

Evaluación del trasplante renal en pacientes con lupus eritematoso

J. L. Arango, J. E. Henao, M. Builes, G. Mejía, M. Arbeláez y A. García

Departamento de Medicina Interna, Sección de Nefrología. Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

RESUMEN

Evaluamos la supervivencia del trasplante renal (Tx) a cinco años en 14 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (grupo LES), realizados entre enero de 1977 y diciembre de 1989; se compararon con 14 pacientes (grupo control) con Tx renal, pero con diferente etiología de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de edad, distribución por sexos, intervalo entre el diagnóstico de la nefropatía y el de la IRCT, tiempo en diálisis pretrasplante, tipo de diálisis (hemo o CAPD), duración del seguimiento, número de rechazos, tipo de donante (cadáver o vivos emparentados) y uso de ciclosporina (CsA) como parte de la inmunosupresión. A cinco años, la supervivencia de pacientes fue del 87% en el grupo LES y del 92% en el control (NS); la de los injertos fue del 60 y 85%, respectivamente ($p = 0,001$). La mayoría de los injertos que se perdieron (cuatro y dos, respectivamente) lo hicieron dentro de los seis meses postrasplante y por rechazo. Dentro del grupo LES, la supervivencia de injertos a cinco años fue del 44% para los de cadáver y 100% para los de vivo emparentados. Ambas curvas de supervivencia (paciente e injerto) fueron mejores en aquellos tratados con ciclosporina.

Concluimos que la supervivencia de los pacientes con LES es similar a la de los otros pacientes con diagnóstico etiológico diferente y es mejor si se utilizan donantes intrafamiliares o si se suministra CsA a los de cadáver. En cambio, la supervivencia de los injertos fue significativamente menor en los del grupo LES. Es posible que esto se deba al reducido número de pacientes, como parece demostrado por estudios colaborativos recientes.

Palabras clave: **Lupus eritematoso sistémico. Trasplante renal. Supervivencia. Ciclosporina.**

RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

SUMMARY

We evaluated patient and renal allograft survival at 5 years post-transplant (Tx) in a group of 14 patients with SLE as the cause of their end-stage renal disease (ESRD) and com-

Recibido: 15-III-1991.
En versión definitiva: 10-VII-1991.
Aceptado: 15-VII-1991.

Correspondencia: Jorge L. Arango
Departamento de Medicina Interna.
Sección de Nefrología.
Universidad de Antioquia.
Ap. Aéreo 1226.
Medellín (Colombia).

pared them with another group of age and sex matched transplant patients (Controls), who had another renal disease different from LE; all received the renal transplants between January 1977 and December 1989. There were no significant differences between the 2 groups in age, sex distribution, time lapse between diagnosis of nephropathy and development of ESRD, waiting time until the Tx, type of dialysis, source of kidney donor, duration of follow-up post-Tx, number of rejection episodes and use of cyclosporine (CsA) as part of immunosuppressive regime. At 5 years, patient survival was 87% in the SLE group and 92% in the controls (NS); graft survival was 60% and 80% respectively ($p = 0.001$). 4 and 2 grafts respectively were lost in the first 6 months following the Tx. Within the SLE group, CD donor graft survival was 44% at 5 years as compared to 100% for those from living-related donors. Patient and graft survival curves were the best for those treated with CsA. We conclude that SLE patient survival is not different from that of Controls; it is the best when living-related donors are the source of the grafts and when CsA is employed in recipients of cadaver donor grafts. On the contrary, allograft survival is significantly lower in the SLE patients; it is possible that these results are the reflection of the small number of subjects in our series, as was recently shown in collaborative studies.

Key words: **Systemic lupus erythematosus Renal Transplant, Survival, Cyclosporin A.**

Introducción

Antes de la década de los ochenta se consideraba que los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) e insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) tenían una contraindicación relativa para el trasplante (Tx) renal debido a que se tenían complicaciones relacionadas con el compromiso de otros órganos¹. Sólo cuando varios centros de trasplantes obtuvieron resultados similares a los de otros enfermos con diferentes causas de IRCT se ofreció a los pacientes con LES la oportunidad de recibir este tratamiento². En este artículo presentamos un análisis retrospectivo de la experiencia con 14 pacientes que recibieron un Tx renal.

