

30
24 11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**EXPERIENCIA CON TERAPIA TRIPLE COMO
INMUNOSUPRESION ESTANDAR EN EL
TRASPLANTE RENAL**

**UN ESTUDIO RETROSPECTIVO, OBSERVACIONAL
Y DESCRIPTIVO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. M. LUIS GERARDO HERNANDEZ ZARCO

ASESOR: DR. LUIS ALVAREZ AMADOR

MEXICO, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

I . INTRODUCCION	
Enfermedad Renal en Estado Terminal (ERET).....	6
Historia del Trasplante Renal.....	9
Terápia Inmunosupresora.....	10
Irradiación Linfoide Total.....	10
Azatioprina (Azt).....	11
Corticoesteroides.....	12
Globulina Antilinfocito.....	12
Anticuerpos Monoclonales.....	13
Ciclosporina (Cs).....	14
Esquemas de Inmunosupresión.....	17
II . OBJETIVO.....	23
III . PACIENTES Y METODOS.....	23
IV . RESULTADOS.....	25
V . DISCUSION.....	42
VI . CONCLUSIONES.....	44
VII . AGRADECIMIENTOS.....	46
VIII . REFERENCIAS.....	47

T A B L A S

Tabla 1	Toxinas Urémicas Potenciales.....	7
Tabla 2	Anticuerpos Monoclonales.....	14
Tabla 3	Resultados de la sobrevida actuarial en el tiempo.....	28
Tabla 4	Datos de la sobrevida actuarial de los pacientes.....	29
Tabla 5	Datos de la sobrevida actuarial de los injertos.....	31
Tabla 6	Datos de la sobrevida de los pacientes en relación al tipo de Trasplante Renal.....	34
Tabla 7	Datos de la sobrevida de los injertos en relación al tipo de Trasplante Renal.....	36
Tabla 8	Complicaciones Infecciosas.....	38
Tabla 9	Complicaciones no-Infecciosas.....	39
Tabla 10	Efectos colaterales extra-renales.....	40

GRAFICAS

Gráfica 1	Distribución de los pacientes trasplantados de acuerdo a sexo.....	26
Gráfica 2	Distribución de los Injertos de acuerdo al origen del Donador.....	27
Gráfica 3	Sobrevida Actuarial del Paciente.....	30
Gráfica 4	Sobrevida Actuarial del Injerto.....	32
Gráfica 5	Probabilidad devida de los Pacientes en relación al tipo de T.R.....	35
Gráfica 6	Probabilidad de vida de los injertos en relación al tipo de T.R.....	37

F I G U R A S

Figura 1	Insuficiencia Renal.....	8
Figura 2	Modelo de Activación Células-T.....	16

ENFERMEDAD RENAL EN ESTADIO TERMINAL

El término *uremia* es generalmente utilizado para el síndrome clínico observado en pacientes que sufren una importante pérdida de la función renal (1). Aunque las causas del síndrome permanecen desconocidas, el término fué adoptado originalmente debido a la presunción de que las anormalidades vistas en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) resultan de una retención en la sangre de urea y otros productos finales del metabolismo normalmente excretados en la orina.

La *uremia* es ahora definida no sólo como una insuficiencia renal sin tomática sino que implica además, las complicaciones y los eventos metabólicos relacionados con el tratamiento (2).

La ERET se presenta aproximadamente en 60 pacientes por millón (3). La etiología es diversa; sin embargo, la Glomérulonefritis es la causa más común y representa de 25 al 38% (4,5) de los pacientes que requieren tratamiento sustitutivo de la función renal. Una variedad de trastornos metabólicos también pueden complicarse con IRC, de estos, la Diabetes Mellitus es el desorden más común y comprende del 15 al 25% de los pacientes en diálisis por IRC. Las enfermedades Túbulointersticiales representan el 12%, la enfermedad Renovascular el 10% y las causas hereditarias el 9% en donde se encuentran contempladas el síndrome de Alport, la enfermedad renal poliquística y la enfermedad quística medular. Las causas indeterminadas comprenden el 12% (4).

La constelación de signos y síntomas que se presentan en la uremia son directa o indirectamente causados por insuficiencia renal (6). Prácticamente todos los aparatos y sistemas del organismo están afectados por la toxicidad urémica (7). Las manifestaciones de la uremia que son mejor conocidas son los *síntomas tóxicos* los cuales son causados por la retención de los metabolitos en los líquidos corporales. La tabla 1 enlista las toxinas urémicas que pueden ser responsables de la toxicidad (7). El segundo grupo de manifestaciones en la uremia son las circulatorias. La hipertensión arte

rial es el más común y más importante de este grupo. El tercer grupo de síntomas esta relacionado a las anomalías en las funciones metabólicas y endócrinas del riñón (figura 1)(6).

Tabla 1. Toxinas urémicas potenciales.

Urea	factor natriurético
Creatinina	"Polipéptidos"
Guanidina	"Moléculas medias"
Fenoles	Amonio
Hipuratos	Alcaloides
Benzoatos	Amina alifáticas
Bromina	PTH
Indoles	

El diagnóstico de ERET generalmente es fácil y en la mayoría de los casos se conoce la causa desencadenante. La biopsia renal establece el diagnóstico definitivo, siempre y cuando se realice antes de que la enfermedad haya progresado.

El tratamiento conservador de la IRC debe ser instituido en fases tempranas y esta encaminado a controlar los síntomas, minimizar las complicaciones, prevenir las secuelas a largo plazo y retardar la progresión de la insuficiencia renal si es posible (1).

Cuando el índice de filtración glomerular se ha reducido importantemente y el aclaramiento de la creatinina endógena desciende de los 10ml/min. por lo general se hace necesario implementar otras medidas de tratamiento que son conocidas en conjunto como "tratamiento sustitutivo de la función excretora renal".

En las últimas tres décadas la diálisis y el Trasplante renal (TR) han venido a ser efectivas modalidades de tratamiento para prolongar la vida de los pacientes con ERET (1).

Aunque la sobrevida de los pacientes en diálisis crónica ha mejorado en años recientes, la calidad de vida y el grado de rehabilitación no han demostrado ser mejor que los pacientes que han recibido un TR (8,9). La diálisis suple la función excretora pero no reemplaza otras de las funciones del riñón humano, además de que acarrea una serie de problemas emocionales tanto para el paciente como a los miembros de la familia (10,11).

Por otro lado en los últimos 30 años el desarrollo en la técnica quirúrgica del TR y el incremento en la experiencia en los que se refiere a la modulación inmune han tenido un mayor impacto tanto en la seguridad como en la eficacia de este procedimiento (4), de tal manera que el TR emerge ahora como el tratamiento de elección de la ERET (1,2,4,5,8,9,10,11,12,13,14).

HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL

La historia del TR se remonta a los inicios de este siglo, cuando Ullman en 1902 comenzó el desarrollo de técnicas quirúrgicas para el trasplante de órganos animales y Carrel en 1908, sentó los primeros datos del fenómeno de rechazo al observar que los TR realizados con la misma técnica quirúrgica sólo funcionaban escasos días.

Después de esto se realizaron intentos esporádicos y sin éxito de TR sin hacer ninguna modificación a los receptores. En todos estos pacientes los resultados no fueron muy alentadores ya que los injertos funcionaron satisfactoriamente en promedio solo durante un mes, después todos los pacientes murieron. Solo hay un reporte de un paciente en el cual su injerto se mantuvo funcionando por 5 meses y fué atribuido probablemente al efecto inmunosupresor de la uremia (2,7).

El primer TR exitoso en humanos se atribuye a Merrill y colaboradores, quienes en 1954 en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston realizaron un TR en gemelos idénticos (15).

Murray y su grupo también en Boston después de algunos intentos sin éxito para inducir tolerancia en el receptor al injerto renal a través de radiación corporal total, realizó en Enero de 1959 un TR exitoso de un donador no idéntico después de exponer al receptor a radiación corporal total a dosis subletales. El paciente sobrevivió con excelente función renal durante 20 años y murió de una enfermedad no relacionada al trasplante (16).

La selección y preparación del receptor es muy importante para asegurar el éxito del TR. En recientes estudios la edad cronológica y las complicaciones de enfermedades sistémicas como la Diabétes Mellitus no han sido consideradas como factores determinantes para el resultado del TR (4).

Generalmente son necesarias una valoración clínica, inmunológica y psicolosocial. Los aspectos quirúrgicos son importantes (8); sin embargo, gran parte del éxito del TR esta basado en la modificación de la respuesta inmune del receptor.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Cuando existen diferencias de histocompatibilidad entre el receptor y donador, la respuesta inmune debe ser modificada o suprimida para evitar rechazo del injerto (2).

La actividad inmunosupresora de cada uno de los agentes terapéuticos usados en el trasplante clínico directamente interfieren a uno u otro nivel de la respuesta a un injerto.

