



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11230

21
201

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

ANALISIS COMPARATIVO DE RETIRO VERSUS
EMPLEO CONTINUO DE CICLOSPORINA A EN
RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL QUE
COMPARTEN UN HAPLOTIPO CON SU DONADOR.

T E S I S
P R E S E N T A D A P O R :
DR. ALFREDO CHEW WONG
P A R A O B T E N E R L A
S U B E S P E C I A L I D A D D E N E F R O L O G I A

TUTOR DE TESIS: DR. JOSE RICARDO CORREA ROTTER

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1999



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2709161



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

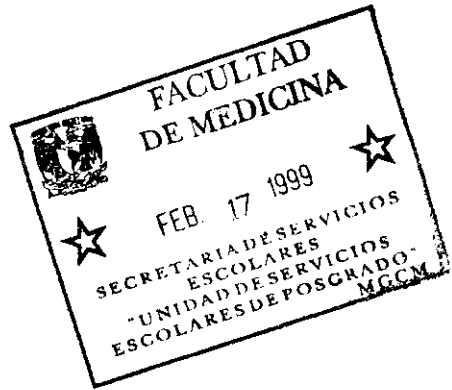
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

PAGINACION

DISCONTINUA.



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

INSTITUTO NACIONAL DE LA MUJER
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
MEXICO, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE RETIRO VERSUS EMPLEO CONTINUO DE
CICLOSPORINA A EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL QUE
COMPARTEN UN HAPLOTIPO CON SU DONADOR.**

TESIS PRESENTADA POR: Dr. Alfredo Chew Wong

PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

TUTOR DE TESIS: Dr. José Ricardo Correa Rotter

COTUTORES DE TESIS: Dra. Josefina Alberú Gómez

Dra. Marcela Abasta Jiménez

Dedicatorias.

Alma, mi esposa que con su amor y paciencia ha sido un gran apoyo para poder realizar uno de los objetivos mas importantes de mi vida. Inclusive, sacrificando los suyos para que yo pudiera alcanzar los míos. Gracias Alma.

Mis hijos, Fredy y José Andrés los motivos mas importantes para continuar superándome en vida personal y profesional.

A mi padre (q.e.p.d.) y madre por brindarme su amor y ejemplo para ser un hombre de bien.

A mis seres queridos que lamentablemente han partido a mejor vida antes que yo (Jorge, abuelita Lupe y tío José Luis), quienes han sido personas que me dejaron enseñanzas valiosas.

A mis hermanos y tías por su cariño y ayuda durante toda mi vida.

Al Dr. Ricardo Correa-Rotter por su valiosa guía para obtener uno mis grandes anhelos, la especialidad en Nefrología.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I.- Introducción.....	2
II.- Justificación.....	7
III.- Objetivos.....	8
IV.- Hipótesis.....	8
V.- Pacientes y Métodos.....	9
VI.- Análisis estadístico.....	12
VII.- Resultados.....	13
VIII.- Discusión.....	17
IX.- Conclusiones.....	20
X.- Referencias bibliográficas.....	21

INTRODUCCIÓN.

La ciclosporina A (CsA) es un potente inmunosupresor aislado por Borel en 1976 a partir de un hongo denominado *tolypocladium inflatum*, el mismo autor describió su acción inmunosupresora en experimentos tanto *in vitro* como *in vivo* ⁽¹⁻³⁾. La CsA pertenece a una familia de péptidos cíclicos producidos por el hongo *tolypocladium inflatum* y está constituida por 11 residuos de aminoácidos. La CsA es una molécula muy hidrofóbica con un aminoácido de 9 carbonos ubicado en la posición 1 y una llamativa ausencia de otros grupos funcionales. Todos los nitrógenos de los grupos amido están unidos a hidrógeno o están metilados y la actividad biológica es muy sensible a alteraciones en la configuración estereoquímica y a modificaciones de los residuos en las posiciones 1, 2, 3, 10 y 11. La CsA contiene un solo residuo D-aminoácido en la posición 8 y el residuo metil-amido entre los residuos 9 y 10 esta en la configuración *cis*, en tanto que todos los demás residuos metil-amido están en la forma *trans* (figura 1). Desde hace 25 años aproximadamente la CsA ha ocupado, sin lugar a dudas, un papel preponderante en el esquema inmunosupresor de los receptores de trasplante renal.