Material y método

Entre enero de 1977 y diciembre de 1989, 466 pacientes recibieron un Tx renal en el grupo de Txs de la Universidad de Antioquia y el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín. De éstos, 14 (3%), dos de sexo masculino y 12 femenino tenían el diagnóstico de LES (grupo LES) como causa de la IRCT. Se revisaron sus historias clínicas y se obtuvieron los siguientes datos demográficos: edad, sexo, tiempo de duración de la enfermedad antes de la IRCT, criterios diagnósticos del LES de acuerdo a la ARA³, biopsia renal, modalidad de diálisis (hemo-CAPD), tiempo de espera para el Tx, tipo de donante del injerto, inmunosupresión empleada, número de rechazos del riñón trasplantado, causas de pérdida del injerto y de la muerte. Evolución del injerto de acuerdo a su clasificación por HLA-A-B-C y Dr. Se analizó la supervivencia actuarial total de pacientes e injertos para el grupo LES, así como la supervivencia según el tipo de donante

(de cadáver o vivo emparentado), y se comparó con la de otros 14 pacientes (grupo control) con las mismas características demográficas, pero diferente diagnóstico causal, y quienes recibieron un Tx durante el mismo período de tiempo.

Se comparó la supervivencia de los pacientes del grupo LES con la de todos nuestros pacientes con glomerulonefritis (n = 96), nefritis hereditaria (n = 18), riñones poliquísticos (n = 8) y diabetes mellitus (n = 8) como causa de IRCT.

Se emplearon dos tipos de inmunosupresión en estos pacientes: convencional en ocho pacientes y terapia triple en seis. En la primera se usó azatioprina (AZA), 2 mg/kg, disminuyendo la dosis semanalmente de acuerdo con el recuento de leucocitos, y prednisolona (PD), 2 mg/kg, con reducción gradual hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 0,3 mg/kg en los dos meses siguientes al Tx renal. Con la terapia triple, la dosis de AZA fue de 2 mg/kg, con descenso a 0,5-0,75 en los dos primeros meses post-Tx; la de PD, 1 mg/kg, con descenso de 0,2 mg/semana hasta llegar a 0,3 mg/kg, y la de ciclosporina (CsA), 8 mg/kg, con descenso de 1 mg/kg cada semana hasta llegar a una dosis de mantenimiento que fluctúa entre 3 y 4 mg/kg. Los rechazos agudos se trataron con «pulsos» de metilprednisolona, 500 mg i.v./día durante tres días e incremento de la PD oral a 2 mg/kg/día, con reducción a dosis de mantenimiento en 20 días.

La supervivencia actuarial se calculó por el método de Kaplan-Meier⁴. Para la supervivencia de pacientes, los que perdieron el injerto por rechazo crónico y murieron al no poder ser vinculados nuevamente a diálisis se consideraron como perdidos de seguimiento. Asimismo, en el análisis actuarial del injerto, los pacientes que murieron por causas cardiovasculares con riñón funcionando también se consideraron como perdidos de seguimiento. La signi-

ficación estadística de las diferencias entre los datos fue establecida mediante la prueba de Student para datos pareados. Los resultados son presentados como promedios \pm desviación estándar (SD).

Al momento del Tx, los pacientes no tenían actividad lúpica por análisis clínico y serológico, y posteriormente no se hizo seguimiento serológico específico de actividad lúpica distinta de los exámenes de evolución del Tx renal.

Resultados

En la tabla I aparecen las características demográficas de los pacientes de los grupos LES y control. Dentro del grupo LES, seis tenían biopsia renal previa al Tx y en todos ellos la morfología histológica fue glomerulonefritis proliferativa difusa endo y extracapilar. En 12 casos fue necesario tratar al menos un rechazo agudo. Un total de 10

rechazos fueron tratados en los pacientes con terapia triple y nueve en los de terapia convencional.