A. *IRRADIACION LINFOIDE TOTAL*.- Fué la primera modalidad de tratamiento en los primeros trasplantes exitosos en humanos. El protocolo de radioterapia es similar al utilizado en humanos para el tratamiento de la

Enfermedad de Hodgkin. Esta dirigido al Timo, Bazo y Linfonodos cervicales, axilares, mediastinales, inguinales y mesentéricos. Los receptores de un injerto que han sido radiados exhiben una linfocitopenia de células T, en la cual la pérdida de linfocitos con fenotipo CDB es más profunda.

Con esta modalidad de tratamiento se han presentado infinidad de efectos colaterales (17) y poco a poco ha sido desplazada por el uso de inmunosupresión química (2). Existen algunos reportes en los que se ha utilizado irradiación corporal total en combinación con otros agentes inmunosupresores (14), los resultados iniciales son alentadores, sin embargo requieren aún de seguimiento mayor.

B. AZATIOPRINA.- Es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, Ha sido utilizado en el TR desde 1961 y ha demostrado ser un efectivo agente inmunosupresor. La Azatioprina inhibe la mitosis de las células linfoides inmunológicamente competentes, al interferir con la síntesis de nucleótidos. Es administrado por vía oral. La droga es metabolizada a 6-mercaptopurina. Los metabolitos de la azatioprina son incorporados dentro del DNA nuclear, inhiben la síntesis y el metabolismo de los nucleótidos de purina y altera la síntesis y la función del RNA. Las células en división y proliferación como los inmunoblastos son especialmente sensibles a estos efectos (2).

La azatioprina es útil para prevenir el rechazo agudo, pero no resulta útil para tratar el rechazo establecido. La inmunosupresión óptima requiere de 48hs de pretratamiento. Ya que la azatioprina es rápidamente metabolizada por el hígado no requiere de ajustar la dosis en relación a la función renal (4).

Su mayor efecto colateral es la mielosupresión y la cuenta de leucocitos en sangre periférica es un parámetro sensible para identificar toxicidad por azatioprina. Las dosis excesivas de esta droga pueden causar ictericia, anemia y alopecia, además de una frecuencia mayor de enfermedades malignas (4).

La sobreinmunosupresión y el daño hepático requieren de interrupción en la administración de azatioprina aunque desafortunadamente la sobrevida del injerto se vea comprometida (2).

C. **CORTICOESTEROIDES.**- Inicialmente fueron utilizados solo para tratar el rechazo agudo (2) pero ahora también forman parte de la inmunosupresión profiláctica.

Penetran la membrana celular de los linfocitos y se unen a un receptor citoplasmático específico (18). Este complejo es transportado al núcleo celular desminuyendo la síntesis de DNA y RNA.

Directamente inhiben la proliferación de células T derivada de antígenos al bloquear la producción de Interleucina-1 por los macrófagos. La producción de Interferón gamma se ve también disminuida (19). Sobre la inmunidad humoral el efecto de los corticoesteroides es menos importante; la administración crónica disminuye la síntesis de IgG (20).

Estos medicamentos poseen también una potente acción antiinflamatoria (21). Reducen la degranulación de los neutrófilos en los tejidos infectados y disminuyen la respuesta de los macrófagos y neutrófilos al estímulo quimiotáctico. No alteran la capacidad fagocítica.

Los corticoesteroides más utilizados son la metilprednisolona y la prednisona. La primera para los episodios de rechazo agudo y esta última en la inmunosupresión profiláctica.

Son bien conocidos los efectos colaterales de los corticoesteroides, particularmente la predisposición a infecciones; todos estos son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento (4).

D. **GLOBULINA ANTILINFOCITO.**- La opinión clínica con respecto a la efectividad de éste agente en la inmunosupresión profiláctica permanece sin resolver (22). Evidencias recientes sugieren que puede ser utilizada en los

cuadros de rechazo.

Los anticuerpos heterólogos contra linfocitos son preparados en animales de experimentación (caballo, conejo, etc.), inyectando células del bazo humano, timocitos, o linfoblastos cultivados. El suero antilinfocito es recuperado y la globulina antilinfocito es obtenida al fraccionar el suero. Antes de su uso, mediante absorción específica se separan algunos anticuerpos dirigidos contra eritrocitos, plaquetas, proteínas séricas, membrana de sal glomerular, etc. (4).

Cuando la globulina es administrada al receptor resulta una marcada su presión de la inmunidad celular.

Por lo general se administra diariamente por infusión intravenosa a través de una línea central para evitar esclerosis de los vasos periféricos (2).

Hay linfopenia periférica, por lo que esta puede servir para monitorizar la dosis, la cual debe ser ajustada para mantener la cuenta de linfocitos entre 50 y 250/mm³. Se administra usualmente por 5 a 7 días antes del TR y se continua por 2 a 3 semanas después.

Pueden ocurrir respuestas anafilactóides, pero las reacciones letales son raras (2).

E. ANTICUERPOS MONOCLONALES.- El suero antilinfocito convencional posee un gran número de limitaciones. Entre otras, contiene una cantidad considerable de anticuerpos no deseables. En contraste, la tecnología con células de Hibridoma permite la producción de anticuerpos de especificidad seleccionada dirigidos a subpoblaciones individuales de linfocitos (23). Los anticuerpos monoclonales más importantes y sus células blanco se observan en la tabla 2.

El efecto sobre la respuesta inmune es muy variable (24). Ciertos anti

cuerpos producen completa eliminación de las células reactivas de la sangre periférica, otros recubren los linfocitos inhibiendo su función sin inducir una eliminación completa y muchos otros inducen modulación o pérdida de los sitios antigénicos de la superficie celular. Los anticuerpos monoclonales son intensamente inmunogénicos y la duración de tratamiento debe ser limitada, por lo que solo son usados para manejar los episodios de rechazo agudo cuando son refractarios a los pulsos de esteroides (25).

Hasta el momento los resultados en relación al beneficio terapéutico no han sido concluyentes (4).

Tabla 2. ANTICUERPOS MONOCLONALES.

ANTICUERPO	DISTRIBUCION EN SANGRE	EFFECTO CELULAR
IgM		
CBL-1	Monocitos, linfoblastos	Eliminación
Anti-T ₁₂	Linfocitos T 100%	Eliminación
IgG-2		
OKT 3	Linfocitos T 95%	Elimin. y modul.
OKT 4	Linfocitos T 60% (ayudadores/inductores)	Recubrimiento
OKT 8	Linfocitos T 30% (citotóxicos/supresores)	Eliminación
OKT 114	Linfocitos T 100%	Recubrimiento

F. CICLOSPORINA.- Desde el descubrimiento de la Ciclosporina (Cs) por Borel y colaboradores y la subsecuente introducción a la práctica por Clane y su grupo, el campo del trasplante de órganos se ha revolucionado.

Es un endecapéptido, aislado de dos especies muy importantes de hongos

Cylindrocarpum lucidum y Tolypocladium Inflatum Gams (26).

El modelo actualmente aceptado de la secuencia de activación de células T requiere de la expresión y reconocimiento de dos tipos de señales: antígenos (mitógenos) y "factores de crecimiento" derivados de células. El antígeno es presentado por las células accesorias a las células T inductoras, las cuales son estimuladas para liberar un factor (o factores) cuyo órgano blanco son los macrófagos. Esto induce a los macrófagos a liberar Interleucina-1 y esta citocina estimula a la célula T cooperadora a liberar Interleucina-2. Esta actúa sobre los precursores de células T citotóxicas, otras células T cooperadoras y quizá sobre las células T supresoras ya que es esencial para su crecimiento y proliferación (26).

En ausencia de Interleucina-2 puede haber blastogénesis, pero las células T son incapaces de entrar a la fase S de su ciclo de crecimiento. La manera como la Cs interrumpe la proliferación, diferenciación y activación de las células T es bloqueando la producción de Interleucina-2 (27).

La Cs es extremadamente hidrofóbica y debe ser disuelta en lípidos o solventes orgánicos para su administración, la cual puede ser vía oral o intravenosa. La vía intramuscular no se recomienda en humanos (28).

La absorción varía mucho con la administración oral. El pico máximo en plasma puede ocurrir entre 1 y 8hs. después de su administración. La vida media es de 1hr. (promedio 3-4hs.). El 60% se une a los eritrocitos (28), el 10% a neutrófilos y linfocitos (29) y del 30 al 40% en el plasma. El 90% de la fracción plasmática se encuentra unido a proteínas, principalmente a lipoproteínas (30).

Básicamente es metabolizada en el hígado y eliminada en las heces a través de la bilis (28). Se ha reportado la recirculación enterohepática (31). La eliminación urinaria es tan solo de 0.1%. La administración de Cs con los alimentos o cuando existen problemas gastroenterológicos, disminuye su absorción.

El nivel sérico óptimo de la Cs por radioinmunoensayo parece ser entre

50 a 200ng/mL durante la administración crónica (32,33).

Es importante conocer las interacciones que la Cs tiene con otras drogas. La Rifampicina, Fenitoína, Fenobarbital y Sulfonamidas Intravenosas causan marcada disminución de los niveles séricos de Cs. Por el contrario, la Eritromicina, Ketoconazol, Metilprednisolona y bloqueadores del calcio particularmente Diltiazem incrementan estos niveles, lo que hace necesario su monitorización (34).

