

11227
53
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE POSGRADO
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
Y
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
IMSS.

INMUNOSUPRESION Y TRANSFUSIONES SANGUINEAS
EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS QUE PARA OBTENER EL
GRADO ACADEMICO DE ESPE-
CIALIZACION EN MEDICINA
INTERNA PRESENTA:
JULIAN MALCOLM MAC GREGOR GOOCH.

México D.F. 1992.



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.

ANTECEDENTES..

A pesar de los progresos realizados en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos que intervienen en el fenómeno de rechazo. No es posible aun inducir la tolerancia inmunológica en el trasplante de órganos; con el uso de medicamentos inmunosupresores alrededor del 10% de los trasplantes renales fallan por rechazo antes de un año. Este porcentaje es mayor en pacientes con riesgo inmunológica elevado. Por otra parte los parámetros clínicos y de laboratorio actuales no permiten establecer un nivel de inmunosupresión farmacológica tan preciso, que al mismo tiempo evite el rechazo sin aumentar desproporcionadamente la susceptibilidad a infecciones.

La inmunosupresión es entonces, uno de los factores -- críticos para el éxito del trasplante de órgano. Su evolución ha sido en gran medida empírica, desde los primeros agentes utilizados que ejercen una actividad indiscriminada sobre todas las células de crecimiento rápido (radiaciones y azatioprina), hasta los mas recientes que tienen efecto específico sobre poblaciones de linfocitos T (ciclosporina, FK 506, globulina antilinfocítica y anticuerpos monoclonales). El inmunosupresor ideal se ha definido como aquel capaz de inhibir la respuesta inmunológica específica en contra del injerto sin alterar la respuesta contra gérmenes invasores, ni producir efectos tóxicos. (1 y 2).

Bajo ciertas circunstancias, la inmunosupresión farmacológica se combina con transfusiones sanguíneas (de alogénico específico o de un donador al azar) o con radiación linfóidea.

En este estudio se analizan los resultados de las diferentes estrategias de inmunosupresión utilizadas en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional -- Siglo XXI del IMSS.

OBJETIVO.

En pacientes con trasplante renal de donador vivo relacionado, evaluar la eficacia de la inmunosupresión con ciclosporina A (CsA) o transfusiones sanguíneas (TS) en receptores con histocompatibilidad no idéntica con su donador, comparados con receptores con histocompatibilidad idéntica con su donador y tratamiento con prednisona y azatioprina.

MATERIAL Y METODOS.

Del mes de febrero de 1986 a junio de 1990 se realizaron 103 trasplantes renales de donador vivo relacionado en el Hospital de Especialidades del CMM. Siglo XXI del IMSS. Fueron excluidos para el análisis 9 pacientes, 3 con trombosis de arteria renal, 3 por incumplimiento de órdenes médicas, y 3 pacientes pediátricos que fueron enviados a otro hospital para su atención.

Con los 94 pacientes estudiados se formaron tres grupos:

Grupo I.- Pacientes con histocompatibilidad idéntica o tres antígenos iguales mas un "blanco" en el donador. Tratados con azatioprina y prednisolona.

Grupo II.- Pacientes haploidenticos (dos antígenos iguales) con su donador. Tratados con azatioprina, prednisona y Ciclosporina A.

Grupo III.- Pacientes haploidenticos con su donador. Tratados con transfusiones sanguíneas de donador específico, previas al trasplante, además de azatioprina y de prednisona.

Los esquemas de inmunosupresión fueron administrados de la siguiente manera;

Prednisona.- 1mg/kg de peso al día, con disminución de 5 mg cada quinto día hasta llegar a 20 mg diarios. Después de 6 meses la dosis se ajusta a 0.2 - 0.3 mg/kg de peso por día.

Azatioprina.- 2mg/kg de peso al día, manteniendo la dosis de acuerdo a cifras de leucocitos. Con cuentas menores de 5000 por mm. cúbico, reducción a la mitad y con menos de 3000 por mm. cúbico, suspensión de la dosis. Tanto la prednisona como la azatioprina se inicio su administración desde la tarde anterior al trasplante.

Ciclosporina A.- 6 mg/kg de peso al día, después del trasplante, con creatinina sérica menor de 3 mg/dL y volúmenes urinarios mayores a 100 mL/h. El ajuste posterior de la dosis se hizo clínicamente de acuerdo a la función renal y signos de toxicidad por el medicamento. Cuando se obtuvieron determinaciones de Csa con radioinmunoanálisis (RIA) en sangre total, los niveles terapéuticos adecuados se consideraron entre 150 y 250 ng/mL.

