

Estudio comparativo de los resultados de la inmunosupresión con azatioprina-suero antilinfocitario frente a ciclosporina en el trasplante renal

J. Lloveras *, J. Masramón *, R. L. Simmons, D. E. R. Sutherland, D. S. Fryd, R. Ferguson, N. L. Ascher y J. S. Najarian

Department of Surgery. University of Minnesota Health Sciences Center, Minneapolis, Minnesota 55455.

* Servicio de Nefrología. Hospital G. M. D. L'Esperança. Barcelona.

RESUMEN

Hasta la actualidad, la mayoría de ensayos clínicos con pacientes tratados con ciclosporina (CsA) se han efectuado con pacientes consecutivos, comparándolos con grupos históricos de pacientes tratados con inmunosupresión convencional. También se han publicado los resultados de tres ensayos clínicos randomizados prospectivos, dos de los cuales son multicéntricos. En estos estudios la supervivencia del injerto es superior en el grupo de los tratados con CsA que en el de los tratados con azatioprina (AZA). Nuestro ensayo clínico randomizado prospectivo se inició en 1980. A diferencia de los otros ensayos clínicos publicados, nosotros aplicamos a nuestros pacientes tratados con régimen inmunosupresor convencional una serie de medidas que nosotros ya habíamos demostrado previamente que revestían importancia: esplenectomía sistemática a todos los receptores, transfusiones múltiples y administración profiláctica de suero antilinfocitario (SAL) a todos ellos. En este ensayo hemos incluido 90 pacientes en el grupo de la AZA (57 de donante cadáver, 33 de vivo; 49 diabéticos, 41 no diabéticos; 83 primeros trasplantes y 7 retrasplantes) y 92 pacientes en el grupo de la CsA (53 de donante cadáver, 39 de vivo; 52 diabéticos, 40 no diabéticos; 84 primeros trasplantes y 8 retrasplantes). La supervivencia de los pacientes a un año es del 95 % en el grupo de la AZA y del 92 % en el de la CsA. La supervivencia del injerto es del 80 % y del 87 %, respectivamente. Estas diferencias no resultan estadísticamente significativas. Tampoco lo son las diferencias de las supervivencias actuariales de paciente injerto a los dos años, según los subgrupos de diabéticos o no diabéticos y de receptores de riñones de cadáver o de vivo emparentado, si los comparamos por el régimen inmunosupresor. Sin embargo, los enfermos del grupo de la CsA presentan una serie de ventajas: menor número de episodios de rechazo, menos incidencia de infecciones y reducción de los días de estancia hospitalaria. Como inconvenientes destacan la prolongación de la necrosis tubular aguda, cuando ésta se presenta, y niveles de creatinina plasmática superiores.

Palabras clave: **Ciclosporina. Azatioprina. Suero antilinfocitario. Estudio comparativo. Trasplante renal.**

Correspondencia: Dr. J. Lloveras i Macià.
Jefe de Sección del Servicio de Nefrología.
Hospital G. M. D. L'Esperança.
Sant Josep de la Muntanya, 12.
08024 Barcelona.

Recibido: 13-IX-85.
En forma definitiva: 11-III-86.
Aceptado: 13-III-86.

COMPARISON OF AZATHIOPRINE ANTILYMPHOCYTE-GLOBULIN VERSUS CYCLOSPORINE IN RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

Up to now most of the clinical trials carried out on patients treated with cyclosporine (CsA) have been carried out on consecutive patients who have been compared with groups of historical controls treated with conventional immunosuppression. In addition the results of 3 prospective randomized clinical trials have been published, 2 of which are multicentre studies. In all these studies graft survival is higher in the group of patients treated with CsA than in the group immunosuppressed with azathioprine (Aza). Our prospective randomized clinical trial started in 1980. In contrast to the other published clinical trials, we administered to our patients treated with conventional immunosuppression a number of measures that we had previously proved to be effective in renal transplantation and of significant value: splenectomy to all recipients prior to transplantation, multiple transfusions and prophylactic administration of anti-lymphocyte globulin (ALG) to all recipients. In this study we have included 90 patients in the Aza group (57 from cadaver donors, 33 from living related donors; 49 diabetic, 41 non diabetic; 83 first transplants and 7 second transplants) and 92 patients in the CsA group (53 from cadaver donors, 39 from living related donors; 52 diabetics, 40 non diabetics; 84 first transplants and 8 second transplants). One year patient survival is 95 % in the Aza group and 92 % in the CsA group. Graft survival is 80 % and 87 % respectively. These differences are not statistically significant. Actuarial 2 year patient and graft survival showed no differences with regard to the subgroups of diabetics and non diabetics or cadaver grafts versus living related donors grafts between the two different immunosuppression regimes. However, CsA treated patients show a number of advantages: lower incidence of rejection episodes and infections and reduction of the number of hospitalization days. The most important disadvantages are the prolongation of acute tubular necrosis when present and the higher serum creatinine levels.