Mecanismo de acción de CsA: El efecto inmunosupresor de CsA depende de la formación de un complejo con la ciclofilina (receptor proteico citoplasmático). Este complejo se une con la calcineurina, la cual en condiciones normales actúa como una fosfatasa que defosforila ciertas proteínas nucleares reguladoras (ejemplo: factor nuclear de linfocitos T activados) y esto facilita su paso a través de la membrana nuclear. La inhibición de la calcineurina disminuye la expresión de varios genes importantes que promueven la activación de linfocitos T, incluyendo aquellos involucrados en la producción de

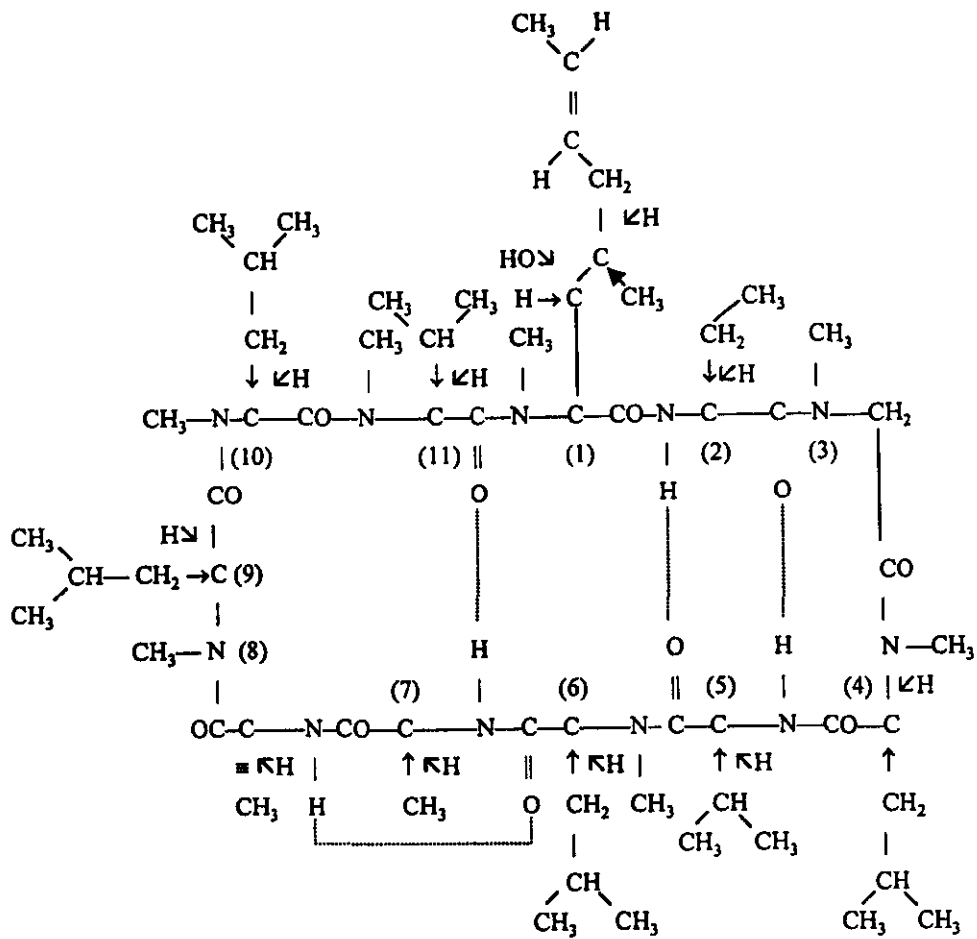


Figura 1. Estructura química de la CsA.

interleucina 2 y su receptor, siendo a este nivel su principal efecto inmunosupresor. Además, también bloquea la producción de interleucina 3, interleucina 4, factor de necrosis tumoral α y los proto-oncogenes H-ras y c-myc^(1, 4-5). Otro mecanismo de acción de la CsA es el aumento significativo de la expresión del factor de crecimiento de transformación β ⁽⁶⁾, el cual también inhibe la generación de interleucina 2 y de linfocitos T citotóxicos (figura 2).

Biodisponibilidad y Farmacocinética de CsA: La concentración plasmática máxima de CsA usualmente ocurre de 1.3 a 4 horas después de la administración oral ⁽⁷⁾. Independientemente de la vía de administración de la CsA (oral o intravenosa), su distribución corporal es amplia, como es sugerido por la relación con un aparente volumen extenso de distribución (13 litros/kg). En sangre la CsA se distribuye de la siguiente forma: en un 50% a 60% se acumula en los eritrocitos, en un 10% a 20% se acumula en los leucocitos y el resto de la droga en la circulación sanguínea se une a lipoproteínas plasmáticas.