Transfusiones Sanguíneas de donador específico.- Se administraron en tres ocasiones al receptor, una cada 15 días, 200 mL de sangre total, con determinación previa de anticuerpos contra linfocitos, eritrocitos y plaquetas. Las pruebas inmunológicas para descartar infecciones incluyeron VDRL, reacciones febriles, serologías de hepatitis y VIH.

Los episodios de rechazo fueron tratados con metilprednisolona 500 mg cada día durante tres días si no habían pasado más de 6 meses de la fecha del trasplante y 1 g cada día durante tres días en el período mayor a 6 meses. Sólo 3 casos recibieron Globulina Antilinfocítica después de un segundo episodio de rechazo.

Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan y Meyer y se contrastaron las proporciones de supervivencia del paciente y del injerto con Chi cuadrada de Mantel y Haenszel. Se estimaron la razón de momios y sus intervalos de confianza 95% con el paquete estadístico Epi-info (CDC Atlanta Ga.). Se consideraron pérdidas a los pacientes que fallecieron y los que regresaron a diálisis.

RESULTADOS.

Grupo I.- Fueron 32 pacientes, 17 hombres y 15 mujeres, con edad promedio de 25.6 años \pm 6 y un rango de 17 a 41 años..

Dos pacientes con rechazo crónico regresaron a diálisis. Cinco pacientes recibieron ciclosporina cinco meses a dos años después del trasplante, por disminución de la función renal. No hubo fallecimientos. La sobrevida acumulada a 60 meses, fue de 100% de los pacientes y 96% de los injertos. (Gráfica 1).

Grupo II.- Fueron 34 pacientes, 17 hombres y 17 mujeres, con edad promedio de 25.6 años \pm 7.4 y un rango de 14 a 43 años..

Un paciente falleció por neumonía, antes de seis meses y en dos hubo pérdida del injerto por rechazo y regresaron a diálisis. La sobrevida acumulada a 60 meses para los pacientes fué de 97% en tanto que para los injertos del 89%. (Gráfica 2).

Grupo III.- Fueron 28 pacientes, 15 hombres y 13 mujeres, con edad promedio de 28 años \pm 8.9 y un rango de 18 a 44 años.

Fallecieron dos pacientes, uno por infección sistémica, en el otro caso la causa no pudo ser establecida.

Tres mas pasaron a diálisis por rechazo. La sobrevida acumulada a 60 meses fué del 82% para los pacientes y del 72% para los injertos.

Cuatro pacientes recibieron ciclosporina cuando se detecto declinacion de la funcion renal por rechazo. (Gráfica 3).

DISCUSION.

Existe una variedad extensa de esquemas de inmunosupresión en el trasplante de órganos. Sin embargo, centros de trasplante con esquemas diferentes informan de excelentes resultados en la sobrevida de los pacientes y de los injertos. Las diferencias principales se relacionan con tres puntos: 1.- Medicamentos inmunosupresores. 2.- Dosis y 3.- Tiempo de inicio y cambio de esquema inmunosupresor.

1.- Medicamentos: En el momento actual los inmunosupresores más utilizados son la prednisona, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulinas policlonales: globulinas antilinfocítica (GAL) y antitimocítica (GAT) y anticuerpos monoclonales.

Las combinaciones más usuales son dobles: azatioprina/prednisona, ciclosporina/prednisona, ciclosporina/azatioprina; triple: azatioprina/prednisona/ciclosporina y cuádruple: azatioprina/prednisona/ciclosporina/GAL o anticuerpos monoclonales.

2.- Dosis: Las dosis más frecuentemente empleadas con azatioprina son de 2 a 3 mg/kg de peso al día, con prednisona son de 30 a 100 mg por día al momento del trasplante con disminución gradual a 10 a 20 mg por día; con ciclosporina las dosis son más variables, de 4 a 15 mg/kg de peso al día.

3.- Inicio y cambio de esquema inmunosupresor: Se acepta que es mejor iniciar el tratamiento antes del reto antigénico del injerto. Sin embargo en algunos grupos como el nuestro, se prefiere iniciar la ciclosporina cuando -

es seguro que el injerto tiene una función adecuada, con objeto de disminuir sus efectos nefrotóxicos. Hay diferencias en cuanto a la suspensión de un medicamento por cambio de esquema después de cierto tiempo posterior al trasplante. Cuando se inicia con triple esquema (azatioprina/prednisona/ciclosporina) puede suspenderse premeditadamente cualquiera de los tres.