**Key words: Cyclosporine. Azathioprine. Antilymphocyte globulin.
Comparative study. Renal transplantation.**

Introducción

La introducción de la ciclosporina (CsA) como inmunosupresor fundamental en el trasplante renal ha ido asociada a una gran cantidad de posiciones favorables a la misma y ha provocado el supuesto de que la supervivencia del injerto se elevaría, mientras que los efectos secundarios de la inmunosupresión crónica disminuirían¹. Hasta la actualidad la mayoría de los ensayos clínicos se han efectuado comparando los resultados obtenidos con CsA en pacientes consecutivos con los resultados obtenidos con la inmunosupresión convencional en grupos históricos de pacientes^{2, 3}. También se han publicado los resultados de tres ensayos clínicos randomizados prospectivos⁴⁻⁶. Dos de ellos son ensayos multicéntricos^{5, 6}, y en ambos la supervivencia del injerto es superior en el grupo de los tratados con CsA que en el de los tratados con azatioprina (AZA). En los ensayos multi-

céntricos se aplicó la inmunosupresión convencional (frente a la cual se compara la CsA), de forma que nosotros no consideramos óptima.

En 1980, en la Universidad de Minnesota, iniciamos un estudio randomizado para comparar nuestro régimen inmunosupresor convencional con el de CsA⁴. En nuestro ensayo clínico aplicamos una serie de medidas que nosotros habíamos considerado previamente que eran de importancia, como la esplenectomía sistemática a todos los receptores, las transfusiones múltiples y la administración profiláctica de SAL a todos ellos. Estas condiciones no regían de la misma manera para los pacientes incluidos en los ensayos clínicos multicéntricos del Canadá y europeo.

En nuestro ensayo clínico no hemos podido encontrar diferencias significativas entre el grupo de pacientes tratados con CsA y el de los que recibieron inmunosupresión convencional. De hecho, en nuestro análisis más reciente⁹ la supervivencia de los

injertos de cadáver era superior en el grupo de la AZA al de los grupos de los pacientes tratados con CsA de otros ensayos randomizados^{4, 5}. En nuestro ensayo clínico, el grupo de la CsA presentaba una serie de ventajas, como la menor incidencia de episodios de rechazo, de infecciones y una reducción en los días de estancia hospitalaria. De todas maneras, en estos pacientes observamos una serie de inconvenientes de importancia, como el hecho de que la necrosis tubular aguda (NTA) fue más prolongada en los casos en que se presentó, los niveles de creatinina plasmática fueron superiores en todos los períodos estudiados después del trasplante y la hipertensión aparecida postrasplante era más severa y de manejo más difícil en el grupo de la CsA que en el de la AZA.

No queda claro todavía si las ventajas que representa el empleo de la CsA como inmunosupresor en trasplante renal superan sus inconvenientes, y, por otra parte, queda todavía por conocer y valorar lo que ocurrirá con la función renal de estos pacientes a largo plazo.

Además, queda por conocer de forma precisa los costos que significará el empleo de la CsA, los cuales pueden depender de múltiples factores, ya que, por una parte, puede existir un ahorro inicial por lo que respecta a los días de hospitalización y de no administración de SAL, pero, por otra parte, el precio de venta de este fármaco es muy elevado.

Materiales y métodos

Población estudiada. Desde el 1 de septiembre de 1980 al 1 de abril de 1983 hemos incluido en este estudio a 182 pacientes de forma randomizada. Antes de proceder a la randomización de los pacientes los estratificamos según la procedencia del riñón (cadáver o vivo emparentado), presencia o ausencia de diabetes y número de trasplantes previos (en el grupo de los retrasplantados solamente incluimos en el ensayo aquellos pacientes cuyos injertos previos hubieron funcionado más de un año). Todos los pacientes fueron esplenectomizados y recibieron más de cinco transfusiones de donantes no específicos por lo menos un mes antes del trasplante. En el grupo de la AZA se randomizaron 90 pacientes (57 de donante cadáver, 33 de donante vivo; 49 diabéticos, 41 no diabéticos; 83 primeros trasplantes y 7 retrasplantes), y en el grupo de la CsA se randomizaron 92 pacientes (53 de donante cadáver, 39 de vivo; 52 diabéticos, 40 no diabéticos; 84 primeros trasplantes y 8 retrasplantes). El tiempo de seguimiento promedio de los pacientes con injerto funcionando en el momento de efectuar el análisis de este estudio fue de $16,7 \pm 10,0$ meses en el grupo de la AZA y de $14,6 \pm 8,8$ meses en el grupo de la CsA.