La CsA tiene una vida media de aproximadamente de 6 horas. Este medicamento es extensamente metabolizado por el hígado en mas de 30 metabolitos, aunque hay una variación considerable de su metabolismo ⁽⁸⁻⁹⁾. La CsA y sus metabolitos son excretados principalmente a través de la bilis hacia las heces, aproximadamente el 6% de la droga es excretada por orina. En presencia de disfunción hepática, un ajuste en la dosis de la CsA puede ser necesario.

Interacciones con otros medicamentos: La CsA interacciona con una variedad de medicamentos comúnmente empleados. Los mecanismos responsables para muchas de estas interacciones son inciertos. La depuración de la CsA es acelerada con la

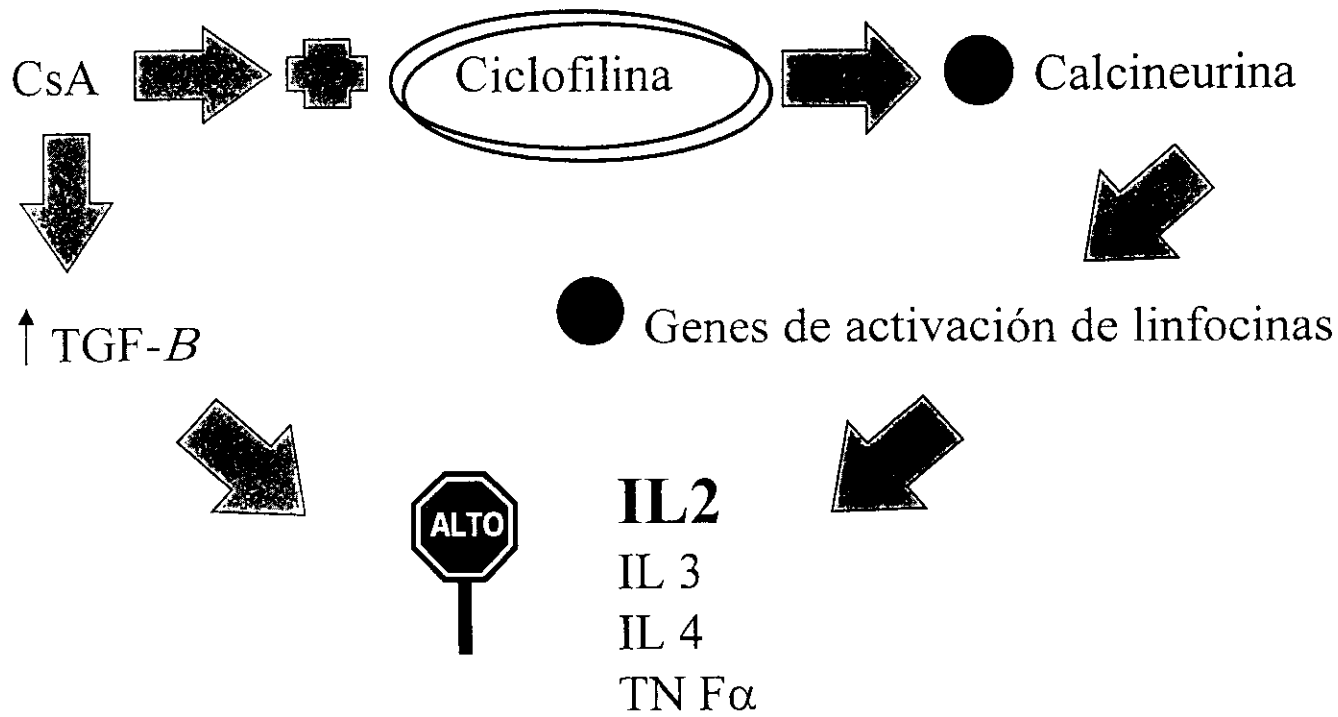


Figura 2. Mecanismo de acción.

coadministración de fenobarbital, difenilhidantoína, trimetropin con sulfametoxazol y rifampicina, como resultado de la inducción del sistema hepático P450. Esta interacción con los fármacos antes mencionados produce una disminución en de los niveles séricos de CsA, pudiendo resultar en episodios de rechazo agudo del órgano trasplantado.

La depuración de CsA se disminuye con la coadministración de amfotericina B, eritromicina, ketoconazol, diltiazem o verapamil. La interacción con estos medicamentos produce un aumento en los niveles séricos de CsA, lo cual incrementa el riesgo de toxicidad de CsA.

El principal efecto adverso de la CsA es la nefrotoxicidad, la cual puede ocurrir en un 75% de los pacientes que la reciben. La nefrotoxicidad es uno de los principales factores responsables para la suspensión o modificación del tratamiento con CsA. Otros efectos tóxicos son: hipertensión arterial, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, hirsutismo, hiperplasia gingival y toxicidad gastrointestinal (náusea, vómito, diarrea, anorexia y dolor abdominal).