Para la selección del tratamiento inmunosupresor uno de los puntos básicos que debe tomarse en cuenta es la histocompatibilidad entre el donador y el receptor.

Aunque hoy existe controversia sobre la utilidad de la determinación de antígenos HLA A y B en el trasplante de cadáver, en el trasplante renal de donador vivo relacionado se ha demostrado una correlación entre el número de haplotipos compartidos y la sobrevida del injerto. Los resultados globales con prednisona y azatioprina antes de la aparición de la ciclosporina, eran de 90 a 95% de sobrevida a un año en caso de histocompatibilidad idéntica (dos haplotipos), 70 a 80% en caso de haploidentidad (un haplotipo) y 60 a 70% con diferencia total (cero haplotipos).

En los últimos años se han utilizado dos estrategias terapéuticas con objeto de mejorar la sobrevida del injerto de donador vivo con histocompatibilidad no idéntica: uso de ciclosporina o de transfusiones sanguíneas (3 y 4).

En este estudio, con objeto de valorar adecuadamente la eficacia de los diferentes esquemas de inmunosupresión que utilizamos, del total de pacientes se excluyeron

tres por haber recibido un tratamiento diferente en otro hospital, y seis más donde la pérdida de los injertos - no fueron atribuibles a una falla de los medicamentos.

De los pacientes analizados, los mejores resultados se obtuvieron en el grupo I, con histocompatibilidad idéntica y tratamiento con prednisona y azatioprina, sin embargo debe tomarse en cuenta que cinco pacientes recibieron ciclosporina por deterioro de la función renal. De estos, uno finalmente perdió el injerto por rechazo y se encuentra en diálisis peritoneal continua ambulatoria. Aunque no podemos establecer la influencia que ha ejercido la ciclosporina en los otros cuatro pacientes por no existir un grupo comparativo, se acepta que un 10% de pacientes con histocompatibilidad idéntica pueden rechazar el injerto en forma definitiva. Una estrategia adecuada para rescatar a algunos de estos pacientes es el empleo de ciclosporina cuando la función renal comienza a declinar. Con este enfoque el mayor porcentaje de pacientes con -- histocompatibilidad idéntica pueden ser controlados con azatioprina y prednisona unicamente, utilizando ciclosporina cuando la evolución de la función del injerto no -- sea satisfactoria.

La azatioprina y prednisona dominaron la escena de la inmunosupresión en trasplante de órganos desde inicios - de la década de los 60's. La azatioprina es un compuesto análogo de purina que inhibe la biosíntesis del anillo - de purina y en consecuencia la síntesis de DNA y RNA, su acción sobre la secuencia de eventos de la respuesta inmunológica se sitúa en la fase de proliferación de las

células T; un nivel distal en comparación con otros medicamentos. Es útil para inhibir las respuestas inmuno-lógicas primarias pero tiene poco efecto sobre las res-
puestas de tipo secundario y no es capaz de revertir el rechazo agudo del injerto. Por su parte los esteroides -
actúan en la cascada de activación de los linfocitos T en su fase más proximal. Penetran la membrana celular y se fijan a receptores plasmáticos específicos formando un complejo que se introduce en el núcleo, ahí bloquean los genes de interleucina 1 (IL-1), de manera que no se produce el mRNA que codifica la producción de IL-1. Indirectamente se bloquea la producción de IL-2 al bloquearse -
la estimulación de los linfocitos T cooperadores/inductores (5 y 6).

Las principales desventajas del tratamiento convencional se relacionan con las fallas en pacientes con histocompatibilidad no idéntica y los efectos colaterales que en ocasiones obligan a discontinuar el tratamiento. Con el uso de dosis bajas, los efectos indeseables se reducen drásticamente.

En los pacientes del grupo II con histocompatibilidad haploidéntica y tratamiento con ciclosporina, la sobrevida de los pacientes e injertos (97% y 89% respectivamente) no fueron significativamente diferentes a los del - grupo I.

El efecto más sobresaliente de la ciclosporina en el - trasplante renal, es el aumento de la sobrevida en los - injertos de donador cadáver, de 10 a 15% sobre lo obtenido con prednisona/azatioprina. Igualmente, las sobrevidas

han mejorado en pacientes con mala histocompatibilidad, como el grupo referido aquí, y en aquellos con riesgo inmunológico elevado.