Tratamiento con azatioprina. La AZA se administró a dosis de 5 mg/kg. antes del trasplante, reduciendo progresivamente hasta 2,5 mg/kg/día o menos al cabo de una semana del trasplante. La prednisona se administró a dosis de 2 mg/kg/día durante tres días, reduciendo progresivamente hasta 0,3 mg/kg/día al cabo de un año. En el período postrasplante inmediato se administraron 14 dosis de SAL (30 mg/kg/día) por vía endovenosa.

Tratamiento con ciclosporina. La CsA se administró a dosis de 14 mg/kg. por vía oral antes del trasplante y diariamente durante la primera semana después del trasplante. Posteriormente estas dosis se redujeron a 12 mg/kg/día o menos, siendo estas dosis ajustadas a niveles en sangre total (determinados por cromatografía líquida de alta resolución)¹⁰ y a los niveles plasmáticos de creatinina. Procuramos mantener los niveles de CsA entre 100 y 200 ng/ml. y los valores de creatinina plasmática por debajo de 2 mg/dl., aunque no siempre lográmos estos objetivos. Al cabo de un año del trasplante la dosis promedio (\pm desviación estándar) de ciclosporina en los trasplantados con injerto funcionando fue de $6,3 \pm 3,6$ mg/kg/día. La prednisona se administró a dosis iniciales de 2 mg/kg., siendo progresivamente reducida hasta 0,2 mg/kg/día al cabo de un año. Los tratamientos de rechazo, diagnosticados por aumentos de la creatinina en plasma y confirmados por biopsia renal o por la evolución clínica, consistieron en la administración de 500 mg. de metilprednisona por vía endovenosa durante tres días o en el aumento de la dosis de prednisona a 2 mg/kg., seguidos de una reducción rápida, hasta volver a las dosis de mantenimiento.

Análisis de los resultados. Para el cálculo de las supervivencias de los injertos y de los pacientes empleamos las técnicas de análisis actuarial. Se consideraron como pérdidas de injertos tanto aquellos pacientes que volvieron a diálisis como los que murieron con injertos funcionantes. En los análisis que presentamos incluimos todas las causas de pérdidas de injertos, así como todas las muertes, incluso cuando éstas ocurrieron al cabo de años después de la pérdida del injerto y de su reinclusión en diálisis. En el grupo de la AZA fracasaron cinco injertos por razones técnicas y dos en el grupo de la CsA, que hemos indicado no fueron excluidos del análisis. Dieciséis de los tratados con CsA fueron convertidos a AZA entre uno y veinticinco meses (promedio, $7,5 \pm 6,1$ meses) postrasplante (12 por nefrotoxicidad; tres por rechazo severo, uno por NTA prolongada y uno por trombocitosis severa). Estos pacientes fueron incluidos en el grupo de la CsA y quedan expresados en todos los análisis. Del grupo de la AZA, un paciente fue convertido a ciclofosfamida debido a insuficiencia hepática (injerto funcionando) y dos fueron convertidos a CsA (uno para reducir las dosis de predni-