El efecto mas relevante de la utilización de la CsA en trasplante renal ha sido la disminución en la frecuencia de episodios de rechazo agudo durante el primer año post-trasplante renal, razón por lo cual la sobrevida del injerto a un año ha aumentado a mas del 90% ⁽¹⁰⁾; por ende también se ha observado un incremento en la sobrevida del injertos a largo plazo. Sin embargo, la tasa anual de pérdida de injerto renales después del primer año post-trasplante renal no ha cambiado significativamente ⁽¹¹⁾.

De un análisis crítico de la literatura, han surgido preguntas acerca del empleo continuo versus el uso temporal de CsA durante los primeros meses post-trasplante renal ⁽¹²⁾, principalmente en aquellos pacientes que tienen "ventajas inmunológicas", como son los receptores de trasplante renal de donador vivo relacionado ⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Los principales argumentos en contra del uso continuo de CsA son su potencial efecto nefrotóxico a largo plazo y su elevado costo económico ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Por otra parte, el riesgo del empleo temporal de CsA es el desarrollo de episodios de rechazo agudo después de la suspensión de este inmunosupresor ⁽¹⁹⁾. Estudios clínicos defendiendo ambos puntos de vista han sido publicados ^(12, 20-21). Los siguientes dos estudios que citamos son probablemente los más representativos de cada corriente.

A favor del empleo continuo de CsA, Opelz y cols. analizaron retrospectivamente la probabilidad de sobrevida del injerto en 12 000 receptores de trasplante renal de donador cadavérico, de acuerdo al esquema inmunosupresor después del primer año post-trasplante renal y observaron una mayor probabilidad de sobrevida del injerto en aquellos receptores de trasplante renal que recibieron en forma continua la CsA como monoterapia o como parte de su esquema inmunosupresor ⁽²⁰⁾. En oposición a lo anterior, Kasiske y cols. realizaron un meta-análisis para determinar si era factible el retiro de CsA después del trasplante renal. Ellos compararon resultados de estudios en pacientes a quienes se les suspendió CsA con pacientes que recibieron continuamente dicho fármaco, también analizaron comparativamente a los pacientes que se les retiró CsA con aquellos que nunca la habían recibido. Encontraron una mayor frecuencia de episodios de rechazo agudo en los ~~pacientes que se les suspendió electivamente CsA~~, sin embargo este factor no afectó la sobrevida del injerto y paciente a un seguimiento promedio de 2 años ⁽¹²⁾.

Es importante recalcar que la mayoría de estos estudios han sido realizados en receptores de trasplante renal de donador cadavérico. En cuanto a pacientes receptores de trasplante renal de donador vivo relacionado, prácticamente se carece de información sobre ~~el~~ efecto de retiro de CsA.

En nuestro país, los trasplantes renales de donador vivo relacionado corresponden al 78% y de donador cadavérico al 22%. Por otra parte, al igual que en países desarrollados, políticas sobre la seguridad y costo-beneficio de la terapia de inmunosupresión a largo plazo son materia de gran interés ⁽²²⁾. En el protocolo de trasplante renal de receptores de donador vivo relacionado del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, empleamos un esquema de inmunosupresión que depende del número de haplotipos que comparte el receptor con su donador, en caso de que se compartan dos haplotipos empleamos azatioprina y prednisona, cuando es compartido un haplotipo o no se comparten haplotipos prescribimos CsA, azatioprina y prednisona. En receptores de trasplante renal de donador cadavérico también utilizamos triple esquema inmunosupresor incluyendo CsA, azatioprina y prednisona, pero con un período mas prolongado de dosis altas de esteroides en el post-trasplante inmediato (primera semana después del trasplante renal).

JUSTIFICACIÓN

En virtud de la controversia y escasa información existentes sobre el impacto del empleo continuo versus el retiro de CsA en la sobrevida del injerto renal a largo plazo en receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo con su donador, decidimos realizar el presente estudio. Además, la suspensión de CsA en un tiempo postrasplante renal prudente, disminuiría importantemente el costo de la inmunosupresión en este subgrupo de pacientes con trasplante renal, el cual representa en nuestra institución aproximadamente el 50% de la población con trasplante renal.

OBJETIVOS

1.- Evaluar el impacto a largo plazo sobre el injerto renal de la suspensión de CsA durante el primer año postrasplante renal versus la terapia continua con dicho inmunosupresor en receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo con su donador.