La ciclosporina es un oligopéptido cíclico, hidrofóbico, neutro, producto del hongo *trichoderma reesei*. Consta de 11 aminoácidos. Además de la Ciclosporina, el hongo produce otros 24 compuestos con una estructura semejante denominados con las letras de la A a la Z del alfabeto inglés. Las ciclosporinas tienen efectos diversos: supresión de la inmunidad humoral y celular, inhibición de las reacciones inflamatorias crónicas, acciones antifúngica y antiparasitaria.

Desde el punto de vista inmunológico actúa sobre la subpoblación de linfocitos T cooperadores inhibiendo la producción de IL-2. Las funciones efectoras de las células T citotóxicas, previamente activadas, no son modificadas. La ciclosporina A inhibe eficazmente la respuesta inmune específica con mínimos efectos sobre los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Como se mencionó -- previamente inhibe la producción de linfocinas por parte del linfocito T cooperador, evitando con ello la señal indispensable para la maduración de las células T y B. La producción de IL-2 es bloqueada al impedir la formación de mRNA de IL-2 en el núcleo de los linfocitos (7 y 8).

El problema mayor con su empleo es la nefrotoxicidad, más evidente con dosis mayores de 10 mg/kg/día y su administración a largo plazo. Otros efectos colaterales como hirsutismo, hiperplasia gingival y temblor distal di-

ficilmente impiden la continuación del tratamiento. La presencia de convulsiones generalizadas es más bien rara (9).

El grupo de pacientes con transfusiones sanguíneas muestran los menores porcentajes de sobrevida, tanto para el paciente (82%) como para los injertos (72%). El número de pacientes no permitió establecer una diferencia estadísticamente significativa con los otros dos grupos. Sin embargo al comparar los resultados del grupo I con los del grupo III encontramos que los pacientes de este último grupo tienen 3.5 veces más probabilidades de perder el injerto o de fallecer en el mismo período de observación (gráficas 4 y 5). Las mismas consideraciones en relación a los pacientes del grupo I que recibieron ciclosporina son válidas para los 4 pacientes del grupo III que recibieron ese tratamiento adicional.

Las transfusiones sanguíneas de donador específico (TDE) en receptores de trasplante renal de donador vivo se han empleado desde 1980, introducidas por Salvatierra y Cols. con objeto de inducir una mayor tolerancia inmunológica al injerto. Tuvieron una aplicación generalizada hasta la introducción de la ciclosporina; su mecanismo de acción no ha sido esclarecido (10). Con TDE se ha informado que la sobrevida de injertos y pacientes es semejante a lo observado con ciclosporina. Su empleo ha disminuido gradualmente debido a que se asocia con la aparición de anticuerpos linfocitotóxicos (sensibilización), en mayor porcentaje contra antígenos de Clase I del sistema HLA, con una frecuencia entre 5 a 30%. Estos pacientes no --

pueden recibir un injerto de sus donadores y habitualmente deben esperar mucho tiempo (años) hasta encontrar un injerto apropiado. Por otra parte existe el riesgo de las enfermedades transmitidas por la transfusión sanguínea, especialmente SIDA y Hepatitis viral. En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional las transfusiones se usan cada vez menos, se indican en pacientes con histocompatibilidad haploidéntica administrando al mismo tiempo azatioprina, con el fin de disminuir las posibilidades de sensibilización; con el mismo objetivo, se evitan en pacientes de con alto riesgo inmunológico (11).

En conclusión, en este estudio la mayor sobrevida de los pacientes e injertos, se obtuvo en el grupo de pacientes con histocompatibilidad idéntica (dos haplotipos) tratados con prednisona y azatioprina. Las transfusiones sanguíneas con prednisona y azatioprina o el uso de tratamiento triple con ciclosporina/prednisona/azatioprina en pacientes con histocompatibilidad haploidéntica (un solo haplotipo) mejoran la sobrevida del paciente y del injerto. No se encontró diferencia significativa en la sobrevida a largo plazo entre los grupos de transfusiones y ciclosporina A.

BIBLIOGRAFIA.