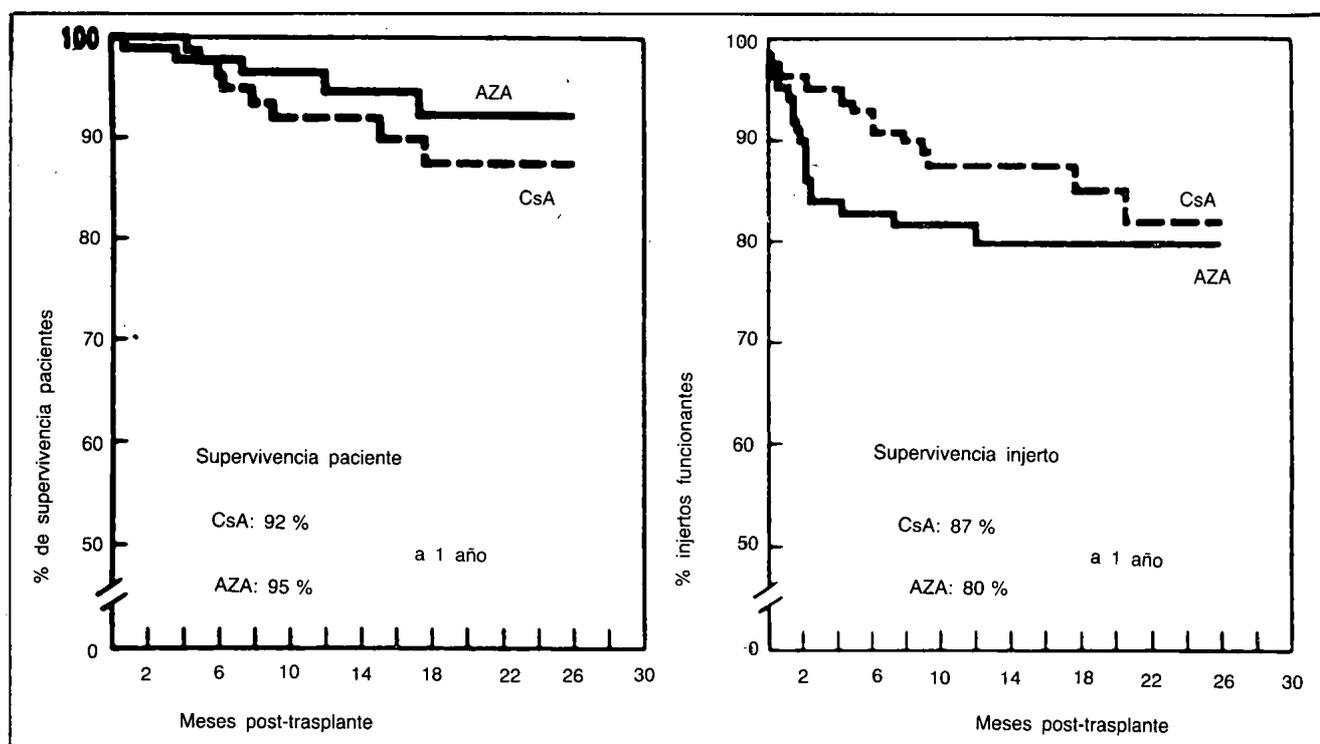


Fig. 1.—Supervivencias de paciente e injerto en los trasplantados de riñón del ensayo randomizado de Minnesota, según tratamiento con ciclosporina (n = 92) o azatioprina (n = 90). Reproducido de Najarian et al. ⁹, con la autorización de Grune and Stratton.

sona en un portador de infarto de miocardio y el otro por alergia al SAL). Estos pacientes mencionados fueron incluidos en el grupo de la AZA desde el punto de vista de análisis estadístico (uno de ellos ha perdido en el curso de estos meses la función del injerto). Tanto en el grupo de la CsA como en el de la AZA analizamos, además de la supervivencia del injerto y del paciente, la incidencia de episodios de rechazo, la incidencia de necrosis tubular aguda (NTA), las infecciones, los efectos secundarios de los fármacos y los reingresos hospitalarios.

Resultados

Supervivencia de paciente e injerto. En la figura 1 expresamos las curvas de supervivencia actuarial del paciente y del injerto renal de todos los pacientes tratados con CsA o AZA hasta veintiséis meses postrasplante. La supervivencia de los pacientes a un año es del 95 % en el grupo de la AZA y del 92 % en el de la CsA. La supervivencia del injerto es del 80 % en el grupo de la AZA y del 87 % en el de la CsA. En la tabla 1 presentamos la supervivencia actuarial del paciente y del injerto a los dos años en los subgrupos de diabéticos y no diabéticos de receptores de riñones de cadáver o de vivo emparentado. Ninguna de las diferencias analizadas entre los grupos de pacientes que recibieron AZA o CsA tienen valor estadísticamente significativo (todas las $p > 0,1$), ya sean consideradas globalmente o por subgrupos.

Incidencia de necrosis tubular aguda (NTA). En el período postrasplante inmediato, 12 de 54 trasplantados que recibieron AZA (22 %) y 13 de 51 tratados con CsA (25 %) requirieron diálisis. Consideramos solamente los trasplantes que no se perdieron por causas técnicas (en estos cálculos no se incluyen tres pacientes tratados con AZA y dos con CsA, que perdieron los injertos de cadáver por causas técnicas). El promedio de sesiones de diálisis fue de $3,8 \pm 1,4$ en el grupo de la AZA y de $7,3 \pm 9,4$ en el grupo de la CsA ($p = > 0,05$), considerando que los pacientes se dializaron hasta que se juzgó que la función renal era satisfactoria. El promedio de número de días desde el trasplante hasta la última diálisis fue de $10,7 \pm 3,3$ días en el grupo de la AZA y de $19,9 \pm 24,1$ en el grupo de la CsA ($p < 0,05$). El promedio de creatinina plasmática (mg/dl.) en el momento del alta hospitalaria fue de $2,8 \pm 1,9$ en el grupo de la AZA y de $3,1 \pm 2,2$ en el grupo de la CsA. Dos injertos del grupo de la AZA (3,8 %) nunca llegaron a funcionar (rechazo antes de que resolviera la NTA). En el grupo de la CsA todos los injertos de cadáver que presentaron NTA terminaron funcionando.