2.- Conocer la frecuencia de episodios de rechazo agudo en tres diferentes protocolos de suspensión de CsA (3, 6 y 12 meses post-trasplante renal), durante el primer año después de la suspensión de dicho inmunosupresor.

HIPÓTESIS

1.- La sobrevida del injerto renal a largo plazo es similar en los receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo con su donador, independientemente de que reciban tratamiento continuo con CsA o se les suspenda dicho medicamento durante el primer año postrasplante renal.

2.- La frecuencia de episodios de rechazo agudo post-retiro de CsA es menor en el grupo de pacientes a quienes se le suspendió este inmunosupresor a los 12 meses postrasplante renal en comparación con los pacientes que se les suspendió la CsA a los 3 o 6 meses postrasplante renal.

PACIENTES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Retrospectivo, comparativo, observacional y longitudinal.

POBLACIÓN: Todos los receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo con su donador, a quienes se les realizó trasplante renal en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido de enero de 1986 a diciembre de 1994.

SITIO: Departamentos de Nefrología y Metabolismo Mineral y Trasplantes del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México D.F.

DISEÑO: Revisamos los expedientes clínicos de todos los receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo, a quienes se les realizó su trasplante renal en nuestro Instituto durante el periodo de tiempo antes mencionado. Incluimos solo aquellos pacientes que se encontraban en su primer trasplante renal, con una sobrevida del injerto mayor a un mes y que su seguimiento postrasplante renal se hubiese llevado en nuestro Instituto.

Todos los pacientes en el presente estudio recibían inicialmente triple esquema inmunosupresor con CsA, azatioprina y prednisona. La administración de CsA se inició el primer día después del trasplante renal; este medicamento fue administrado por vía oral (6 mg/kg/día), posteriormente su dosis fue ajustándose para mantener niveles terapéuticos dentro de los límites normales, de acuerdo al ensayo utilizado para monitorizar la CsA (ejemplo: 150-200 ng/ml durante los primeros tres meses; 125-150 ng/ml del cuarto al sexto mes post-trasplante renal y 100-150 ng/ml después de los seis primeros meses, la medición en plasma fue realizada por FPIA, Tdx; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Azatioprina fue prescrita a una dosis de 1.5-2 mg/kg/día, dependiendo de la cuenta de leucocitos. Este

fármaco se inició un día antes del trasplante renal y fue administrado durante todo el seguimiento post-trasplante. En relación a la prednisona, la dosis inicial de dicho medicamento fue de 200 mg/día en el primer día del procedimiento con una disminución progresiva durante la primera semana post-trasplante hasta 30 mg/día; esta dosis fue mantenida durante el primer mes post-trasplante y después de este período una dosis de mantenimiento de 0.25 mg/kg/día fue indicada.

Se formaron cuatro grupos de pacientes de acuerdo al tiempo de empleo de CsA:

Grupo A: uso de CsA durante los primeros 3 meses post-trasplante.

Grupo B: uso de CsA del primero al sexto mes después del trasplante.

Grupo C: uso de CsA durante los 12 primeros meses.

Grupo D: empleo continuo de CsA.

El tiempo de empleo de CsA varió entre 3, 6, 12 meses y uso continuo, de acuerdo a los diferentes protocolos empleados en el tiempo como rutina del Instituto. Antes de suspender la CsA en los pacientes del grupo A, B y C se les realizó en forma protocolizada una biopsia del injerto, la cual debía mostrar ausencia de rechazo agudo para poder suspender la CsA. A los pacientes que pertenecían a los grupos A, B y C se les suspendió la CsA de la siguiente manera: se disminuyó 0.5 ml por día hasta retirarla completamente, al mismo tiempo se aumentó temporalmente la prednisona a 30 mg/día por un período de un mes, después se inició una reducción de 2.5 mg cada día hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 0.25 mg/kg/día. Con respecto a la dosis de azatioprina, esta no se modificó en este período, a menos que se presentará leucopenia.

Todos los episodios de rechazo agudo que se documentaron histológicamente, fueron tratados con pulsos de metilprednisolona por vía endovenosa (500-1000 mg/día. de acuerdo

a su peso corporal por 3 días consecutivos). Otras modalidades estándares de tratamiento antirechazo no fueron empleadas en estos pacientes.

Para el seguimiento se recabaron los datos obtenidos al mes, a los 3 y 6 meses, al año, 3 y 5 años post-trasplante renal. En los casos de los grupos de retiro de CsA (A, B y C) a partir de la fecha de la suspensión de la CsA, se realizó el seguimiento antes señalado.

