irreversible in one of them

Correspondencia: Dr. L. M. Pallardo.
Servicio de Nefrología.
Hospital General La Fe.
Avda. de Campanar, 21.
46009 Valencia.

that constitutes the only graft rejection failure. One graft failed due to recurrence of focal glomerulosclerosis and nine because of technical failures (seven vascular thrombosis and two urinary fistulae). Three patients died, one due to gastrointestinal bleeding after graft rejection and two due to infectious complications two and eight months posttransplant. Eight patients showed acute cyclosporine nephrotoxicity 85.0 ± 45.3 days posttransplant, and six patients showed persistent loss of renal function (serum creatinine increase from 1.6 ± 0.2 mg/dl to 2.9 ± 1.1 mg/dl) 9.5 ± 4.4 months posttransplant with histological findings of chronic rejection in five of them.

In conclusion, our findings indicate that lower initial cyclosporine doses than conventionally given, when administered with low azathioprine and prednisone doses, protect effectively from rejection, and are followed by a reduced nephrotoxicity without an increased infectious morbidity. The findings of chronic rejection in a low percentage of patients should alert us against an excessive reduction of cyclosporine maintenance doses.

Key words: Low doses of CyA. Triple therapy. Renal transplantation.

Introducción

La introducción de la ciclosporina en la inmunosupresión del trasplante renal se ha seguido de una general mejoría de la supervivencia del injerto en virtud de una reducción de las pérdidas por rechazo¹⁻⁵. Su potencial nefrotoxicidad, sin embargo, ha obligado a modificaciones en los protocolos terapéuticos, tales como la administración de la ciclosporina asociada, en triple o cuádruple terapia, a esteroides, azatioprina y/o gammaglobulina antilinfocítica⁶⁻¹⁰.

Con el doble objetivo de asegurar una eficaz inmunosupresión y reducir la nefrotoxicidad de la ciclosporina, nosotros diseñamos hace dos años un protocolo de triple terapia cuya experiencia acumulada se analiza en el presente trabajo.

Material y métodos

Desde enero de 1986 hasta septiembre de 1987 se efectuaron en el Hospital General La Fe 100 trasplantes renales, habiéndose administrado en todos ellos un protocolo de triple terapia que incluía: ciclosporina, 7 mg/kg/día, repartidos en dos tomas; azatioprina, 1,5 mg/kg/día en dosis única vespertina, con reducción progresiva de la dosis hasta su total supresión el día 60, y prednisona, 30 mg/día, repartidos en dos tomas, con reducciones progresivas a 20 mg. al mes, 15 mg. a los tres meses y 10 mg. a partir del sexto mes. Previamente al trasplante, los pacientes recibieron, un mínimo de seis horas antes de la cirugía, una dosis oral de 7 mg/kg. de ciclosporina. Inmediatamente antes de la intervención se les administró por vía endovenosa 250 mg. de metilprednisolona y 2,5 mg/kg. de azatioprina. Postrasplante, las dosis de

ciclosporina se ajustaron según los niveles plasmáticos de la misma (RIA, Sandoz) con el objetivo de no superar los 300 ng/ml. en los dos primeros meses y los 200 ng/ml. a partir del tercer mes. Las dosis de ciclosporina se incrementaron si en presencia de rechazo los niveles plasmáticos eran inferiores a 100 ng/ml.

Los episodios de rechazo agudo se diagnosticaron según criterios clinicobioquímicos, con confirmación histológica, mediante biopsia percutánea, en la casi totalidad de los casos. Estos episodios se trataron con la administración en días sucesivos de tres o cuatro bolus de 500 mg. de metilprednisolona. En aquellos rechazos considerados corticorresistentes se administró gammaglobulina antitímocítica (ATG, ATGAM Upjohn) 10 mg/kg. diarios durante quince días. La nefrotoxicidad por ciclosporina se diagnosticó en presencia de incrementos de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl., que, tras excluir otras causas, mejoraban con la reducción de las dosis de ciclosporina.

Las características clínicas de los receptores se resumen en la tabla I. Excepto un paciente que recibió un riñón procedente de su madre, en los restantes casos el injerto procedía de un donante cadáver. Todos los receptores habían sido transfundidos con un mínimo de tres unidades de sangre previamente al trasplante y 11 pacientes recibían su segundo trasplante.