De los trasplantes de donante vivo emparentado que no fracasaron por razones técnicas (dos injertos del grupo de la AZA se perdieron por causas técnicas), uno de los 31 tratados con AZA (3,2 %) y dos de los 39 tratados con CsA (5,1 %) requirieron diálisis en el período postoperatorio inmediato. Al paciente del grupo de la AZA se le practicó solamente una sesión de diálisis. Uno de los dos pacientes del grupo

Tabla I. Análisis actuarial de los resultados de los trasplantes renales efectuados en la Universidad de Minnesota entre el 1 de septiembre de 1980 y el 1 de abril de 1983, según los subgrupos randomizados que recibieron azatioprina (AZA) o ciclosporina (CsA).

	Supervivencia del injerto a un año (%)					
	Diabéticos		No diabéticos		Todos	
	AZA	CsA	AZA	CsA	AZA	CsA
Cadáver	67 % (30)	84 % (30)	85 % (27)	81 % (23)	76 % (57)	83 % (53)
Vivo	94 % (19)	88 % (22)	77 % (14)	100 % (17)	87 % (33)	94 % (39)
Todos	77 % (49)	86 % (52)	82 % (41)	89 % (40)	80 % (90)	87 % (92)
	Supervivencia del paciente a un año (%)					
	AZA	CsA	AZA	CsA	AZA	CsA
	Cadáver	91 % (30)	84 % (30)	96 % (27)	95 % (23)	94 % (57)
Vivo	94 % (19)	92 % (22)	100 % (14)	100 % (17)	97 % (33)	96 % (39)
Todos	92 % (49)	87 % (52)	97 % (41)	97 % (40)	92 % (92)	92 % (92)

de la CsA necesitó siete sesiones de diálisis, mientras que otro de este mismo grupo nunca funcionó y se nefrectomizó al cabo de un mes postrasplante.

Incidencia de episodios de rechazo. En la figura 2 presentamos los porcentajes acumulativos de trasplantados que recibieron tratamiento de rechazo tanto en el grupo de la AZA como en el de la CsA. Los episodios de rechazo se diagnosticaron por un aumento de la creatinina en plasma que no respondía al reducir las dosis de CsA (en el grupo de la CsA) y generalmente se confirmaron por biopsia (empleamos los criterios histológicos de Sibley et al.¹¹ para diferenciar el rechazo de la nefrotoxicidad por CsA). Durante el período de seguimiento, de uno a treinta y dos meses, 51 de los 90 pacientes tratados con AZA (58 %) y 28 de los 92 pacientes tratados con CsA (31 %) recibieron tratamiento de rechazo. El intervalo medio entre el trasplante y el primer tratamiento por crisis de rechazo fue de 62 ± 70 días para los pacientes del grupo de la AZA y de 94 ± 141 días para el grupo de la CsA. De los pacientes tratados por un primer episodio de rechazo, 13 de los 51 del grupo de la AZA (25 %) y seis de los 28 del grupo de la CsA (21 %) recibieron un segundo tratamiento. Ninguno de los pacientes del grupo de la CsA ha recibido más de dos cursos de tratamiento de rechazo. Tres de los 13 pacientes del grupo de la AZA que recibieron un segundo tratamiento de rechazo fueron tratados por un tercero, y, a su vez, uno de los tres tratados por una tercera crisis de rechazo recibió un cuarto tratamiento. Durante este período de uno a treinta y dos meses, durante los que hemos considerado que los pacientes se hallaban a riesgo, 11 de los 98 tratados con AZA (12 %) y nueve de los 92 tratados con CsA (10 %) han presentado rechazo crónico o irreversible.

Función renal. Los promedios de creatinina en plasma (mg/dl.) a los tres, seis, doce y veinticuatro meses fueron $1,5 \pm 0,4$ (n = 69), $1,7 \pm 0,8$ (n = 66), $1,5 \pm 0,4$ (n = 49) y $1,4 \pm 0,4$ (n = 13) en el grupo de la AZA, y $2,0 \pm 0,6$ (n = 78), $2,0 \pm 0,7$

Tabla II. Incidencia de las infecciones que presentaron los enfermos trasplantados de riñón del ensayo randomizado de Minnesota, según el tratamiento con ciclosporina (n = 92) o con azatioprina (n = 90)

	Número de pacientes *		Número de infecciones	
	AZA	CsA	AZA	CsA
Víricas	50	17	57	22
Bacterianas ..	22	15	30	22
Fúngicas	7	11	10	16
Micoplasma	4	1	4	1
Total	54 (60 %)	43 (47 %)	101	60

* Dos pacientes de cada grupo fallecieron por infecciones, dos por CMV en el grupo de la AZA y uno por CMV y otro por aspergillus en el grupo de la CsA.

(n = 69), $2,2 \pm 0,8$ (n = 47) y $2,0 \pm 0,6$ (n = 16) en el grupo de la CsA (p < 0,05 en todos los tiempos mencionados para la AZA frente a la CsA).