ESQUEMAS DE INMUNOSUPRESION

Se conocen dos tipos de protocolos para modificar la respuesta inmune en el receptor; uno de ellos es la inmunosupresión profiláctica que se administra a todos los pacientes de una manera estandar y su propósito es prolongar la sobrevida del injerto al prevenir el rechazo agudo con un mínimo posible de efectos colaterales en el paciente. El otro protocolo es la terapia antirrechazo, dada unicamente a los pacientes que desarrollan episodios de rechazo. Estos protocolos inmunosupresores varían considerablemente en cada uno de los hospitales (8).

En relación a la inmunosupresión profiláctica existen varios esquemas de administración. Entre los regimenes de múltiples drogas se conoce como *TERAPIA CONVENCIONAL* a la asociación de Azatioprina (Azt) con Prednisona (P), esta combinación es usada en múltiples hospitales como inmunosupresión básica. En algunos centros de trasplante utilizan Globulina Antilinfocito (GAL) como un agente inmunosupresor adicional a la terapia convencional.

Desde hace algunos años la Cs ha venido a ser la droga principal en la mayoría de los regimenes inmunosupresores y es usada en muchos centros de trasplante. Existen protocolos en donde la Cs es usada como monoterapia. En otros se ha considerado útil su asociación con dosis bajas de esteroides (*TERAPIA DOBLE*) en base a que la Cs no tiene ningún efecto sobre las

reacciones inflamatorias agudas.

El porcentaje de éxito de los TR ha mejorado en recientes años, básicamente debido a la introducción de Cs en el tratamiento inmunosupresor (12).

La nefrotoxicidad y el alto costo son las más grandes desventajas de la Cs, ambas son dependientes de la dosis. La hepatotoxicidad y la sobreinmunosupresión son los principales efectos colaterales de la Azt, y los esteroideos tienen también muchos problemas relacionados con la dosis, lo que dificulta su administración a largo plazo (35).

Por estos motivos desde principios de esta década se ha examinado el efecto de una combinación de estas tres drogas inmunosupresoras, cada una usada a dosis generalmente más bajas con las que están asociadas a sus efectos colaterales.

Squifflett y cols. (36), experimentalmente demostraron que esta combinación es efectiva a dosis en las cuales individualmente no fueron protectoras.

A esta asociación que combina dosis bajas de Cs + Azt + P se le ha denominado *TERAPIA TRIPLE* (35).

La teoría indica que una combinación de estas tres drogas a dosis bajas potencian su actividad inmunosupresora quedando libre de efectos colaterales.

En 1977 antes del uso de la Cs la sobrevida del injerto al año fué de 53% en pacientes que recibieron un riñón de cadáver y 78% en pacientes con riñones de donador vivo (37). Debido a los resultados positivos de los estudios clínicos la Cs es ahora uno de los agentes inmunosupresores primarios para el TR y la sobrevida del injerto a 1 año se incrementó aproximadamente al 80% en pacientes que recibieron un riñón de cadáver y 90% en pacientes que recibieron riñones de donador vivo (38,39,40,41,42,43).

A principios de los 80's surgió un gran interés en conocer la verdade-

ra utilidad de este agente inmunosupresor, por lo que varios protocolos fueron probados. De manera obvia surgieron controversias al comparar los protocolos convencionales a estos nuevos regimenes.

En un estudio comparativo de monoterapia con Cs contra terapia convencional y terapia triple (44), se observó que no existían diferencias significativas con relación a la sobrevida del injerto y del paciente. Sin embargo, el grupo manejado con terapia combinada tuvo un significativo incremento de infecciones severas. Salaman considera innecesario el uso de terapia triple.

Los resultados preliminares (39,45,46) y el seguimiento 5 años después (47) del European Multicentre Trial Group confirmaron que la Cs fué un potente agente inmunosupresor cuando se usó como monoterapia, dando mayor sobrevida del injerto en comparación con la terapia convencional a 3 meses, 1 y 3 años sin un incremento en la morbi-mortalidad de los pacientes.

Aunque algunos estudios han confirmado los trabajos tempranos de Clane que mostraron que la Cs sola como terapia inicial y de mantenimiento producía una inmunosupresión satisfactoria en el 44% de los pacientes, después de investigaciones exhaustivas el corolario de esto es que la Cs resulta inadecuada como terapia única para la mayoría de los pacientes ya que a final de cuentas terminan requiriendo terapia adicional con esteroides (48).

Starzl y cols. (49) en 1980 reportan un índice de sobrevida del 80% a un año en pacientes tratados con terapia doble.

En 1983 The Canadian Multicentre Transplant Study Group (38), condujeron un estudio al azar comparando terapia doble contra terapia convencional y la sobrevida del injerto a un año fué de 80% para los pacientes que recibieron terapia doble y del 60% en los que recibieron terapia convencional. En el mismo período de tiempo la sobrevida del paciente fué de 96 y 86% respectivamente. La sobrevida de ambos resultó ser significativamente mejor en el grupo tratado con Cs + P.

3 años más tarde, este mismo grupo (50) en un estudio similar mostró

un beneficio mayor con el uso de Cs en la sobrevida del injerto y del paciente.

Ford y cols (51) demostraron, al comparar terápía doble vs terapía convencional que no existen diferencias significativas en la sobrevida entre ambos grupos. Sin embargo, el grupo de Cs presentó mayor incidencia de necrosis tubular aguda (aunque no significativo) pero la recuperación de la función renal fué más rápida en éste grupo.

Algunos grupos de trabajo entre otros, Australian Multicentre Trial y Randomized Trial in Minneapolis, han fallado en demostrar una mayor eficacia de la terápía doble sobre la terapía convencional (52). Las diferencias en las poblaciones estudiadas pueden explicar algunos de estos resultados contradictorios.

Henry y su grupo de trabajo (53), condujeron también un estudio comparativo de terápía doble vs terapía convencional + GAL en trasplante renal cadavérico, nuevamente la sobrevida de ambos (paciente/injerto) no tuvo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, pero la incidencia de cuadros de rechazo único o múltiple así como las infecciones por CMV fueron notablemente mayores en el grupo de Azt.

Aunque existen aún ciertos problemas con la administración de Cs son definitivas las ventajas de su uso.

A pesar de que los índices de sobrevida de los pacientes y de los injertos han sido grandemente mejorados por el uso de Cs, tiene efectos tóxicos, particularmente Nefrotoxicidad. Con el fin de evitar estos efectos, varios regímenes inmunosupresores han sido recomendados. La administración de Cs por largo tiempo parece ser esencial para mantener la integridad del injerto.

Los efectos colaterales de los agentes inmunosupresores son las mayores causas de morbi-mortalidad en el receptor de un TR. En particular la nefrotoxicidad es uno de los más importantes problemas. Con el fin de evitar los efectos colaterales, la terápía conuinada utilizando Cs más Azt y P es

ahora abiertamente utilizada y excelentes resultados han sido reportados con éste régimen (54,55,56).

Los reportes tempranos con el uso de terapia triple muestran una probabilidad de vida del injerto a 2 años de 68.7% (57) aunado a un bajo índice de infecciones y de enfermedades malignas.

Fries y cols. (58) mencionan que los resultados son buenos <pero no mejores> que los obtenidos con terapia convencional, sin embargo en su estudio no se presentó sobreinmunosupresión, Cushing, ni algunos efectos extra-renales de la Cs, por lo que tiene ventajas potenciales.

Slapak et al, (35) reportan una sobrevida de pacientes y de injertos a un año con terapia triple de 98 y 91% respectivamente. Sin embargo, su estudio presenta dos problemas principales que son un grupo pequeño de pacientes y un corto período de seguimiento.

Los resultados de la Universidad de Minnesota y de otros centros usando una estrategia similar, sugieren que la terapia triple es un muy efectivo régimen inmunosupresor para el TR y sobre todo el cadavérico y en los receptores femeninos (59) y el Dr. Ford (36,51) propone que la Azt es sinérgica con la Cs ya que los índices de sobrevida fueron ligeramente mayores en la terapia triple comparados con la terapia doble.

El Dr. Kahan (60) establece que en la profilaxis del rechazo agudo la terapia triple mostró ser mejor que la terapia con Cs, P y placebo, sugiriendo también un efecto sinérgico entre Aza y Cs.

La sobrevida del injerto y del paciente a 1 y 2 años en el grupo de el Dr. Hiesse et al. (61) tratados con terapia triple fué de 94-80% y 92-78% respectivamente. Establecieron que la falta de función inmediata del injerto y mayor tiempo de isquemia fría tienen efectos negativos sobre la probabilidad de vida del injerto.