Resultados

Supervivencia del injerto y del receptor

Veinticuatro pacientes presentaron episodios de rechazo agudo a los $13,7 \pm 14,6$ días del trasplante,

Tabla I. Características clínicas de los receptores

Pacientes número	100
Donante:	
Madre	1
Cadáver	99
Edad, años	37,2 ± 8,7
Sexo (varón/hembra)	62/38
Nefropatía:	
Glomerulonefritis	39
Intersticial	20
Nefroangiosclerosis	10
Poliquistosis	8
Misceláneas o no filiada	23
Meses en diálisis	57,4 ± 39,1
Transfusiones pretrasplante, unidades	9,6 ± 7,6
Anticuerpos linfocitotóxicos frente a > 20 % del panel, pacientes	13
Segundos trasplantes	11
Incompatibilidades HLA B+DR	1,5 ± 0,9
Isquemia fría, horas	20,5 ± 4,3
Tiempo de sutura, minutos	51,3 ± 12,7

recidivante en cuatro de ellos, que fueron corticosensibles, a excepción de dos pacientes, uno de los cuales respondió a ATG y en el segundo el rechazo fue irreversible. Ninguno de los 11 pacientes que recibieron un segundo trasplante, tras pérdida por rechazo del primero en nueve de ellos, presentaron episodio alguno de rechazo.

Tras un seguimiento medio de 13,9 ± 6,3 meses (rango, tres a veintitrés), un total de 87 injertos siguen funcionando. Además de la pérdida por rechazo antes señalada, hubo 10 fracasos del injerto. Siete de ellas, inmediatas al trasplante, se debieron a trombosis vasculares (seis arteriales y una venosa), dos se debieron a fístulas urinarias y un paciente presentó recidiva de una glomerulonefritis esclerosante focal. Tres pacientes han fallecido: dos de ellos a causa de sepsis y neumonía al segundo y octavo mes del trasplante, con el injerto funcionando, y el tercer paciente, debido a una hemorragia digestiva fulminante, al mes del alta hospitalaria, tras pérdida del injerto por rechazo.

Función del injerto y nefrotoxicidad por ciclosporina

Treinta y siete injertos debutaron con necrosis tubular aguda (NTA), por lo que precisaron diálisis du-

rante 11,6 ± 4,8 días. La evolución de la creatinina sérica en los primeros dieciocho meses de evolución se recoge en la tabla II. A excepción del primer mes, en que la creatinina sérica fue mayor en los pacientes que debutaron con NTA, no hubo diferencias significativas entre los pacientes que presentaron NTA y los que debutaron con función renal conservada.

La evolución de las dosis y niveles plasmáticos de ciclosporina a lo largo del primer año se resumen en la tabla III. Un total de seis pacientes precisaron dosis de ciclosporina diarias superiores a los 7 mg/kg, tras rechazos del injerto en presencia de niveles de ciclosporina inferiores a 100 ng/ml.

Nefrotoxicidad aguda por ciclosporina (incrementos de la creatinina sérica ≥ 0,3 mg/dl., que mejoran con reducción de las dosis) se diagnosticó en ocho pacientes a los 85 ± 45,3 días del trasplante, en presencia de unos niveles plasmáticos de ciclosporina de 432,4 ± 197 ng/ml. y una creatinina sérica de 2,4 ± 0,5 mg/dl. Los rechazos agudos, a diferencia de los episodios de nefrotoxicidad, ocurrieron más precozmente, 20,1 ± 23,4 días (p < 0,01); con niveles más bajos de ciclosporina, 159,2 ± 102 ng/ml. (p < 0,01), y creatininas séricas más elevadas, 5,7 ± 3,5 mg/dl. (p < 0,05), debido a la coexistencia de NTA en 10 pacientes.

Además del paciente que presentó recidiva de la glomerulonefritis esclerosante focal, seis pacientes han presentado deterioro persistente de la función renal (incremento de la creatinina sérica ≥ 0,5 mg/dl. respecto de los niveles más bajos) a los 9,5 ± 4,4 meses del trasplante, con elevación de la creatinina sérica de 1,6 ± 0,2 a 2,9 ± 1,1 mg/dl. Los hallazgos histológicos fueron de rechazo crónico en cinco de ellos y posible nefrotoxicidad crónica por ciclosporina en el sexto paciente. Las dosis y niveles plasmáticos de ciclosporina en el momento de las biopsias fueron 3,5 ± 1 y 78 ± 24,5 ng/ml., respectivamente. A cuatro pacientes se les incrementó la dosis de ciclosporina, no habiendo existido cambios significativos de la función renal tras un seguimiento de 7,7 ± 5,7 meses.