Incidencia de infecciones. En la tabla II presentamos la incidencia de todos los tipos de infección, tanto en el grupo de la AZA como en el de la CsA, durante estos uno a treinta y dos meses de seguimiento. Hubo más infecciones víricas en el grupo de la AZA (p < 0,05), sobre todo por citomegalovirus (tabla III). Veintiséis de los 90 (29 %) tratados con AZA (16 herpes simple, dos herpes zoster, uno EBV) y 12 de los 92 (13 %) tratados con CsA (siete herpes simple, dos herpes zoster, uno hepatitis no A-no B) presentaron las infecciones víricas mencionadas, que no incluyen los CMV. Veintidós de los 92 (24 %) pacientes tratados con AZA presentaron infecciones bacterianas (10 respiratorias, siete urinarias, tres hemocultivos, uno de herida, nueve miscelánea) y 15 de los 90 (16 %) tratados con CsA presentaron infecciones bacterianas (cuatro respiratorias, cinco urinarias, una herida, 12 miscelánea); las diferencias entre

Tabla III. Incidencia de infecciones y síndromes de CMV en los pacientes del estudio randomizado de Minnesota (azatioprina: 90 pacientes; ciclosporina: 92 pacientes).

Localización	N.º de pacientes con cultivo positivo *		N.º de pacientes con síndrome	
	AZA	CsA	AZA	CsA
Orina	10	5	7	2
Sangre	14	6	11	5
Faringe	5	2	5	1
Bronquios ...	4	0	4	0
Retinitis	2	0	0	0
Úlcera	0	1	0	1
Ninguna ** ..	—	—	4	1
Total	18 (20,0 %)	9 (9,8 %)	24 (26,7 %)	5 (5,4 %)

* Algunos pacientes presentaron cultivo positivo de más de una localización.

** Solamente el síndrome (seroconversión en un paciente del grupo de AZA y en uno del grupo de CsA).

estos dos grupos no alcanzan valor significativo. Durante los episodios de infección clínica se obtuvieron cultivos positivos, por lo menos de una localización, en 19 pacientes del grupo de la AZA y en cinco del grupo de la CsA. Tampoco existió una diferencia significativa en la incidencia global de infecciones fúngicas entre los pacientes del grupo de la AZA (siete candida, dos aspergilosis, tres miscelánea) y los del grupo de la CsA (11 candida, uno aspergilosis, tres miscelánea).

Efectos secundarios atribuibles a CsA. En este período de seguimiento de uno a treinta y dos meses hemos observado los siguientes efectos secundarios entre los 92 pacientes tratados con CsA: 24 hiperuricemias (26 %), 23 hiperpotasemias (25 %), 26 han presentado hipertensión difícil de controlar (28 %) y 15 han presentado sintomatología neurológica (16 %) (cinco con temblores, tres con parestesias, tres con debilidad muscular, dos con alteraciones de la sensibilidad a la temperatura y dos con convulsiones). En siete pacientes (8 %) se constató un aumento de la bilirrubina en plasma o de las transaminasas glutámico-oxalacéticas, que interpretamos como posible toxicidad hepática. Cinco pacientes (5 %) han presentado hirsutismo. Un paciente (1 %) presentó un linfoma a los diecisiete meses del trasplante; se le suspendió la inmunosupresión y se le administró acyclovir, desapareciendo el linfoma; este paciente rechazó el injerto a los dos meses de suspender la inmunosupresión y en la actualidad se halla de nuevo en programa de hemodiálisis a los 2,7 años del trasplante y a los quince meses del diagnóstico del linfoma.

Nefrotoxicidad atribuible a CsA. Durante el repeti-

Tabla IV. Comparación de la supervivencia del injerto en dos ensayos randomizados prospectivos de trasplantados renales de donante cadáver tratados con ciclosporina o azatioprina

	Supervivencia del injerto a un año	
	Azatioprina	Ciclosporina
Minnesota *	76 %	83 %
Europa **	53 %	73 %

*. Ensayo de Minnesota: Empleo profiláctico de prednisona en los pacientes tratados con CsA. Esplenectomía y SAL en los tratados con AZA.
** Ensayo europeo: En los pacientes tratados con CsA la prednisona se administra solamente en caso de rechazo. Los tratados con AZA no fueron esplenectomizados ni recibieron SAL.