Landsberg y cols (62) también reportan la sobrevida del paciente des-

pués de 484±148 días de seguimiento, fué de 94 y 92% al año y 2 años respectivamente, tratados con terapia triple. Analizaron también el efecto de esta modalidad de tratamiento sobre la nefrotoxicidad y la hipertensión en un grupo de 124 TR de cadáver. 47% requirió tratamiento antihipertensivo y el 2.4% presentó nefrotoxicidad por Cs. Concluye que usando dosis bajas la nefrotoxicidad puede ser evitada, sin embargo, la hipertensión post-trasplante continúa siendo un problema en pacientes con dosis bajas de Cs.

Chapman (63), Spielberg (64), Maddux (65), Hoitsma (66) y Abbud-Filho (67) trataron de evitar la nefrotoxicidad y el alto costo con una nueva estrategia que consistía en terapia triple como inmunosupresión inicial y con versión a terapia convencional a los 3 meses post-trasplante. Los resultados son controversiales ya que la nefrotoxicidad efectivamente disminuye, pero los cuadros de rechazo aumentan disminuyendo la sobrevida de los injertos a largo plazo.

Es innegable que la Cs es preferible para prevenir el rechazo del TR. Sin embargo, futuros estudios se requieren para determinar el régimen óptimo de administración con éste agente inmunosupresor.

* * * * *

OBJETIVO

Informar la experiencia con terapia triple como inmunosupresión estandar en los trasplantes renales realizados en el Hospital Central Sur de Concentración Nacional (H.C.S.C.N.) PEMEX.

PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron en el estudio a todos aquellos pacientes que recibieron uno o más trasplantes renales en el H.C.S.C.N. PEMEX en el periodo de Julio de Julio de 1984 a Julio de 1989 y que fueron manejados con triple esquema inmunosupresor. Se excluyeron a todos los pacientes en los que por algún motivo su esquema de tratamiento fué modificado.

Fueron revisados retrospectivamente los expedientes clínicos, los registros del comité de trasplantes, la evolución temprana y tardía post-trasplante, y los expedientes radiográficos de 55 pacientes con injerto renal.

Una valoración clínica integral del donador y del receptor incluyendo pruebas de funcionamiento renal (depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24hs.), paanel inmunológico, anticuerpos antivirales, niveles séricos de Ciclosporina y teleradiografía de tórax fueron realizados en todos los casos. Estudios adicionales como ultrasonido del riñon trasplantado, gamagrafía renal, ecocardiografía y biopsia percutánea del riñon trasplantado, se realizaron de acuerdo al caso.

El esquema inmunosupresor administrado a todos los pacientes desde el inicio consistió en Ciclosporina a 8mg/kg/día iniciada desde el día cero en los receptores de un injerto de cadáver, y 2 o 3 días antes de la cirugía en los receptores de un riñon de donador vivo. Fué administrada por vía

oral y se repartió en dos dosis iguales durante el día. Posteriormente se ajustó la dosis para mantener niveles séricos entre 50 y 200ng/mL. El esquema de administración de esteroides fué a base de metilprednisolona intravenosa a dosis de 1gr el día cero, 500mg el primer día, 250mg el segundo día y el tercer día fué cambiada por prednisona vía oral, una dosis de 200mg/día, diariamente fueron disminuidos 40mg hasta llegar a una dosis de 20mg al día que se siguió durante el primer mes, durante el segundo mes recibió 15mg diarios y la dosis de mantenimiento a partir del tercer mes fué de 10mg al día. La Azatioprina se administró por vía oral desde el día cero del TR a dosis de 2mg/kg/día durante los dos primeros meses, al tercer mes la dosis fué reducida a 1mg/kg/día y se ajustó para mantener recuento de leucocitos en sangre periférica por arriba de 3500/mm³.

Los episodios de rechazo fueron manejados con pulsos diarios intravenosos de metilprednisolona a 10mg/kg/dosis durante tres días. Posteriormente prednisona a 1mg/kg/día durante 5 días y paulatinamente la dosis fué reducida hasta la dosis de mantenimiento.

La sobrevida actuarial de los injertos y de los pacientes a los 6, 12, 18 y 24 meses fué determinada.

Para fines de este estudio Nefrotoxicidad por ciclosporina fué considerada como niveles plasmáticos de creatinina anormales [> de 180mmol/L], sin datos de rechazo, obstrucción o lesión vascular y biopsia renal sin patrón histológico de rechazo. La sobreinmunosupresión se estimó como un recuento leucocitario en sangre periférica por debajo de 3500mm³. La pérdida del injerto fué considerada como nefrectomía, regreso a diálisis, trasplante o muerte. Hepatotoxicidad se estableció únicamente por anomalías en las pruebas de función hepática.

La técnica quirúrgica, las complicaciones urológicas, vasculares e infecciosas y los efectos colaterales de los agentes inmunosupresores fueron evaluados.

Para el análisis estadístico de los datos se construyeron tablas de

sobrevida actuarial según el método de Kaplan y Meier (68) para el total de los enfermos, con respecto a la sobrevida del injerto y de los pacientes en forma separada. Además se comparó la sobrevida de los injertos y de los pacientes con respecto al tipo de riñón trasplantado usando el procedimiento de Mantel y Haenzel (68). Las cifras están dadas en porcentajes, rangos, medias y desviación estándar (69).

RESULTADOS

De los 55 pacientes revisados, sólo fueron incluidos 42 pacientes en los que se realizaron 44 trasplantes renales, en el resto su esquema inmunosupresor tuvo que ser modificado, por lo que fueron excluidos.

57% (24) de los pacientes fueron hombres y 43% (18) mujeres (gráfica 1). El rango de edad fué de 15 a 63 años, con una media de 32.1 ± 13 años. En el 68% (30) de nuestros casos se realizó trasplante renal de donador vivo (26 relacionados y 4 no relacionados), en el resto, 32% (14) el trasplante renal de donador cadavérico fué realizado (gráfica 2). El tiempo de seguimiento tuvo un rango de 1 a 58 meses, con una media de 25.7 ± 15.61 meses.

La sobrevida actuarial del paciente (tabla 3) a los 12, 24, 36 y 48 meses fué de 100, 97, 93, y 75% respectivamente, y para el injerto en el mismo período de tiempo fué de 97, 91, 83 y 68%.

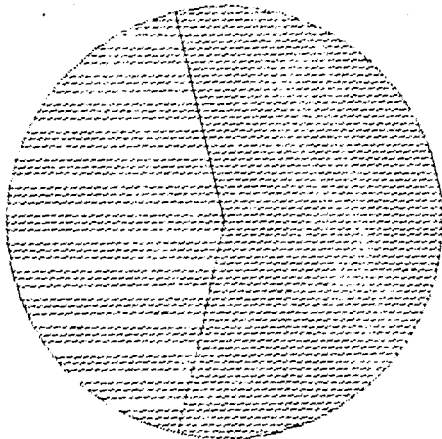
Al final del estudio (56 meses), la probabilidad de sobrevida del paciente y del injerto fué de 49 y 34% respectivamente.

La tabla 4 muestra los intervalos de tiempo, el número de defunciones y la probabilidad de sobrevida en los diferentes intervalos. Este último dato se observa de manera más objetiva en la gráfica 3.

GRAFICA 1 TRASPLANTE RENAL

DISTRIBUCION DE ACUERDO AL SEXO

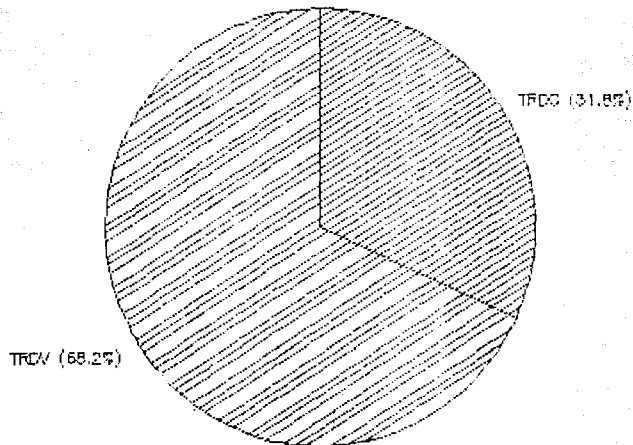
HOMBRE (42.9%)



MUJER (57.1%)

GRAFICA 2. DISTRIBUCION DE LOS INJERTOS

RENALES DE ACUERDO AL ORIGEN DONADOR.



SOBREVIDA ACTUARIAL EN DIFERENTES
PERIODOS DE TIEMPO.

MESES	PACIENTE	INJERTO
1 2	1 0 0 %	9 7 %
2 4	9 7 %	9 1 %
3 6	9 3 %	8 3 %
4 8	7 5 %	6 8 %

Tabla 4. Datos de la sobrevida actuarial de los pacientes.

num.	tiempo*	n_j	E_j	B_j	P	P_t	vp^t
1	15	44	1	11	0.977	0.977	0.0005
2	32	32	1	8	0.960	0.930	0.0014
3	37	13	1	3	0.920	0.860	0.0060
4	41	9	1	0	0.880	0.750	0.0160
5	51	8	1	3	0.875	0.660	0.0200
6	56	4	1	3	0.750	0.490	0.0600

num= número del intervalo.