Complicaciones infecciosas

Seis pacientes presentaron leucopenia inferior a 3.000 leucocitos/mm., que se resolvió con la supre-

Tabla II. Creatinina sérica (mg/dl.) en los primeros dieciocho meses según la presencia o no de NTA postrasplante

Meses	1	3	6	12	18
Pacientes con NTA	2,1 ± 1,0	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,4
Pacientes sin NTA	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3
P	< 0,01	NS	NS	NS	NS

Tabla III. Dosis (mg/kg/día) y niveles plasmáticos (ng/ml.) de ciclosporina en el primer año

Mes	1/4	1	3	6	12
Dosis	6,7 ± 0,7 (5,8-8,0)	6,9 ± 0,7 (5,6-8,5)	6,0 ± 1,1 (3,3-8,1)	4,7 ± 1,5 (3,0-7,8)	4,0 ± 1,4 (2,6-6,4)
Niveles	142 ± 80 (40-444)	258 ± 124 (66-694)	224 ± 90 (72-405)	192 ± 72 (66-327)	134 ± 48 (48-235)

sión de la azatioprina. La estancia hospitalaria posttrasplante de los 100 trasplantes fue de $15,1 \pm 8,5$ días. En el seguimiento posterior ha habido un total de 17 reingresos por complicaciones infecciosas: seis infecciones urinarias, tres neumonías, dos infecciones sintomáticas por citomegalovirus, una tuberculosis pleuropulmonar, una infección de la herida operatoria y cuatro síndromes febriles no filiados, con una estancia media hospitalaria de $8 \pm 7,2$ días. Dos pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas al segundo y octavo mes del trasplante.

Discusión

Los hallazgos del presente estudio demuestran la eficacia inmunosupresora de un protocolo de triple terapia que incluye la administración de dosis reducidas de ciclosporina desde el inmediato postrasplante, ya que tan sólo una cuarta parte de los pacientes presentaron episodios de rechazo agudo, irreversible en uno de ellos. Estos hallazgos sugieren, a semejanza de los obtenidos con trasplante experimental en animales, que existe un sinergismo entre dosis subterapéuticas de ciclosporina y de azatioprina en la prevención del rechazo del injerto ¹¹.

La administración de dosis bajas de ciclosporina se siguió además de una baja nefrotoxicidad precoz, como lo demuestran una incidencia y duración de la NTA postrasplante similares a las presentadas por los pacientes inmunosuprimidos con azatioprina y prednisona ¹², así como la escasez de episodios de disfunción renal atribuibles a toxicidad por ciclosporina. La asociación, además de prednisona, de dosis bajas de azatioprina aseguró una eficaz inmunosupresión, como lo demuestra el escaso porcentaje de pacientes que precisaron aumentar los 7 mg/kg/día basales de ciclosporina.

Aun cuando en la serie de pacientes analizados no hemos efectuado biopsias seriadas del injerto que permitan definir la incidencia de nefrotoxicidad crónica por ciclosporina, el análisis de la evolución de la función renal en los dos primeros años no sugiere que con el presente protocolo dicha nefrotoxicidad constituya un problema significativo. Por el contrario, el hallazgo de rechazo crónico en cinco de los seis pacientes biopsiados por presentar deterioro

mantenido de la función renal indica que, a pesar de la mayor eficacia inmunosupresora de la ciclosporina, el rechazo del injerto puede constituir todavía un problema relevante en la era de la ciclosporina. Las dosis y niveles de ciclosporina en los pacientes que presentaron rechazo crónico sugieren que éste debió estar más en relación con las dosis de ciclosporina de mantenimiento que con las iniciales postrasplante, ya que tan sólo un paciente había presentado rechazo agudo en el postrasplante inmediato. Estos hallazgos deben alertarnos en contra de un excesivo celo en administrar unas dosis de ciclosporina excesivamente reducidas en prevención de una eventual nefrotoxicidad, ya que con dicha actitud se puede estar favoreciendo la inmuoactivación y consiguiente rechazo del injerto.

Klintmalm y cols. han señalado que el deterioro de función renal y la fibrosis intersticial a largo plazo en receptores de un injerto renal tratados con ciclosporina estarían en relación con las dosis acumulativas en los estadios iniciales postrasplante y la nefrotoxicidad precoz, sugiriendo el empleo en dichos estadios de dosis de ciclosporina reducidas ¹³. Por otra parte, Flechner y cols. han analizado su experiencia en la supresión de la ciclosporina y conversión a azatioprina en trasplantados renales en presencia de supuesta toxicidad crónica por ciclosporina, encontrando que tras la conversión un elevado porcentaje de pacientes presentaban rechazos agudos y posterior pérdida del injerto, aun en aquellos casos que previamente habían cursado sin episodios de rechazo ¹⁴. Nuestros hallazgos apoyarían indirectamente las dos anteriores observaciones en el sentido de que si bien dosis iniciales bajas de ciclosporina pueden, asociadas a azatioprina y prednisona, ser eficaces en la prevención del rechazo y de la nefrotoxicidad, dosis de ciclosporina de mantenimiento excesivamente reducidas en prevención de una hipotética nefrotoxicidad tardía pueden ser subterapéuticas y favorecer el rechazo del injerto.