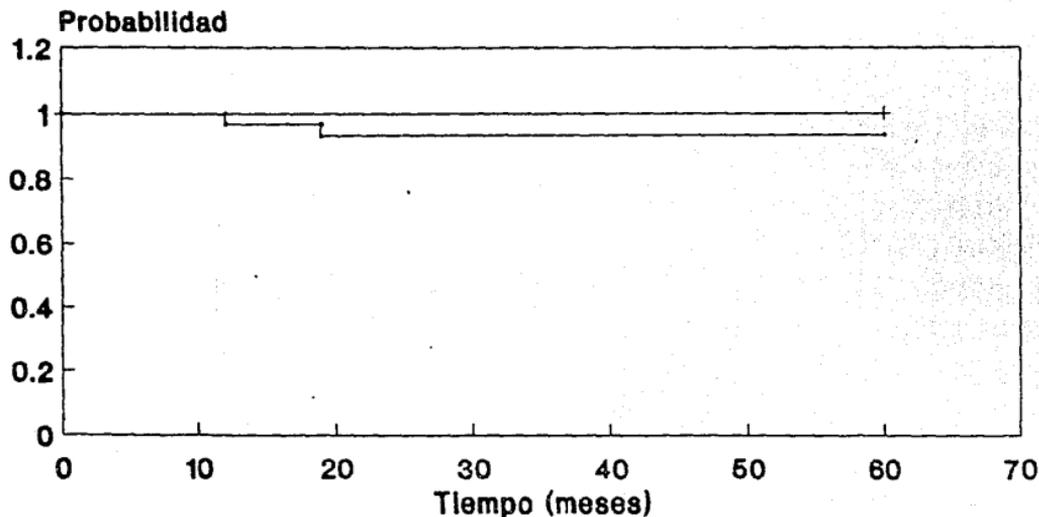
1. Storm, TB. Immunosuppression in Tissue and Organ Transplantation. In: Organ Transplantation: Current Clinical -- and Immunological concepts. Edited by L. Brentr and RA -- Sells. Baillere Tindall, London 1939 pp 39-56.
2. Dallman, MJ., Morris, PJ. The Immunology of Rejection. In: Kidney Transplantation: Principles and Practice. Third Edition. Edited by PJ. Morris, WB. Saunders Company, Philadelphia PA, 1988 pp 15-36.
3. Opelz, G. For The Collaborative Transplant Study: Comparison of Immunosupresive Protocols in Renal Transplantation: A Multicenter View. Transplant Proc 1988;20:(Suppl 8): 31-36.
4. Borel, JF. Immunosuppression: Building on Sandimmune -- (Cyclosporine). Transplant Proc 1988;20:(Suppl 1)149-153.
5. Calabresi, P., Parks RE. Agentes Citostáticos y Drogas usadas para la inmunosupresión. En: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Septima Edición. Editada por AG. Gilman, LS. Goodman, TW. Rall, F. Murad. Editorial Médica Panamericana, México D.F., 1986 pp 1187-1240.
6. Dupont, E., Wybran, J., Toussant, C. Glucocorticoids and Organ Transplantation. Transplantation (1984);37:331-335.
7. Kerman, RH. Effects of Cyclosporine IMMunosuppression in Humans. Transplant Proc 1988;20:(Suppl 2):143-152.
8. Borel, JF. The Cyclorporins. Transplan Proc 1989;21: 810-815.
9. Kahan, RD. Clinical Problems in Cyclosporine Dosing

with Reference to Clinical Pharmacology: Case Histories and Discussion. Transplant Proc 1989;21:(Suppl 1); 16-40.

10. Salvatierra, O. Current Strategy for Donor Specific -- Blood Transfusions Including a Pre and Post Transplant Role for Azathioprine. Transplant Proc 1988;20:(Suppl 8): 37-41.

11. Anderson, CB., Jendrisak, MD., Flye, MW., et al. Renal Allograft Recipient Immunomodulation by concomitant Immunosuppression and Donor Specific Transfusions. Transplant Proc 1980; 20: 1074-1078.