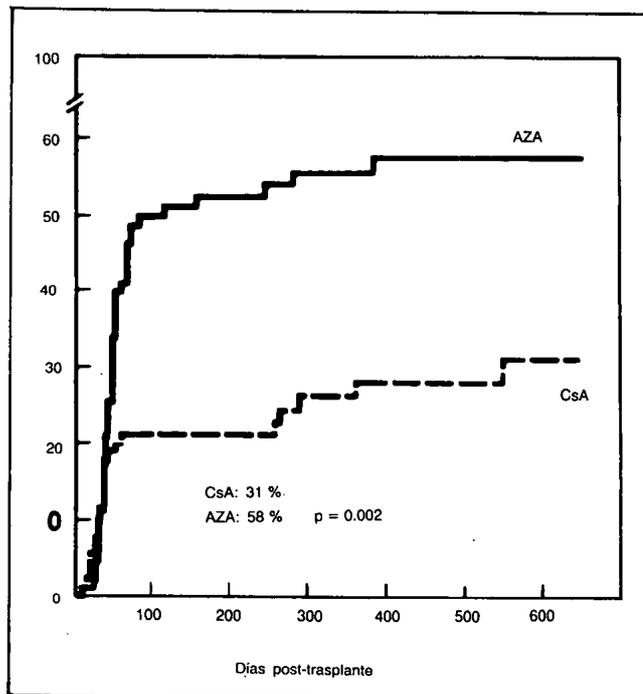


Fig. 2.—Porcentaje acumulativo de trasplantados renales que recibieron tratamiento por un primer episodio de rechazo en el ensayo randomizado de Minnesota, según tratamiento con ciclosporina (n = 92) o azatioprina (n = 90). Reproducido de Najarian et al. ⁹, con la autorización de Grune and Stratton, Inc.

damente mencionado tiempo de seguimiento de uno a treinta y dos meses, 68 de los 92 pacientes tratados con CsA han presentado niveles de creatinina plasmática superiores a 2 mg/dl. (74 %). Atribuimos a toxicidad por CsA aquellas elevaciones de la creatinina en plasma que disminuían al reducir la dosis de CsA. En 28 ocasiones se efectuaron biopsias renales y en 26 de estas 28 muestras encontramos características histológicas compatibles con nefrotoxicidad por CsA y no con rechazo. Doce pacientes fueron convertidos a AZA por persistir la creatinina en plasma elevada después de haber reducido la dosis de CsA.

Conversión de CsA a AZA. Trece de los 17 pacientes que por diversas causas fueron convertidos de CsA a AZA tienen los injertos funcionantes. Dos pacientes rechazaron los injertos (uno falleció posteriormente) después de la conversión y dos fallecieron con los injertos funcionantes. En el momento de la conversión la creatinina en plasma media era de $4,8 \pm 2,3$ mg/dl. La creatinina más reciente de los 13 pacientes que tienen el injerto funcionante es de $3,4 \pm 2,4$ mg/dl. (media de $6,8 \pm 7,0$ meses posconversión).

Ingresos hospitalarios. El promedio de número de días de primer ingreso después del trasplante en los pacientes tratados con AZA fue de $19,9 \pm 10,6$ días y de $15,3 \pm 8,1$ días en los tratados con CsA. Durante el período de seguimiento de uno a treinta y dos meses se han reingresado 71 de los 90 tratados con AZA (79 %) y 85 de los 92 tratados con CsA (71 %). Se han efectuado 154 reingresos en el grupo de la AZA (2,2/paciente) y 132 en el grupo de la CsA (2,1/paciente). El número de días promedio total de hospitalización de aquellos pacientes que han requerido reingresos han sido de $31,1 \pm 38,3$ días en el grupo de la AZA y de $21,0 \pm 17,5$ días en el de la CsA. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Discusión

El análisis de este ensayo randomizado de AZA versus CsA indica que la supervivencia del injerto no es mejor en el grupo de los tratados con CsA-prednisona que en los tratados con AZA-prednisona-SAL ($p > 0,1$). Debido a que las supervivencias de paciente e injerto son parecidas, hemos estudiado y comparado otros parámetros, a fin de determinar las ventajas y los inconvenientes relativos de la CsA frente a la AZA. Entre los inconvenientes de la CsA cabe mencionar la prolongación de la NTA cuando ésta se presenta, unos niveles de creatinina en plasma superiores en todos los momentos en que los hemos comparado después del trasplante y una dificultad superior en el manejo de la hipertensión y de la hiperpotasemia. Entre las posibles ventajas del empleo de la CsA se hallan: una incidencia menor de infecciones víricas y bacterianas, unos tiempos de estancia hospitalaria más cortos y menos episodios de rechazo que en los tratados con AZA.