Las variables recabadas al momento del trasplante fueron : edad, género y etiología de la insuficiencia renal crónica.

En el período del seguimiento, recabamos las siguientes variables: esquema de inmunosupresión, creatinina sérica (CrS), número de episodios de rechazo agudo documentados histológicamente, causa de pérdida del injerto y causa de muerte del paciente.

En caso de que ocurriera alguna de las siguientes situaciones, se definió como fin de seguimiento:

- a) pérdida del injerto ($CrS \geq 5$ mg/dL),
- b) pérdida del paciente durante el seguimiento,
- c) muerte del paciente.

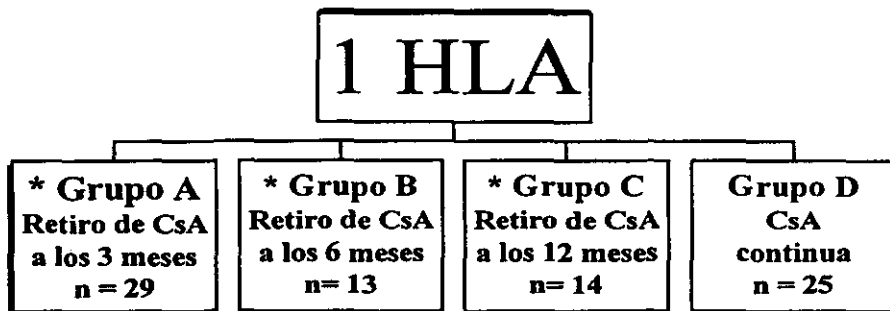
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis para comparar los niveles de CrS y el tiempo de seguimiento entre los cuatro grupos de estudio fue realizado con una prueba de t no pareada, ajustando su valor alfa de acuerdo al número de comparaciones efectuadas ($p < 0.016$). Se empleó la razón de momios para calcular el riesgo de desarrollar un episodio de rechazo agudo después de la suspensión de CsA. Utilizamos un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con prueba de log-rank para evaluar la probabilidad de supervivencia del injerto renal a sesenta meses, un valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo.

RESULTADOS

El número total de pacientes en el estudio fue de ochenta y uno, de los cuales 29 pertenecieron al grupo A, 13 al grupo B, 14 al grupo C y 25 al grupo D (figura 3). La edad promedio de los pacientes fue de 36 ± 12 años, 55 (68%) de ellos pertenecían al sexo masculino y 26 (32%) al sexo femenino. Todos los pacientes analizados habían recibido un primer trasplante renal. El tiempo de seguimiento después del trasplante renal de los 81 pacientes incluidos en el estudio fue de 66 ± 20 meses.

Tratamiento al inicio: Triple esquema con prednisona, azatioprina y ciclosporina A



* Previa biopsia normal del injerto

Figura 3. Esquema de la distribución de los grupos en estudio, de acuerdo al tiempo de empleo de CsA.

En los grupos A, B y C, a los cuales se les suspendió CsA, los porcentajes de sobrevida del paciente a 60 meses de seguimiento fueron 100%, 93% y 100% respectivamente y los porcentajes de sobrevida del injerto renal a 60 meses de seguimiento 86%, 84% y 93%

respectivamente. La supervivencia del paciente e injerto renal para el grupo de terapia continua de CsA (grupo D) fueron de 96% y 88% respectivamente.

El tiempo de seguimiento post-trasplante renal en cada grupo fue el siguiente: grupo A 86.7 ± 6.5 meses, grupo B 69.5 ± 25.5 meses, grupo C 68.8 ± 22 meses y el grupo D 39.7 ± 20 meses. Al comparar los tiempos de seguimiento de los cuatro grupos, encontramos que los pacientes del grupo D tuvieron un período de seguimiento significativamente más corto con respecto a los grupos A, B y C ($p < 0.01$).

En esta serie dos pacientes fallecieron durante el período de seguimiento, ambos con función normal del injerto (creatinina sérica ≤ 1.5 mg/dl), un paciente incluido en el grupo D falleció por una enfermedad linfoproliferativa post-trasplante en intestino delgado a los 14 meses de seguimiento y el otro paciente que pertenecía al grupo B murió a causa de sepsis a los 18 meses de seguimiento.

Ocho injertos renales han sido perdidos a lo largo del seguimiento. Un paciente del grupo A desarrolló un rechazo agudo vascular irreversible a los 8 meses post-trasplante renal, en los siete pacientes restantes, la nefropatía crónica del injerto (rechazo crónico) constituyó la causa de pérdida de los injertos: del grupo A tres pacientes a los 17, 18 y 26 meses post-trasplante renal, un paciente del grupo B a los 40 meses, un paciente del grupo C a los 21 meses y dos pacientes del grupo D a los 11 y 41 meses después del trasplante renal.