Se determinó la proteinuria en 13 de 14 pacientes a partir de la segunda semana postrasplante hasta la terminación del estudio con un promedio de $1,3 \pm 1$ g/24 horas y un promedio de determinaciones de 25 por paciente (rango, 0,3-3,2). En 12 de los pacientes hubo hematuria microscópica. Cuatro murieron, uno por infarto miocárdico, uno súbitamente y dos por IRCT secundaria a rechazo crónico. Otros cuatro regresaron a hemodiálisis, tres por rechazo crónico y uno por trombosis de la arteria renal en el postoperatorio inmediato.

En el grupo control, la etiología de la IRCT fue desconocida en cuatro, glomerulonefritis en seis, nefritis hereditaria en dos, hipertensión arterial e hipoplasia renal en uno cada uno. Durante los primeros seis meses postrasplante se perdieron dos injertos debido a rechazo.

En 10 pacientes del grupo LES se practicó HLA-A-B-C y Dr y en cuatro sólo HLA-A-B-C, observándose una mejor supervivencia del injerto en aquellos con menor número de incompatibilidades; un paciente con ocho incompatibilidades perdió el injerto en un mes, otro con seis a los tres meses, otro con tres a los cinco meses.

La supervivencia del injerto para ambos grupos aparece en la tabla II y la figura 1. La supervivencia del pacien-

Tabla I. Características del grupo con LES y el grupo control.

	LES	Control
	(n = 14)	
Edad (años).....	29,6 \pm 7,8	29,2 \pm 7,3
Sexo femenino.....	12	12
Intervalo Dx-IRCT (años).....	4,8 \pm 3,1	3,9 \pm 3,2
Meses en diálisis pretrasplante.....	11,4 \pm 10,1	13,9 \pm 12,3
HD/CAPD.....	10/4	9/5
Seguimiento (meses).....	33,4 \pm 36,1	41,2 \pm 35,3
Promedio rechazos.....	1,4 \pm 0,85	1,07 \pm 1,1
Tx intrafamiliar/cadáver.....	4/10	5/9
Ciclosporina.....	6	4

Datos expresados en promedio \pm SD. P = NS para todas las comparaciones. Dx = diagnóstico. IRCT = insuficiencia renal crónica terminal. Tx = trasplante. HD = hemodiálisis. CAPD = diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Tabla II. Supervivencia de injertos a cinco años en el grupo LES y grupo control.

	Probabilidad acumulada de supervivencia en meses			
	6	18	36	60
LES.....	69	69	60	60
Control.....	85	85	85	85

P = 0,001 para todos los valores de la curva de supervivencia.

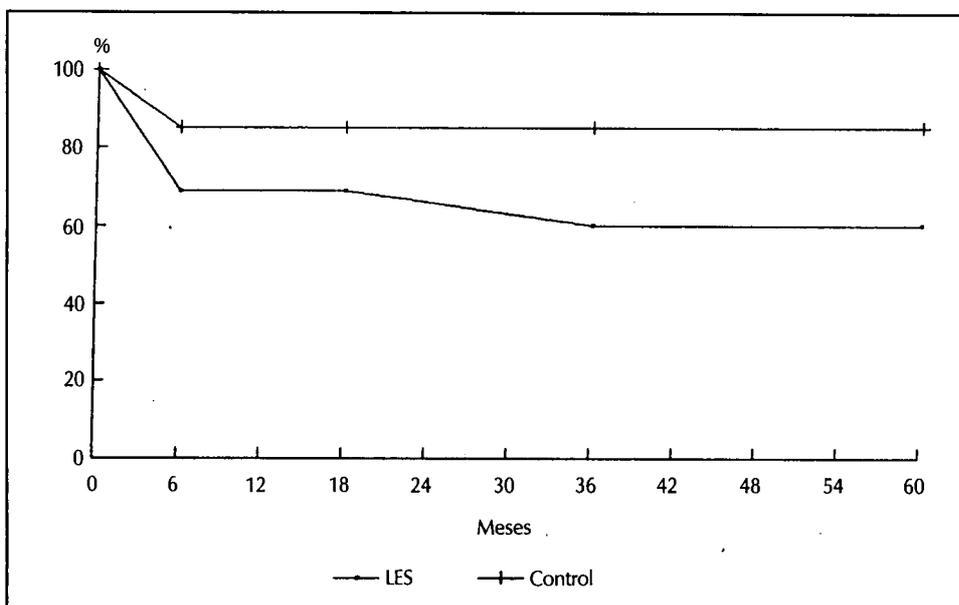


Fig. 1.—Supervivencia global actuarial a cinco años del injerto en el grupo LES, comparada con la de cadáver (CD) o vivo emparentado. (No se estableció el valor de P.)