* meses

n_j = número de pacientes en cada intervalo.

E_j = muertes en cada uno de los intervalos.

B_j = pérdidas en cada intervalo.

P = probabilidad de sobrevida.

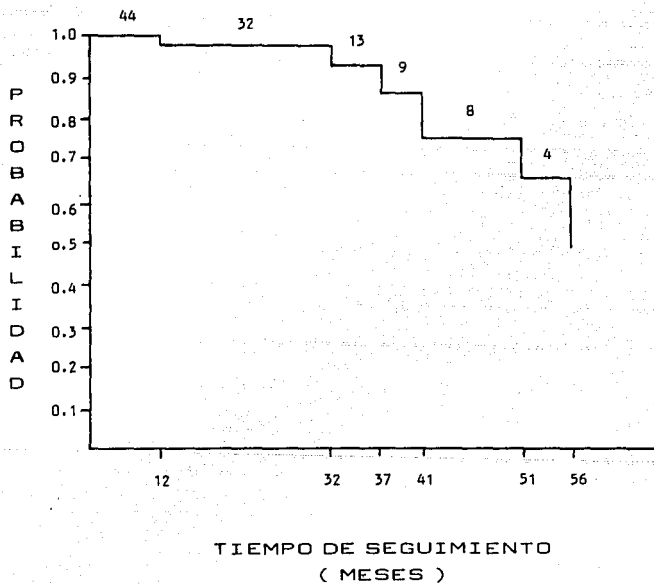
P_t = probabilidad de sobrevida ajustada.

vp^t = varianza de la probabilidad de sobrevida ajustada.

NOTA: La probabilidad de sobrevida de los pacientes trasplantados con respecto al tiempo, se observan también en la gráfica número 3.

§ Método de Kaplan y Meier (68).

SOBREVIDA ACTUARIAL DEL PACIENTE



GRAFICA 3.

Tabla 5. Datos de la sobrevida actuarial de los injertos.

num.	tiempo*	n_j	f_j	β_j	P	P_t	VP_t
1	12	44	1	9	0.977	0.977	0.0004
2	15	34	1	1	0.970	0.947	0.0012
3	23	32	1	8	0.968	0.917	0.0021
4	25	23	1	3	0.956	0.876	0.0036
5	32	19	1	5	0.947	0.830	0.0058
6	37	13	1	3	0.923	0.766	0.0103
7	41	9	1	0	0.888	0.680	0.0185
8	51	8	2	3	0.750	0.510	0.0245
9	56	3	1	0	0.666	0.340	0.0729
10	58	2	1	3	0.500	0.170	0.1214

num= número del intervalo.
* meses.

n_j = número de injertos en
cada intervalo.

f_j = pérdidas de injertos
en cada intervalo.

β_j = pérdidas en cada intervalo.

P = probabilidad de sobrevida.

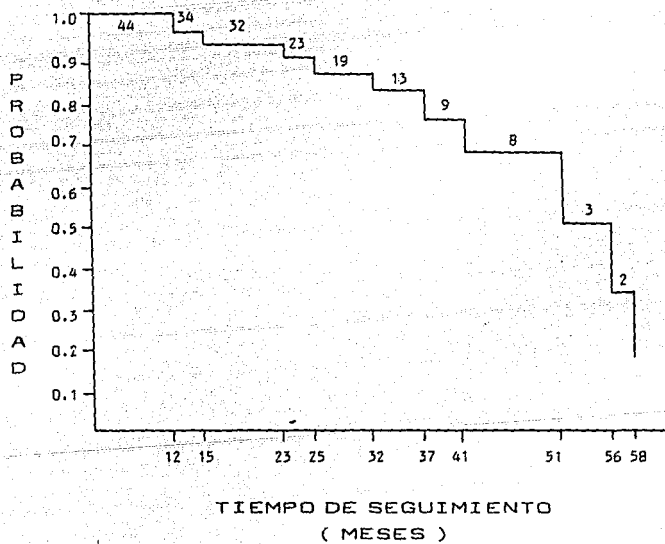
P_t = probabilidad de sobrevida
ajustada.

VP_t = varianza de la probabili-
dad de sobrevida ajustada.

NOTA: La probabilidad de sobrevida de los injertos renales con
respecto al tiempo, también es observada en la gráfica 4.

§ Método de Kaplan y Meier (68).

SOBREVIDA ACTUARIAL DEL INJERTO



GRAFICA 4.

La tabla 5 muestra los mismos datos pero en relación a la sobrevida de los injertos, representados también en la gráfica 4.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida de los pacientes con trasplante renal de donador vivo cuando se comparó con la sobrevida de los pacientes con trasplante renal de donador cadavérico. ($X^2=3.52$, $P=0.06$). [gráfica 5]. Tampoco existieron diferencias significativas al comparar la probabilidad de vida del injerto con el tipo de trasplante renal realizado. ($X^2=2.53$, $P=0.11$) [gráfica 6].

Durante el estudio se perdieron 6 injertos renales, 3 por defunción (11.9%), 2 retrasplantes (4.7%) y 3 regresaron a diálisis (6.8%) debido a rechazo crónico. Una Neumonía severa por Gram negativos en un paciente y una infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana asociada a Linfoma tipo Burkitt en otro, fueron las causas de su muerte; en el resto, la muerte se debió a una enfermedad no relacionada al trasplante.

El 83% de nuestras defunciones se presentaron en pacientes que recibieron un injerto renal de donador vivo. Todos los pacientes que fueron retrasplantados habían recibido un injerto renal cadavérico previamente.

36 de nuestros trasplantes renales (82%) funcionaron desde el inicio, en el 75% de estos, el origen del injerto fué de donador vivo. En cambio, 8 injertos (18%) no presentaron función inicial, de ellos en su mayoría (63%), un donador cadavérico fué el origen del riñón trasplantado. La mitad de los casos en los que no hubo función inicial presentaron Necrosis Tubular Aguda, eran injertos de donador cadavérico y se relacionó directamente con mayor tiempo de isquemia fría.

En nuestra serie la incidencia de cuadros de rechazo agudo fué de 17 casos (38.6%) en 16 pacientes. 10 (58.8%) de los cuales se presentaron en injertos de donador vivo, en el resto (41.24%) el riñón cadavérico fué el involucrado. En todos los casos hubo respuesta al tratamiento con pulsos intravenosos de metilprednisolona.

Hasta el corte del estudio existían documentados 12 casos (27.2%) de

Tabla 6. Datos de la sobrevivida de los pacientes en relación al tipo de trasplante renal.

rango	tiempo*	TRDV			TRDC			T O T A L	
		a+b	a	β	c+d	c	β	a + c	b + d
1	15	30	1	7	14	0	4	1	44
2	32	22	0	11	10	1	7	1	32
3	37	11	1	2	2	0	1	1	13
4	41	8	1	0	1	0	0	1	9
5	51	7	1	3	1	0	0	1	8
6	56	3	1	2	1	0	1	1	4

$$X^2 = 3.52,$$

$$P = 0.06$$

* meses.

TRDV= TR donador vivo.

a+b= número de pacientes en cada intervalo.

β= pérdidas en cada intervalo.

a= muertes es cada intervalo.

TRDC= TR donador cadaverico.

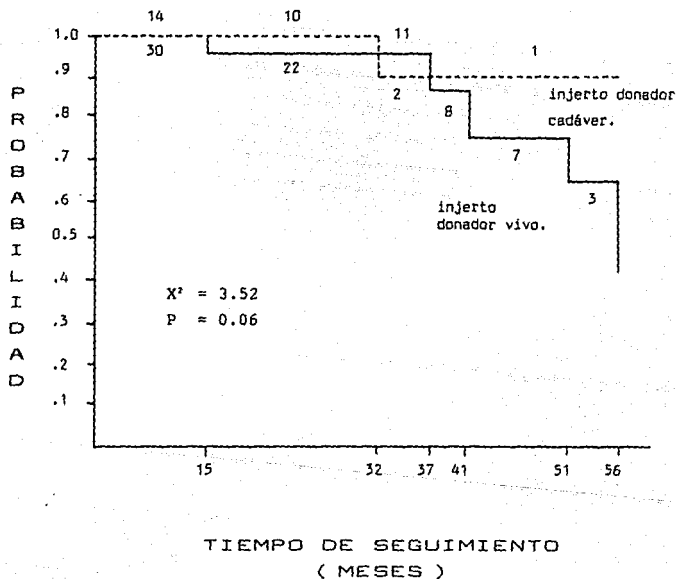
c+d= número de pacientes en cada intervalo.

c= muertes en cada intervalo.

NOTA: La curva comparativa de la probabilidad de sobrevivida de los pacientes en relación a tipo de trasplante se observa en la gráfica 5.

§ Procedimiento de Mantel y Haenzel (68).

PROBABILIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES
EN RELACION AL AL TIPO DE T.R.



GRAFICA 5.