Conjuntamente la muerte con función normal del injerto y la pérdida del injerto debido a rechazo crónico / rechazo agudo representaron el 14%, 15%, 7% y 12% de los injertos renales perdidos en los grupos A, B, C y D respectivamente.

En el análisis de sobrevida por Kaplan-Meier no se observó diferencia alguna en la probabilidad de sobrevida del injerto a los 60 meses de seguimiento post-trasplante renal entre los cuatro grupos de estudio (figura 4).

Realizamos un segundo análisis de sobrevida por Kaplan-Meier, pero en esta ocasión agrupando a los 3 grupos en los que se suspendió CsA (grupos A, B y C) en un solo grupo, al que denominamos grupo de "retiro de CsA" y lo comparamos con el grupo de empleo continuo de CsA (grupo D). De nueva cuenta no observamos diferencia alguna en la probabilidad de sobrevida del injerto renal a los 60 meses de seguimiento post-trasplante (figura 5).

Las comparaciones de los niveles séricos de creatinina de los cuatro grupos de estudio demostraron que el valor promedio de CrS fue significativamente menor a los 12 meses post-trasplante renal en los grupos A y B cuando se compararon con los grupos C y D ($p < 0.016$), (figura 6 A). Es apropiado recordar que en este punto en el tiempo de seguimiento, todos los pacientes del grupo A y B habían ya suspendido CsA. A los 24 meses después de realizado el trasplante renal, punto en el tiempo de seguimiento, en el que los pacientes de los grupos A, B y C tenían un mínimo de 12 meses sin estar bajo tratamiento con CsA, encontramos un promedio de niveles de CrS significativamente menores en los grupos A, B y C en comparación con el grupo D de terapia continua con CsA ($p < 0.016$), (figura 6 B).

El número de episodios de rechazo agudo registrados por cada paciente de los grupos de estudio A, B y C fue 7, 2 y 1 respectivamente, estas cifras reflejan una frecuencia de 24%, 15% y 7% para los mismos grupos. El riesgo de desarrollar un episodio rechazo agudo durante el primer año después del retiro de CsA se muestra en la figura 7. Los pacientes que