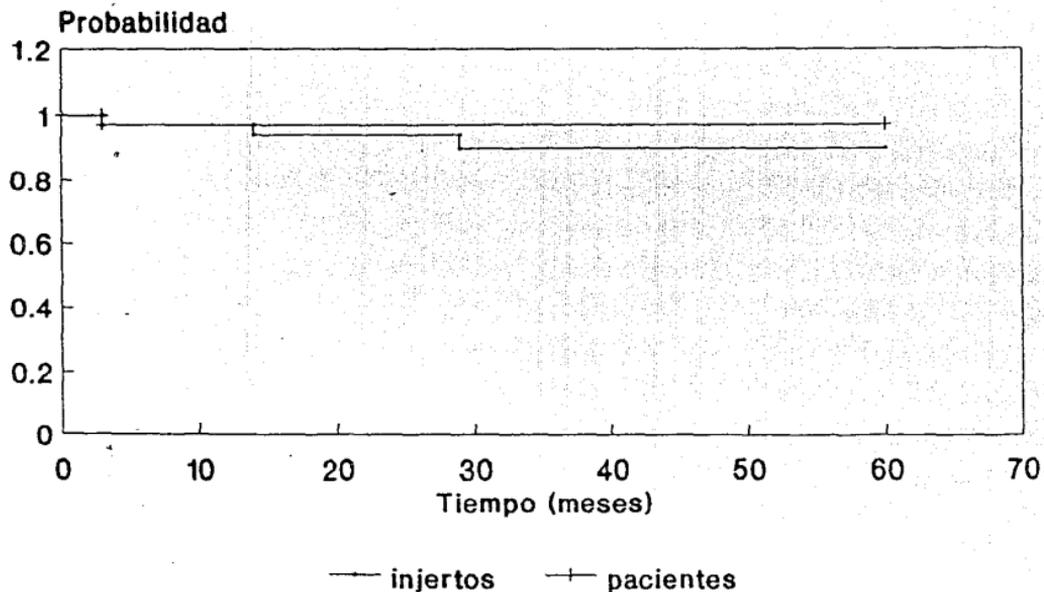
GRAFICA 1. SOBREVIDA DEL INJERTO Y DE LOS PACIENTES CON INMUNOSUPRESION CON AZATIOPRINA.



— injertos + pacientes

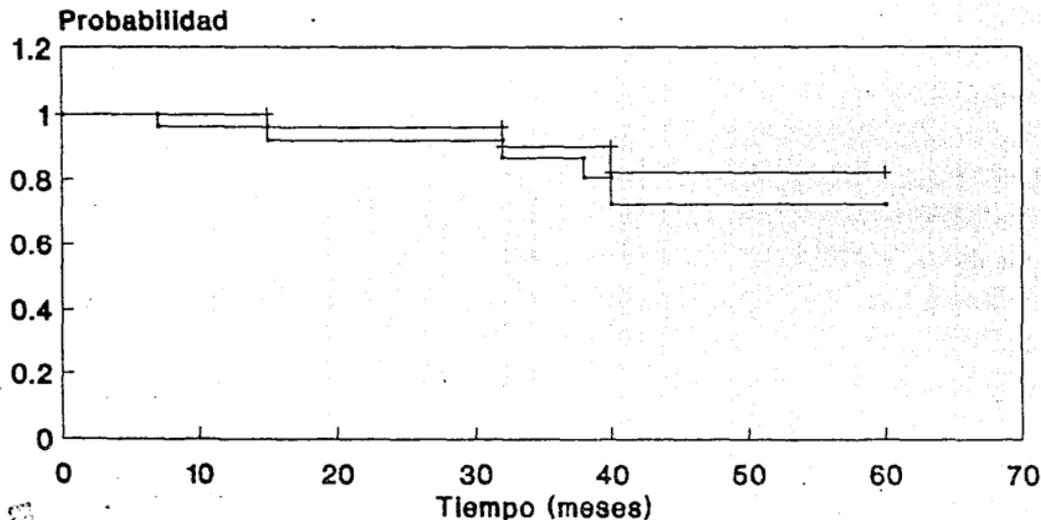
Se muestra la supervivencia (Kaplan y Meyer) de los enfermos tratados con azatioprina Fuente : HE CMN 1991

GRAFICA 2. SOBREVIDA DEL INJERTO Y DE LOS PACIENTES CON INMUNOSUPRESION CON CICLOSPORINA A.



Se muestra la supervivencia (Kaplan y Meyer) de los enfermos tratados con Ciclosporina Fuente HE CMN 1991

GRAFICA 3. SOBREVIDA DEL INJERTO Y DE LOS PACIENTES CON INMUNOSUPRESION CON TRANSFUSIONES.