Tabla 7. Datos de la sobrevida de los injertos en relación al tipo de Trasplante Renal.

rango	tiempo*	TRDV			TRDC			TOTAL	
		a+b	a	β	c+d	c	β	a + c	b + d
1	12	30	0	6	14	1	3	1	44
2	15	24	1	1	10	0	0	1	34
3	23	22	0	7	10	1	1	1	32
4	25	15	0	0	8	1	3	1	23
5	32	15	0	4	4	1	1	1	19
6	37	11	1	2	2	0	1	1	13
7	41	8	1	0	1	0	2	1	9
8	51	7	2	3	1	0	0	2	8
9	56	2	1	0	1	0	0	1	3
10	58	1	1	0	1	1	0	1	2

$$X^2 = 2.53$$

$$P = 0.11$$

* meses.

a= muertes en cada intervalo.

TRDV= TR donador vivo.

TRDC= TR donador de cadavérico.

a+b= número de injertos
en cada intervalo.

c+d= número de injertos en
cada intervalo.

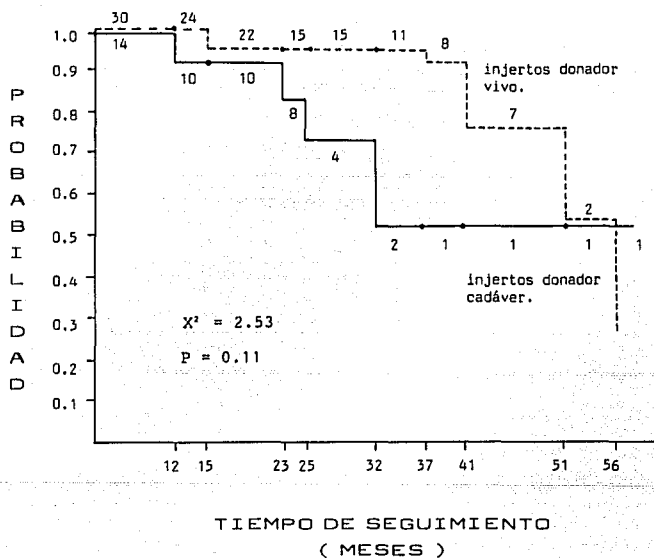
β= pérdidas en cada
intervalo.

c= muertes en cada intervalo

NOTA: La curva comparativa de la probabilidad de sobrevida de los injertos en relación al tipo de trasplante se observa en la gráfica 6..

§ Procedimiento de Mantel y Haenzel (68).

PROBABILIDAD DE VIDA DE LOS INJERTOS
EN RELACION AL TIPO DE T.R.



GRAFICA 6.

Tabla 8. COMPLICACIONES INFECCIOSAS.

COMPLICACION	# CASOS	%
Infecciones Tracto Urinario	9	47.3
Infecciones Localizadas Hongos	5	26.3
Candidosis Oral	4	
Candidosis Urinaria	1	
Neumonía	1	5.2
Infecciones Virales	4	21.0
Herpes Simple	4	

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

39

Tabla 9. COMPLICACIONES NO-INFECIOSAS.

COMPLICACION	# casos	%
VASCULARES:	2	4.5
Estenosis Arteria Trasplantada	1	
Fistula intrarrenal	1	
UROLOGICAS:	13	29.5
Fistula Urinaria	9	
Obstrucción Urinaria	4	
Nefrotoxicidad por Cs	1	2.2
Hepatotoxicidad por Azt	6	13.6
Sobreinmunosupresión	5	11.3

Tabla 10. EFECTOS COLATERALES EXTRA-RENALES

COMPLICACION	# CASOS	%
Hipertricosis	19	43.1
Acné	16	36.3
Temblor Fino Distal	16	36.3
Hiperplasia Gingival	10	22.7
Hipertensión Arterial Sec	6	13.6
Eritrocitosis	2	4.5
Hiperuricemia	2	4.5
Gastrointestinales	2	4.5
Catarata	2	4.5
Hiperlipidemia	1	2.2
Convulsiones	1	2.2
Trastornos Psiquiátricos	1	2.2
Neoplasias (Linfoma)	1	2.2

Rechazo Crónico. El 75% de estos se presentó en injertos de donador vivo, y en tres casos fué la causa de que se reinstituyera el tratamiento con Diálisis. El resto mantiene niveles séricos de creatinina limitrofes.

Solo tuvimos 2 casos de complicaciones vasculares (4.5%), ambas en injertos cadavéricos. 1 caso de estenosis de la arteria del TR evidenciada a través de arteriografía por sustracción digital y un caso de fístula intrarrenal que fué reparada quirúrgicamente.

De los 44 TR realizados, el 29.5% (13 casos) mostraron complicaciones urológicas. El 70% fueron fístulas urinarias y el 30% debido a uropatía obstructiva. De las 9 fístulas urinarias el 55% fueron secundarias a necrosis ureteral; en el 45% restante la isquemia crónica fué la causa. Un hematoma en la pélvis renal, 2 en uretero y uno extra-renal con compresión extrínseca del uretero, fueron las causas de la uropatía obstructiva. El 66% de las fístulas urinarias se presentó en receptores de un injerto de donador vivo, mientras que el 34% se relacionó a receptores de un injerto de donador cadavérico. En los casos de obstrucción, el 75% de los pacientes eran receptores de un injerto de donador vivo, y el 25% de riñón de cadáver. En todos los casos se realizó ultrasonido del riñón trasplantado el cual fué anormal y obligó a la exploración quirúrgica.

Las infecciones más frecuentes en nuestra serie fueron: 9 pacientes con infecciones repetitivas del tracto urinario por Gram negativos; 4 pacientes presentaron Candidíosis oral y uno a nivel del tracto urinario; 4 pacientes con Herpes simple y un paciente presentó Neumonía por Gram negativos. Solo en este último paciente el cuadro infeccioso fué la causa de su muerte, en resto se controlaron satisfactoriamente con el tratamiento utilizado.

Entre los efectos colaterales relacionados con los agentes inmunosupresores, los más frecuentemente observados en nuestra serie fueron: Hipertricosis (43%), Acne (36.3%), Temblor fino distal (36.3%), Hiperplasia gingival (22.7%), Hipertensión arterial secundaria (13.6%), Eritrocitosis (4.5%), e Hiperuricemia (4.5%). Otrso menos frecuentes estan enlistados en la tabla correspondiente.

El 13.6% de nuestros pacientes (6), presentaron Hepatotoxicidad y el 11.3% (5 pacientes) presentó Sobreinmunosupresión, ambas complicaciones reversibles a la disminución en la dosis de Azt. El 83.3% de los casos de Hepatotoxicidad se presentaron en pacientes que habían recibido un injerto de donador vivo.

Solo existió un caso documentado de Nefrotoxicidad por Cs. Sin embargo, determinaciones repetidas de niveles séricos de Cs siempre mostraron niveles por debajo de los relacionados a Nefrotoxicidad. Este paciente murió a los 15 meses después del TR a causa de una infección pulmonar severa.

D I S C U S I O N

En nuestra serie, la Terapia Triple usando Cs, Azt y P resultó en una probabilidad de vida del injerto renal y del Paciente trasplantado al año y a los dos años de 97-91% y 100-97% respectivamente. Estos resultados son comparables con las series de Slapak (35) y Hiesse (61), y mejores que los grupos de tratamiento de Illner (57), Fries (58) y Landsberger (62) usando el mismo régimen de tratamiento. Aún después de 4 años estos índices continúan siendo buenos; lo que demuestra que esta modalidad de tratamiento es efectiva y segura como inmunosupresión profiláctica en el T.R.

Es claro que el uso de Cs como agente inmunosupresor básico en los diferentes regímenes de tratamiento resulta superior a la inmunosupresión convencional usando Azt y P y se ha mostrado consistentemente en los diferentes grupos de tratamiento comparando Terapia Doble e incluso Monoterapia con Cs contra Terapia Convencional. Sin embargo, el uso crónico de Cs acarrea una variedad de efectos colaterales particularmente Nefrotoxicidad por lo que varios protocolos han sido probados.

La Terapia Triple resulta en una modalidad de tratamiento que surgió con el fin de optimizar los efectos terapéuticos minimizando los efectos

tóxicos, basado probablemente en un sinergismo entre esteroides y Azt con Cs.

Ya que la sobrevida tanto de los pacientes como de los injertos usando Terápia Triple ha mostrado ser comparable pero no mejor que los resultados obtenidos con Terápia Doble y en algunos estudios con Monoterápia con Cs, son necesarios grandes estudios prospectivos para determinar si la adición de Azt tiene una contribución terapéutica sustancial a la inmunosupresión basada con Ciclosporina.

Entre los efectos colaterales extra-renales, relacionados con la terapía inmunosupresora, las manifestaciones Dermatológicas y Neurológicas resultaron las más frecuentemente observadas en nuestro estudio.