te, en la figura 2. La figura 3 ilustra la comparación de la supervivencia actuarial de todos los injertos del grupo LES con la de los de cadáver y los vivos emparentados de este mismo grupo. La supervivencia global de los injertos a cinco años fue del 60 % (para aquellos con Tx vivo emparentado, 100 %, y con Tx de cadáver, 44 %). En pacientes con inmunosupresión convencional se obtuvo una supervivencia a cinco años del 83 % y con terapia triple a dos años del 100 %.

Por último, en la figura 3 se consignan las curvas de su-

pervivencia del injerto en pacientes con IRCT de etiología diferente, comparándola con la del grupo LES.

Discusión

El 23 % de pacientes con LES ingresa en diálisis dentro del año siguiente a la iniciación de la enfermedad y el 53 % lo hace en un lapso de tres años⁵. Desde el punto de vista histológico, estas dos formas de presentación no

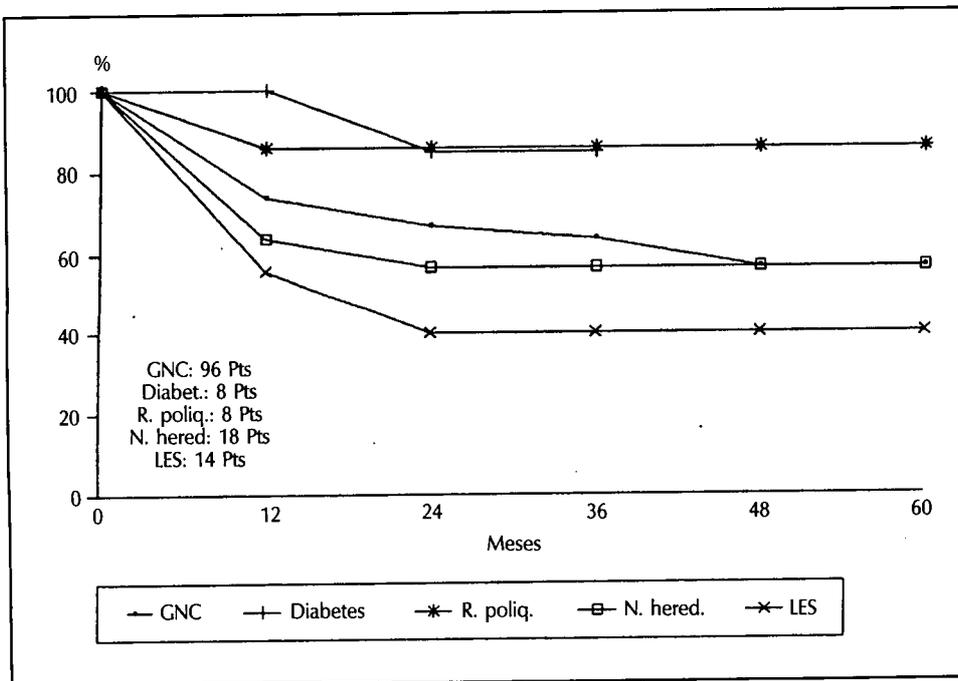


Fig. 2.—Supervivencia actuarial a cinco años del injerto en el grupo LES comparada con la de todos los pacientes con trasplante e IRC de otra etiología.