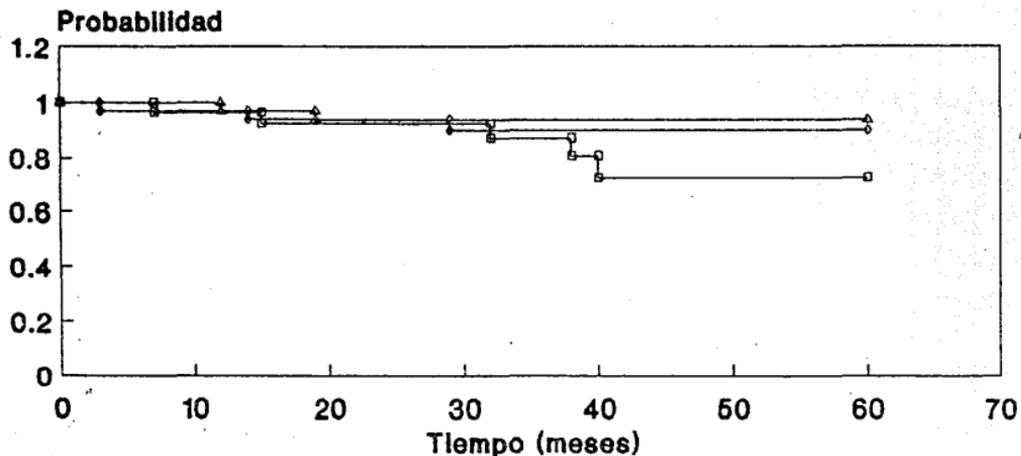


— injertos + pacientes

Se muestra la supervivencia (Kaplan y Meyer) de los enfermos tratados con transfusiones Fuente: HE CMN 1991

ESTA
TESIS
DE
PATOLOGIA
DEBE
SALIR
DE
LA
BIBLIOTECA

GRAFICA 4. SOBREVIDA DEL INJERTO CON AZATIOPRINA, CICLOSPORINA A Y TRANSFUSIONES.

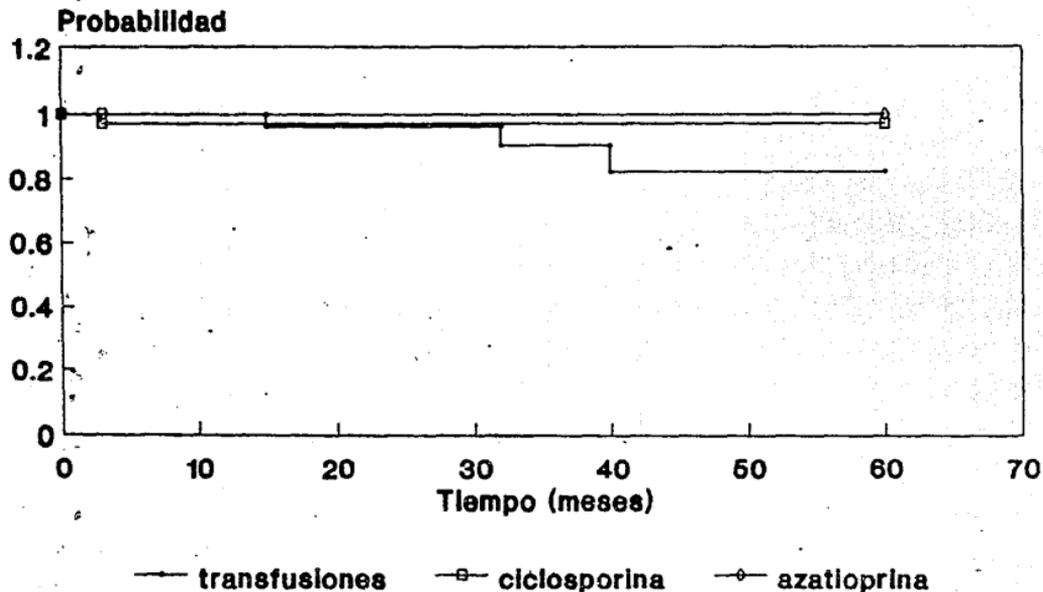


RR=3.5,X2MH=1.9,p=ns

—□— transfusiones —◇— ciclosporina —△— azatioprina

Se muestra la sobrevivida (Kaplan y Meyer) de los injertos con los diferentes tratamientos. Fuente:HE CMN 1991

GRAFICA 5. SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON AZATIOPRINA, CICLOSPORINA A Y TRANSFUSIONES.



Se muestra la supervivencia (Kaplan y Meyer) de los pacientes con los diferentes tratamientos. Fuente: HE CMN 1991