Aún cuando se creía que la Cs no penetra la barrera Hemato-encefálica, los efectos colaterales neurológicos ocurren hasta en el 20% de los receptores de un riñón. En nuestra serie el temblor fino distal y en un paciente convulsiones de reciente inicio, fueron los más frecuentemente observados. Estas últimas pueden ser secundarias a hipocolesterolemia, hipertensión, metilprednisolona intravenosa, hipomagnesemia, infección, hemorragia o infarto cerebral (69).

La hipertricosis en la cara, brazos, hombros y espalda se desarrolla en más del 50% de los pacientes trasplantados que reciben Cs y en nuestro estudio esta prevalencia fué comparable.

Otro de los efectos extra-renales relacionados al tratamiento con Cs es la Hiperplasia Gingival Anterior, que se presenta hasta en el 20% de los casos, en el estudio tuvo una frecuencia semejante. Una disminución en la producción de colagenasas por los fibroblastos secundaria al bloqueo de Interleucina-2, la actividad de la Cs como bloqueador de los canales del Calcio, y una susceptibilidad genéticamente determinada, han sido invocadas como teorías posibles en la patogenia del sobrecrecimiento gingival (69).

No hay duda que la Nefrotoxicidad es probablemente el efecto colateral más serio de la terapía con Cs. La patogenia implica (70) una disminución

en el flujo sanguíneo renal en incremento en la resistencia vascular, mediadas probablemente por un incremento en la agregación plaquetaria inducida por ADP (71), liberación de Tromboxano A_2 , generación de tromboplastina (72), activación del factor VII, reducción de la producción de Prostaciclina por el endotelio venoso(73), las cuales pueden explicar la arteriopatía y la adhesión plaquetaria, que producen trombosis glomerular y lesiones vasculares estenóticas.

Notablemente en nuestros pacientes trasplantados fué poca la prevalencia de Nefrotoxicidad. Las dosis iniciales de Cs fueron de 8mg|Kg|día., posteriormente esta fué ajustada para mantener niveles séricos entre 50 y 200ng|L y el promedio de la dosis fué no > de 3mg|kg|día. Esto sugiere entonces que el daño crónico no solo es dependiente de la dosis como se ha documentado previamente.

El estudio reveló una prevalencia baja de infecciones severas y aún los cuadros leves fueron escasos. No existió un incremento considerable en la incidencia de infecciones virales ni por agentes oportunistas, pese algunos cuadros de sobreinmunosupresión. Así mismo, la prevalencia de Neoplasias hasta el corte del estudio fué baja, solo un caso de linfoma tipo Burkit, aunque la asociación con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana es otro factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de neoplásias por lo que no puede ser atribuido exclusivamente al tratamiento inmunosupresor.

CONCLUSIONES

1.- La sobrevida actuarial de este estudio, demuestra que la Terápia Triple es una modalidad de tratamiento segura y efectiva como inmunosupresión profiláctica en el Trasplante Renal.

2.- Ya que la incidencia de Hepatotoxicidad y sobreinmunosupresión en nuestro estudio fueron considerables, son

necesarios grandes estudios prospectivos para determinar si la adición de Azatioprina tiene una contribución terapéutica sustancial a la inmunosupresión basada con Ciclosporina.

3.- A pesar de las dosis bajas de Ciclosporina; existió nefrotoxicidad, lo que sugiere que no sólo es dependiente de la dosis.

4.- Los resultados parecen indicar que la Terápia Triple disminuye el riesgo de infecciones graves y de neoplasias asociadas con la Inmunosupresión.

5.- Es claro que la Ciclosporina es preferible en la inmunosupresión profiláctica del Trasplante Renal. Sin embargo, futuros estudios se requieren para determinar el régimen óptimo de administración.

* * * * *

AGRADECIMIENTOS

Un sincero agradecimiento al Doctor **NIELSE H. WACHER** por su valiosa ayuda en el Análisis Estadístico. Al Doctor **LUIS ALVARES AMADOR** por su asesoría y amistad.

REFERENCIAS

1. Harrison's Principles of Internal Medicine. Eleventh Edition. Mc. Graw-Hill Book Company, 1987.
2. Brenner, B.N., and Rector, F.C.: The Kidney. Third Edition, W. Saunders, 1986.
3. Canadian Renal Failure Registry: 1984 Report. Montreal, The Kidney Foundation of Canada, 1985.
4. Keown, P.A., and Stillerr, C.R.: Kidney Transplantation. Surgical Clinics of North America. 66(3):517, 1986.
5. Academia Nacional de Medicina. Tratado de Medicina Interna. Primera Edición. El Manual Moderno. 1987.
6. Giovanetti, S., and Berlyne, G.M.: An Outline of the Uremic Syndrome. Nephron 14:119, 1975.
7. Ringoir, S., Schoots, A., and Vanholder, R.: Uremic Toxins. Kidney International 33: suppl.24, S4-S9, 1988.
8. Venkateswar, R.K.: Status of Renal Transplantation A Clinical Perspective. Medical Clinics of North America 68(2):427, 1984.
9. Eggers, P.W.: Effect of Trasplantation on the Medicare End-stage Renal Disease Program. New England Journal of Medicine 318(4):222, 1988.
10. Gutman, R.A., Stead, W.W., and Robinson, R.R.: Physical Activity and Employment Status of Patients on Maintenance Dialysis. New England Journal of Medicine 304:309, 1981.
11. Morris, P.L.P., and Jones, B.: Transplantation versus Dialysis: A Study of Quality of Life. Transplantation Proceedings XX(1):23, 1988.
12. Opelz, G.: For the collaborative Transplant Study. The Benefit of Exchanging Donor Kidneys Among Transplant Center. New England Journal of Medicine 318(20):1289, 1988.
13. Korb, S., Kolovich, R., Blackburn, S., and Light, J.A.: Renal Transplantation for the Older Patients. Transplantation Proceedings XX(3): suppl. 3, 201, 1988.
14. Monaco, A.P.: Clinical Kidney Transplantation in 1984. Transplantation Proceedings XVII(1): 5, 1985.
15. Najarian, J.S., et al.: fractionated Total Lymphoid Irradiation as Preparative Immunosuppression in Risk Renal Transplantation. Annals of Surgery 196:443, 1982.
16. Murray, J.E., Merrill, J.P., Dammin, C.J., et al.: Kidney Transplantation in Modified Recipients. Annals of Surgery 156:337, 1962.
17. Merrill, J.P., Murray, J.E., et al.: Successful Homotransplantation of Human Kidney Between Identical Twins. J.A.M.A. 160:277, 1956.
18. Niefeld, J.P. Lippman, M.E., and Tormey, D.C.: Steroid Hormone Receptor in Normal Human Lymphocytes. J. Biol. Chem. 255:2972, 1977.
19. Knoulsen, P.J., Dinarello, C.A., and Strom, T.B.: Purification of Interleukin-1 to Homogeneity. Fed. Proc. 43:1734, 1984.
20. Larsson, E.L.: Cyclosporine A and Dexamethasone Suppress T cell Responses by Selectively Acting at Distinct Sites of The Triggering Process. J. Immunol. 124:2828, 1980.

21. Schwartz, S., and Dluhy, R.G.: Corticosteroids: Clinical Pharmacy and Therapeutic Use. *Drugs* 16:238, 1978.
22. Halloran, P.F., Lien, J., Aprile M., et al.: Preliminary Results of a Randomized Comparison of Cyclosporine and Minnesota Anti-Lymphoblastic Globulin. *Transplantation Proceedings* XIV:627, 1982.
23. Cosimi, A.B., Coluin, R.B., Rubin, R.H., Goldstein, G., Kung, P.C., Hansen, P.W., Delmonico, F.L., and Russell, P.S.: Use of Monoclonal Antibodies to T-cell Subsets for Immunologic Monitoring and Treatment in Recipients of Renal Allografts. *New England Journal of Medicine* 305:308, 1981.
24. Kirkman, R.L., Araujo, J.L., Bush, G.J., Carpenter, C.B., Milford, E.L., Reinherz, E.L., Schlossman, S.F., Strom, T.B., and Tilney, N.L.: Treatment of Acute Renal Allograft Rejection With Monoclonal Anti-T_H12 Antibody. *Transplantation* 36:620, 1983.
25. Takahashi, H., Akazaki, H., Terasaki, P.I., Iwaki, Y., Kinukawa, T., Taguchi, Y. Chia, D., Hardiwdjaja, S., Miura, K., and Ishizaki, M.: Reversal of Transplant Rejection by Monoclonal Antiblast Antibody. *Lancet* 2:1155, 1983.
26. Cohen, D.J., Loertscher, R., Rubin, M.R., et al.: Cyclosporine: A New Immunosuppressive Agent for Organ Transplantation. *Annals of Internal Medicine* 101:667, 1984.
27. Mizel, S.B.: Interleukin-1 and T-cell Activation. *Immunol Rev* 129:1865, 1982.
28. Wood, A.J., Maurer, G., Neiderberger, W., and Beveridge, T.: Cyclosporine: Pharmacokinetics, Metabolism and Drug Interactions. *Transplantation Proceedings* 15:2409, 1983.
29. Lemaire, M., Lillemant, J.P.: Role of Lipoproteins and erythrocytes in the in vitro binding and distributions of Cyclosporine A in the blood. *J. Pharmacol.* 34:715, 1982.
30. Miaz, W., Zink, R.A., Graf, A., et al.: Distribution and transfer of Cyclosporine among the various Human Lipoprotein classes. *Transplantation Proceedings* 15:2426, 1983.
31. Kahan, B.D., Reid, M., Newburger, J.: Pharmacokinetics of Cyclosporine in Human Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 15:446, 1983.
32. Beciewicz, A.M. and Baciewicz, F.A.: Cyclosporine Pharmacokinetics Drug Interactions. *American Journal of Surgery* 157:264, 1989.
33. Keown, P.A., Stiller, C.P., Ulan, R.A., et al.: Immunological and Pharmacological Monitoring in the Clinical Use of Cyclosporine A. *Lancet* 1:686, 1981.
34. Kahan, B.D., VanBuren, C.T., Lin, S.N., et al.: Immunopharmacological Monitoring of Cyclosporine A treated Recipients of Cadaveric Kidney Allografts. *Transplantation Proceedings* 34:36, 1982.
35. Slapak, M., Geoghegan, T., Digard, D., Ahmed, K., Sharman, V.L., and Crockett, R.: The Use of Low-Dose Cyclosporine in combination With Azathioprine and Steroids in Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* XVII(1):1222, 1985.
36. Squifflet, J.R., Sutherland, D.E.R., Field J., et al.: *Transplantation Proceedings* 15:520, suppl. 1, 1983.
37. Showstack, J., et al.: The Effect of Cyclosporine on the Use of Hospital Resources for Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine* 321(16):1086, 1989.
38. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 309:809, 1983.