El empleo de la CsA no ha significado una disminución de las ventajas de trasplantar riñones tanto de donantes cadáver como de donantes vivos emparentados. Tanto en el grupo de la CsA como en el de la AZA la supervivencia de los injertos a un año ha sido un 11 % mejor en los trasplantados de donante vivo emparentado que en los trasplantados de cadáver. La supervivencia de los injertos de los pacientes tratados con AZA puede ser, como mínimo, tan buena como

la supervivencia de los injertos de los pacientes tratados con CsA. Los resultados que nosotros hemos obtenido en el grupo de pacientes tratados con AZA-prednisona-SAL son equivalentes a los que han conseguido con CsA en el ensayo randomizado europeo de CsA frente a la inmunosupresión convencional (tabla IV). La ausencia de diferencias significativas en la supervivencia de los injertos de los pacientes tratados con CsA y AZA de nuestro ensayo, al contrario de lo que presentan en el ensayo europeo⁵, refleja probablemente las medidas adicionales que nosotros aplicamos en los pacientes tratados con AZA y que no se aplican a los pacientes del ensayo europeo. Nuestros pacientes tratados con AZA que había recibido un número de transfusiones superior antes del trasplante y habían sido esplenectomizados, además de recibir después del trasplante SAL, mientras que estos aspectos no se habían aplicado sistemáticamente en los enfermos del ensayo europeo. Así, pues, creemos que el ensayo europeo indicaba una serie de ventajas de la CsA sobre los regímenes inmunosupresores convencionales, debido a que éstos no incorporaban algunos aspectos que pueden optimizar los porcentajes de supervivencia de los injertos tratados convencionalmente.

Tanto con CsA-prednisona o con AZA-prednisona-SAL se pueden conseguir supervivencias de paciente e injerto buenas en trasplante renal. Existen ventajas e inconvenientes para ambos regímenes terapéuticos, pero los resultados son aproximadamente los mismos. Es preocupante el efecto potencial a largo plazo de la toxicidad por CsA sobre el funcionalismo renal. Aunque las elevaciones agudas de la creatinina en plasma disminuyan al reducir las dosis de CsA, en casi todos los pacientes tratados con este fármaco se pueden observar lesiones de nefritis intersticial. Además, para decidir qué régimen inmunosupresor se debe emplear para el mantenimiento a largo plazo de los injertos renales, se deberá tener en cuenta y analizar con detalle el aspecto costo-eficacia, como criterio que puede ayudar a tomar tal decisión.

Quizá los mejores candidatos para el tratamiento con CsA sean aquellos pacientes que han rechazado de forma aguda un primer injerto tratado con AZA, ya que en estos casos se ha demostrado que el tratamiento convencional ofrece resultados bastante pobres. Estos pacientes no se han incluido en este ensayo randomizado que hemos presentado en este artículo, pero han sido sujetos de un ensayo abierto y hemos conseguido con la CsA una supervivencia del injerto del 81 % conseguido con el tratamiento convencional en el grupo histórico de pacientes control¹¹. Excepto para este grupo específico, el empleo de la CsA no ha supuesto una ventaja definida, sobre nuestro tratamiento convencional, teniendo en cuenta la serie de medidas adicionales que empleamos.

J. LLOVERAS I MACIA, J. MASRAMON I FONTANALS, R. L. SIMMONS,
D. E. R. SUTHERLAND, D. S. FRYD,
R. FERGUSON, N. L. ASCHER y J. S. NAJARIAN

Bibliografía

1. Calne RY, Rolles K, Thiru S et al: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs. *Lancet* 1:1033-1036, 1979.
2. Starzl TE, Hakala TR, Rosenthal JT et al: Variable convalescence and therapy after cadaveric renal transplantation under Cyclosporine A and steroids. *Surg Gyn Obst* 154:819-825, 1982.
3. Flechner SN, Payne WD y Van Buren C: The effect of Cyclosporine on early graft function in human renal transplantation. *Transplantation* 36:268-272, 1983.
4. Ferguson RM, Rynasiewicz JJ, Sutherland DER et al: Cyclosporin A in renal transplantation: A prospective randomized trial. *Surgery* 92:176, 1982.
5. European multicenter trial: Cyclosporin A as sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors. Preliminary results of a European Trial. *Lancet* 2:57-63, 1982.
6. The Canadian Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *New Engl J Med* 309:809-815, 1983.
7. Halloran PF, Lien J, April M et al: Preliminary results of randomized comparison of Cyclosporine and Minnesota anti-lymphocyte globulin. *Transpl Proc* 14:627-630, 1982.
8. McDonal AF, Peelitsky P, Lannin FG et al: Antithymocyte globulin in cadaver renal grafts: Prophylaxis and antirejection therapy with three different preparations. *Transpl Proc* 14:631-634, 1982.
9. Najarian JS, Strand M, Fryd DS et al: Comparison of cyclosporine versus azathioprine-antilymphocyte globulin in renal transplantation. *Transpl Proc* (in press).
10. Sawchuk RJ y Cartier LO: Liquid-chromatographic determination of cyclosporin A in blood and plasma. *Clin Chem* 27:1368-1371, 1981.
11. Sibley RJ, Rynasiewicz JJ, Ferguson RM et al: Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immunosuppressed with cyclosporine and prednisone. *Surgery* 94:225-234, 1983.
12. Sutherland DER, Ferguson RM, Aeder MI et al: Total lymphoid irradiation and cyclosporine. *Transpl Proc* (in press).