La morbilidad infecciosa del presente protocolo no estuvo aumentada con relación a la de protocolos convencionales con ciclosporina y sin duda fue inferior a la detectada con protocolos con azatioprina ^{12, 15}. En este sentido es de destacar la baja incidencia de infecciones por citomegalovirus, sin duda favorecida por la escasez de rechazos y consiguiente

reducción de las dosis acumulativas de esteroides y ATG¹⁵. A diferencia de otros protocolos que incluyen la administración conjunta de ciclosporina, azatioprina y prednisona de manera indefinida, en nuestro protocolo hemos procedido a una supresión total de la azatioprina al segundo mes, cuando la práctica totalidad de los pacientes muestran niveles terapéuticos de ciclosporina, sin riesgo significativo de rechazo y en prevención de un posible riesgo infeccioso y tumoral aumentado, ligado al empleo de ciclosporina y azatioprina indefinidamente^{9, 16}.

En conclusión, nuestros hallazgos indican que dosis de ciclosporina iniciales inferiores a las convencionales previenen eficazmente del rechazo si se administran asociadas a azatioprina y prednisona, con la consiguiente reducción de la nefrotoxicidad, en ausencia de un incremento de la morbilidad infecciosa. El hallazgo en la evolución a medio plazo de rechazo crónico en un bajo porcentaje de pacientes debe alertarnos en contra de una reducción excesiva de las dosis de mantenimiento de ciclosporina.

Bibliografía

1. Starzl TE, Hakala TR, Rosenthal JT, Iwatsuki S y Shaw BW: The Colorado-Pittsburg cadaveric renal transplantation study with cyclosporine. *Transplant Proc* 15, Supl 1:2459-62, 1983.
2. Najarian JS, Strand M, Fryd DS, Ferguson RM, Simmons RL, Asher NL y Sutherland DER: Comparison of cyclosporine versus azathioprine, prednisone and antilymphocyte globulin in renal transplantation. *Transplant Proc* 15, Supl 1:2463-68, 1983.
3. The Canadian Multicentre Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809-15, 1983.
4. The European Multicentre Trial Group: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: One year follow up of a multicentre study. *Lancet* 2:986-89, 1983.
5. Oplez for the Collaborative Transplant Study. *Newsletter* 1, 1986.
6. Keown PA, Stiller CR, Wallace AC, McKenzie J y Wall W: Cyclosporine nephrotoxicity: Exploration of the risk factors and prognosis of the renal injury. *Transplant Proc* 17, Supl 1:247-53, 1985.
7. Fries D, Kechrid C, Charpentier B, Hammouche M y Moulin BA: Prospective study of triple association: Cyclosporine, azathioprine and corticoids in immunological high-risk renal transplantation. *Transplant Proc* 17:1231-34, 1985.
8. Slapak M, Geoghean T, Digard N, Ahmed, Sharman VL y Crokett R: The use of low dose cyclosporine in combination with azathioprine and steroids in renal transplantation. *Transplant Proc* 17:1222-26, 1985.
9. First MR, Alexander JW, Wadhwa N, Penn I, Munda R, Fidler JP y Weiskittel M: The use of low doses of cyclosporine, azathioprine and prednisone in renal transplantation. *Transplant Proc* 18, Supl 1:132-35, 1986.
10. Simmons RL, Canafax DM, Strand M, Asher NL, Payne WD, Sutherland DER y Najarian JS: Management and prevention of cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: Use of low dose of cyclosporine, azathioprine and prednisone. *Transplant Proc* 17, Supl 1:266-75, 1985.
11. Squifflet JP, Sutherland DER, Field J, Rynasiewicz JJ, Heil J y Najarian JS: Synergistic immunosuppressive effect of cyclosporine A and azathioprine. *Transplant Proc* 15:520-22, 1983.
12. Pallardo LM, Rochera A, Malo M, Sánchez J, García J, Cabezuelo J, Giménez M, Sánchez P y Cruz JM: Reducción de la morbilidad con un protocolo de triple asociación en el trasplante renal. Seguimiento a medio plazo. *Nefrología* 7, Suppl 2:80, 1987.
13. Klintmalm G, Bohman SO, Sundelin B y Wilczek H: Interstitial fibrosis in renal allografts after 12 to 46 months of cyclosporine treatment: Beneficial effect of low doses in early post-transplantation periode. *Lancet* 2:950-54, 1984.
14. Flechner SM, Lorber M, Van Buren C, Kerman R y Kahan BD: The case against conversion to azathioprine in cyclosporine treated renal recipients. *Transplant Proc* 17, Supl 1:276-81, 1985.
15. Tolkoff-Rubin NE y Rubin RH: The impact of cyclosporine therapy in the occurrence of infection in the renal transplant recipient. *Transplant Proc* 18, Supl 1:168-73, 1986.
16. Beveridge T, Krupp P y McKibbin J: Lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine therapy. *Lancet* 1:788, 1984.