39. European Multicentre Trial Group. Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: one year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 2:986,1983.
40. Hakala, T.R., Starzl, T.E., Roshental, J.T., Shaw, B., Iwatsuki, S.: Cadaveric renal transplantation with cyclosporine A and steroids. *Transplantation Proceedings* 15:465,1983.
41. Merion, R.M., White, D.J.G., Thiru, S., Evans, D.B., Clane, R.Y.: Cyclosporine: five years experience in cadaveric renal transplantation. *New England Journal Of Medicine* 310:148,1984.
42. Najarian, J.S., Ferguson, R.M., Sutherland, D.E.R., Rynsiewicz, J.J., Simmons, R.L.: A prospective trial of the efficacy of cyclosporine in renal transplantation at the University of Minnesota. *Transplantation Proceedings* 15:438,1983.
43. Terasaky P.L., Mickey, M.R., Cecka, M., et al.: Overview In: Terasaky P.L., ed. *Clinical transplants 1987*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1987,467-90.
44. Salaman, J.: Cyclosporine Mono-Drug Therapy. *Transplantation Proceedings* XX(3), suppl 3, 117,1988.
45. European Multicentre Trial Group.: Cyclosporine Renal Transplantation. *Lancet* 2:57,1982.
46. European Multicentre Trial Group.: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *Lancet* 2:549,1985.
47. Land, W., for the European Multicentre Trial Group.: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Five-year follow-up results of the European Multicentre Trial. *Transplantation Proceedings* XX(3),suppl 3, 73,1988.
48. Sheil, A.G.R.: The second international congress on cyclosporine. *Transplantation Proceedings* XX(3), suppl 3, 1123,1988.
49. Starzl, T.E., Weil, R., Iwatsuki, S., et al.: Surgical and Gynecologic Obstetric 151:117,1980.
50. The Canadian Multicentre Transplant Study Group.: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 314(19):1219,1986.
51. Ford, H.R., Fryd, D.S., Canafax, D.M., Ascher, N.L., Dunn, D., Sutherland, D.E.R., Najarian, J.S., and Simmons, R.L.: Adjunctive azathioprine and antilymphocytserum immunosuppression with cyclosporine. *Transplantation Proceedings* XX(3),suppl 3, 8, 1988.
52. Najarian, J.S., Strand, M., Fryd, D.C., et al.: Comparison of cyclosporine versus azathioprine, antilymphocyte globulin in renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 15:2403,1983.
53. Henry, M.L., Sommer, B.G., and Ferguson, R.M.: Cadaveric renal transplant. The impact of cyclosporine compared with azathioprine. *Transplantation Proceedings* XVII(1):1244,1985.
54. First, M.R., Alexander, J.W., Wadhwa, N., et al.: *Transplantation Proceedings* 18:132,1986.
55. Persson, H., Andersson, C., Lundgren, C., et al.: *Transplantation Proceedings* 19:3586,1987.
56. Kokado, Y., Ishibashi, M., Jaing, H., Takahara, S., and Sonoda, T.: A new triple-drug inductiontherapy with low dose cyclosporine, mizoribine and prednisolone in renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 21(1):1576,1989.
57. Illner, W.D, Land, W., Hanbersetzer, R., Hillebrand, G., Schileibner, St., Castro, L.A., Laible, V., and Schnabl, G.: Cyclosporine in combination with azathioprine and steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation Proceedings* XVII(1),1181,1985.

58. Fries, D., Kechrid, C., Charpentier, B., Hammouche, M., and Moulin, B.: A prospective study of a triple association: cyclosporine, corticosteroids, and azathioprine in immunologically high-risk renal transplantation. *Transplantation Proceedings XVII(1):suppl 3,297,1988.*
59. Matas, A.J., et al.: *Transplantation Proceedings 18:suppl.1, 141, 1986.*
60. Kahan, B.D.: Renal Transplantation. *Transplantation proceedings XX(3):suppl 3,297,1988.*
61. Hiesse, C., et al.: Triple-drug regimen (TDR) of AZA + CsA + P: New definition of factor influencing kidney graft survival at a single center. *Transplantation Proceedings 21(1),1646,1989.*
62. Landsberger, D., Rae, A., Chiu, A., Werb, R., Taylor, P., Chan-Yan, C., and Manson, A.D.: The effect of triple therapy on cyclosporine nephrotoxicity and hypertension in renal transplantation. *Transplantation Proceedings 21(2):3323,1989.*
63. Chapman, J.R., Allen, R.D., Ekberg, H., Lawrence, S., and Stewart, J.H.: Elective cyclosporine conversion from triple therapy. *Transplantation Proceedings 21(1),1637,1989.*
64. Spieldberger, M., Aigner, F., Schmid, T., Bösmüller, C., Königsrainer, A., and Margreiter, R.: Long-term results of cadaveric renal; transplantation after conversion cyclosporine to azathioprine: a controlled randomized trial. *Transplantation proceedings XX(3),suppl 3, 169,1988.*
65. Maddux, M.S., Veremis, S.A., Bauma, W.D., Pollak, R., and Mozes, M.F.: Conversion from cyclosporine to azathioprine after renal transplantation: long-term effects on renal function, rejection, and allograft survival. *Transplantation Proceedings XX(3),suppl 3,152,1988.*
66. Hoitsma, A.J., triggeler, R.G.W., Wetzels, J.F.M., Berden, J.H.M., and Koene, R.A.P.: Cyclosporine treatment with conversion after three months is a safe treatment protocol in renal allograft recipients. *Transplantation Proceedings XX(3):suppl 3,161,1988.*
67. Abbud-Filho, M., Ramalho, H.J., Barberato, J.B., Corrente, J.E., Salgueiro, M.C., Mazzetto, M.R., and Bezas, A.G.: A prospective study of conversion from cyclosporine to azathioprine: comparison of clinical and Morphologic Findings. *Transplantation Proceedings XX(3),suppl 3, 164,1988.*
68. Friedman, L., Furberg, C., DeMets, D.: *Fundamentals of clinical trials.* PSG publishing, second edition. Littleton, Massachusetts. pp 192-211, 1985.
69. Vazquez, L.C.: *El método científico en la investigación en ciencias de la salud.* Francisco Mendez Oteo editor, primera edición. México, D.F., 1987.
- 69a Kahan, B.D.: Cyclosporine. *New England Journal of Medicine 321(25):1725-1738, 1989.*
70. Humes, H.D., Coffman, T., Halderman, H., Mihatsch, M., Henry, M. and Porter G.A.: Cyclosporine nephrotoxicity: a workshop to discuss mechanisms, diagnosis, and treatment. *Transplantation Proceedings XX(3),suppl 3,833,1988.*
71. Grace, A.A., Barradas, M.A., Mikhailidis, D.P., et al.: Cyclosporine A enhances platelet aggregation. *Kidney International 32,889,1987.*
72. Carlesen, E., Prydz H.: Enhancement of procoagulant activity in stimulated mononuclear blood cells and monocytes by cyclosporine. *Transplantation 43:543,1987.*
73. Voss, B.L., Hamilton, K.K., Samara, E.N., McKee, P.A.: Cyclosporine suppression of endothelial prostacyclin generation: a possible mechanism for nephrotoxicity. *Transplantation 45:793,1988.*

* * * * *