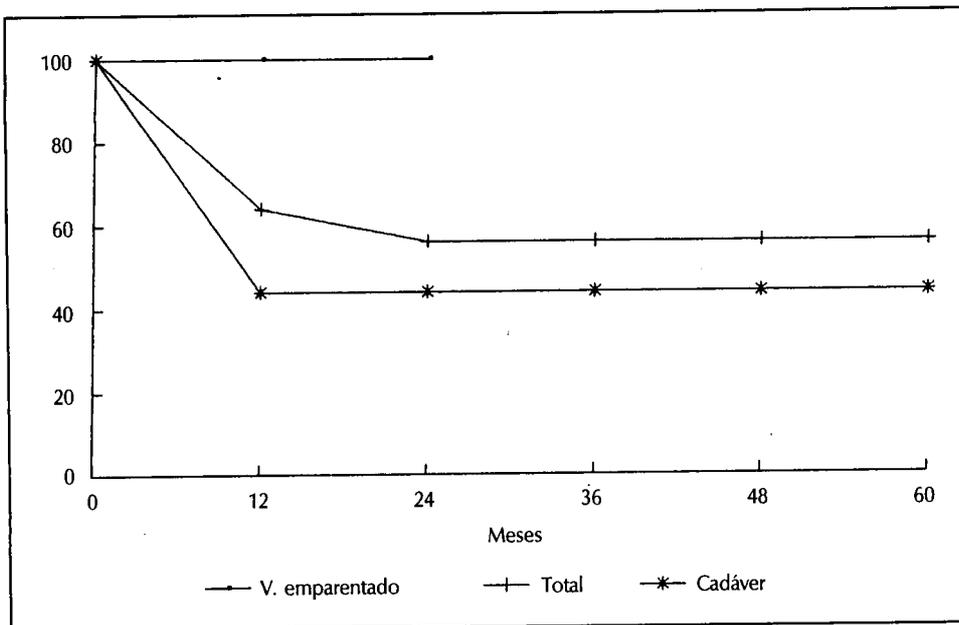


Fig. 3.—Supervivencia actuarial a cinco años del injerto practicado a nuestros pacientes con LES comparada con la de todos los pacientes con trasplante e IRC de otra etiología.

se diferencian, pero los primeros constituyen un grupo clínico distinto por la rapidez de la evolución de su enfermedad. Dentro de este grupo se pueden clasificar cuatro de nuestros pacientes.

No se presentó síndrome nefrótico postrasplante en el grupo LES, aunque se observó proteinuria significativa. La hematuria microscópica observada en la mayoría podría ser parte de las manifestaciones de nefritis lúpica recidivante, pero no se practicó biopsia renal. Siendo el LES una enfermedad por complejos inmunes, sería de esperar una alta recidiva de la enfermedad^{6,7}; ésta se debe bien a persistencia de la actividad lúpica en el momento del Tx o a reaparición de ella durante su evolución posterior^{8,9}. No obstante, sólo unos pocos casos confirmados han sido reportados en la literatura^{8,11,12}, lo cual ha dado pie al concepto del «lupus quemado» impulsado por algunos autores⁶. En nuestros casos no existió evidencia clínica de recurrencia, pero no podemos confirmarla o negarla en forma definitiva porque no practicamos estudios serológicos ni inmunológicos específicos. Nuestras cifras de supervivencia del paciente (87 %) y del injerto (60 %) a cinco años se comparan favorablemente con los resultados de otros centros cuya supervivencia total del injerto fue del 59 % a un año¹¹ o del 66 % del paciente y 32 % del injerto a dos años² y aun inferiores¹³. No son comparables con las de otros autores, quienes reportan cifras de supervivencia del paciente y del injerto del 100 y 87 %, respectivamente, a cinco años¹⁴ y del 93 y 84 % a seis años¹⁵.

Las circunstancias que determinan la supervivencia del injerto son muy variadas, siendo la ausencia de rechazo una de las más importantes. En ésta influye de manera determinante el tipo de inmunosupresión que se utilice, especialmente desde la introducción de la CsA. De hecho, la supervivencia tanto del injerto como del paciente es mayor cuando se emplea CsA, aun en dosis bajas, como las correspondientes a nuestro esquema de terapia triple¹⁶. Esto se aplica también para casos en los que se administra como único inmunosupresor en dosis intermitentes para el rechazo¹⁷. La prescripción de dosis bajas de esteroides que el empleo de la CsA permite contribuye a disminuir la frecuencia de infecciones y, por ende, se refleja en una mayor supervivencia de pacientes.

Observamos una mejor supervivencia en los injertos con menor número de incompatibilidades HLA. Este es un factor determinante en la supervivencia del injerto: a mayor número de incompatibilidades, menor duración del injerto¹⁸.

En conclusión, nuestra supervivencia de pacientes es similar a la de otros con IRCT de etiología diferente y es mejor que la de algunos estudios con LES referidos en otras publicaciones.

Contrariamente, la supervivencia de injertos en los pacientes con LES fue significativamente menor que la del grupo control, hecho que probablemente se explique por

el número reducido de enfermos que incluye nuestro trabajo, como parece demostrarlo un estudio colaborativo reciente que incluyó gran cantidad de casos¹⁹. Como ha sido observado por otros, la supervivencia del paciente con injerto fue mejor en aquellos con Tx vivo emparentado y en quienes se utilizó CsA como inmunosupresor.

Bibliografía

1. Cooke RC: Hemodialysis and renal transplantation in patients with systemic disease. *Kidney Int*, 9:4-8, 1976.
2. Advisory Committee to Renal Transplant Registry: Renal transplantation in congenital and metabolic diseases: A report from ASCN/NIH Renal Transplant Registry. *JAMA*, 19232:148-153, 1975.
3. Cohen S, Reynolds W y Franklin E: Preliminary criteria of classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*, 21:643-647, 1971.
4. Kaplan EL y Meier P: Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc*, 53:457-481, 1958.
5. Kimberley RP, Lockshin MD, Sherman RL, Beary JF, Mouradian J y Chigh JS: «End Stage» Lupus nephritis: Clinical course to and outcome on dialysis. *Medicine*, 60:277-287, 1981.
6. Cameron JS: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation*, 34:237-245, 1982.
7. Yakub YN, Freeman RB y Pabico RC: Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. *Nephron*, 27:197-201, 1981.
8. Amend JC, Vincenti F, Feduska NJ, Salvatierra O, Johnston WH, Jackson J, Tilney N, Garovoy M y Burwell EL: Recurrent systemic lupus erythematosus involving renal allografts. *Ann Int Med*, 94:444-448, 1981.
9. Coplon NS, Diskin CJ, Petersen J y Swenson RS: The longterm clinical course of systemic lupus erythematosus in end stage renal disease. *N Engl J Med*, 308:186-190, 1983.
10. Ziff M y Helderman JH: Dialysis and transplantation in end stage lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 308:218-219, 1983.
11. Mejia G, Zimmerman SW, Glass NR, Miller DT, Sollinger HW y Belzer FO: Renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Int Med*, 143:2089-2092, 1983.
12. Moorthy AV, Zimmerman SW, Mejia G, Sollinger HW y Belzer FO: Recurrence of lupus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int*, 31:464, 1987.
13. Brown CD, Rao TKS, Marey RW y Friedman EA: Progression of clinical and immunological expression of systemic lupus erythematosus in end stage renal disease. *N Engl J Med*, 308:186-190, 1983.
14. Rivera M, Marcén R, Pascual J, Naya MT, Orofino L y Ortuño J: Kidney transplantation in systemic lupus erythematosus nephritis: A One-Center Experience. *Am J Nephrol*, 56:148-151, 1990.
15. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Strauss J, Zilleruelo G y Miller J: Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: One Center's Experience. *Am J Nephrol*, 7:367-374, 1987.
16. Fries D, Hiesse C, Santelli G, Gardin JP, Cantarovich M, Lantz O, Charpentier B, Paillard M y Benoit G: Triple therapy with low dose cyclosporine, azathioprine and steroids: long term results of a randomized study in cadaver donor renal transplantation. *Transplantation Proc*, XX, núm. 3 (suppl.), pp. 130-135, 1988.
17. European Multicentre Trial Group: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Three Year Follow-up of a European Multicentre Trial. *Transplantation Proc*, 18, núm. 5:1229-1233, 1986.
18. Opelz G: HLA matching should be utilized for improving kidney transplant success rates. *Transplantation Proc*, XXIII, núm. 1:46-50, 1991.
19. Opelz G: Cooperative transplant study. *Newsletter*, 2:1-6, 1990.