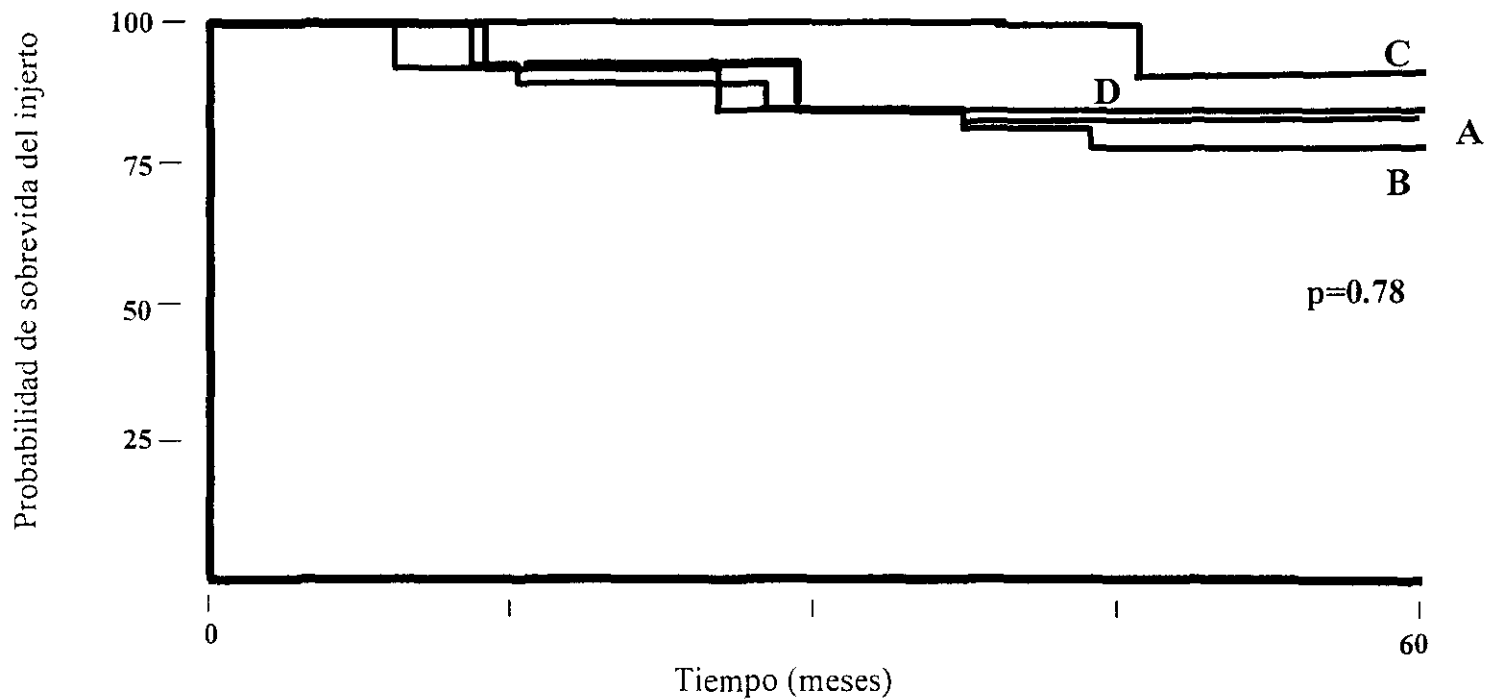


Figura 4. Análisis de sobrevida de Kaplan-Meier entre los cuatro grupos de estudio.

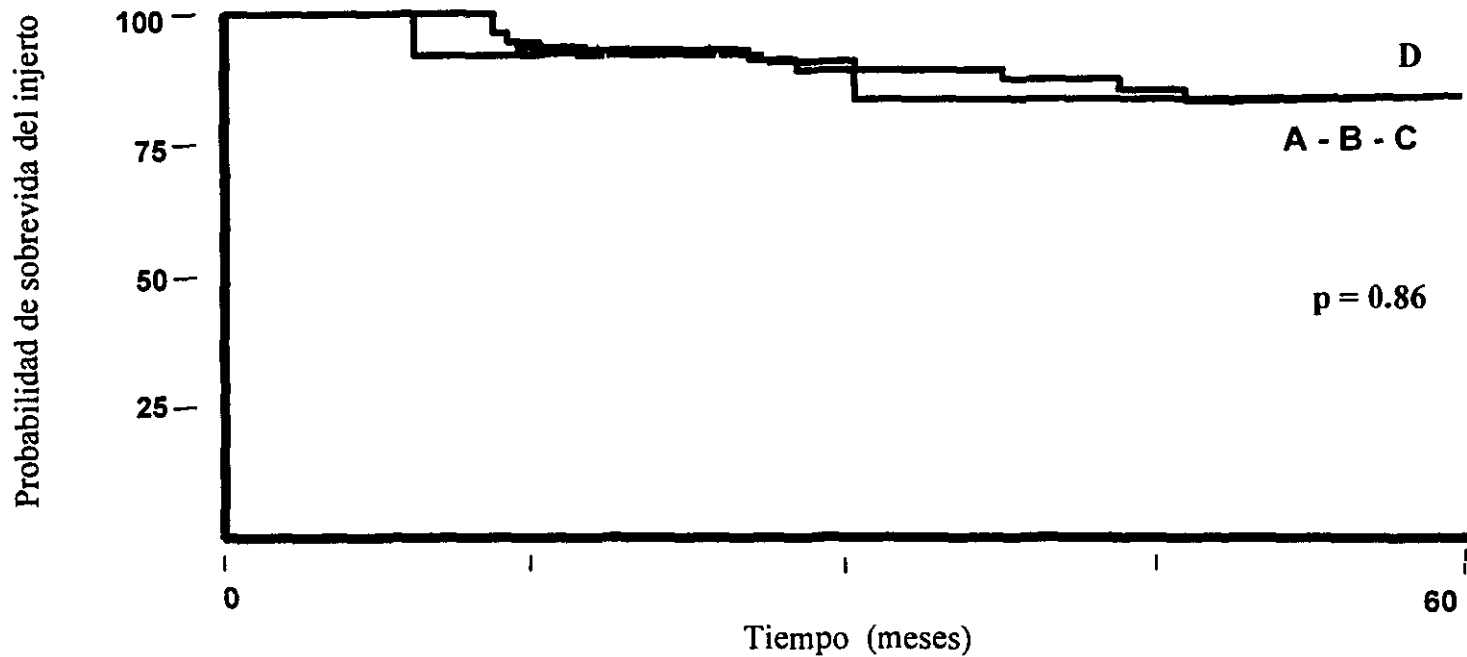


Figura 5. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier entre el grupo de retiro (A, B y C) versus grupo de empleo continuo de CsA (D).

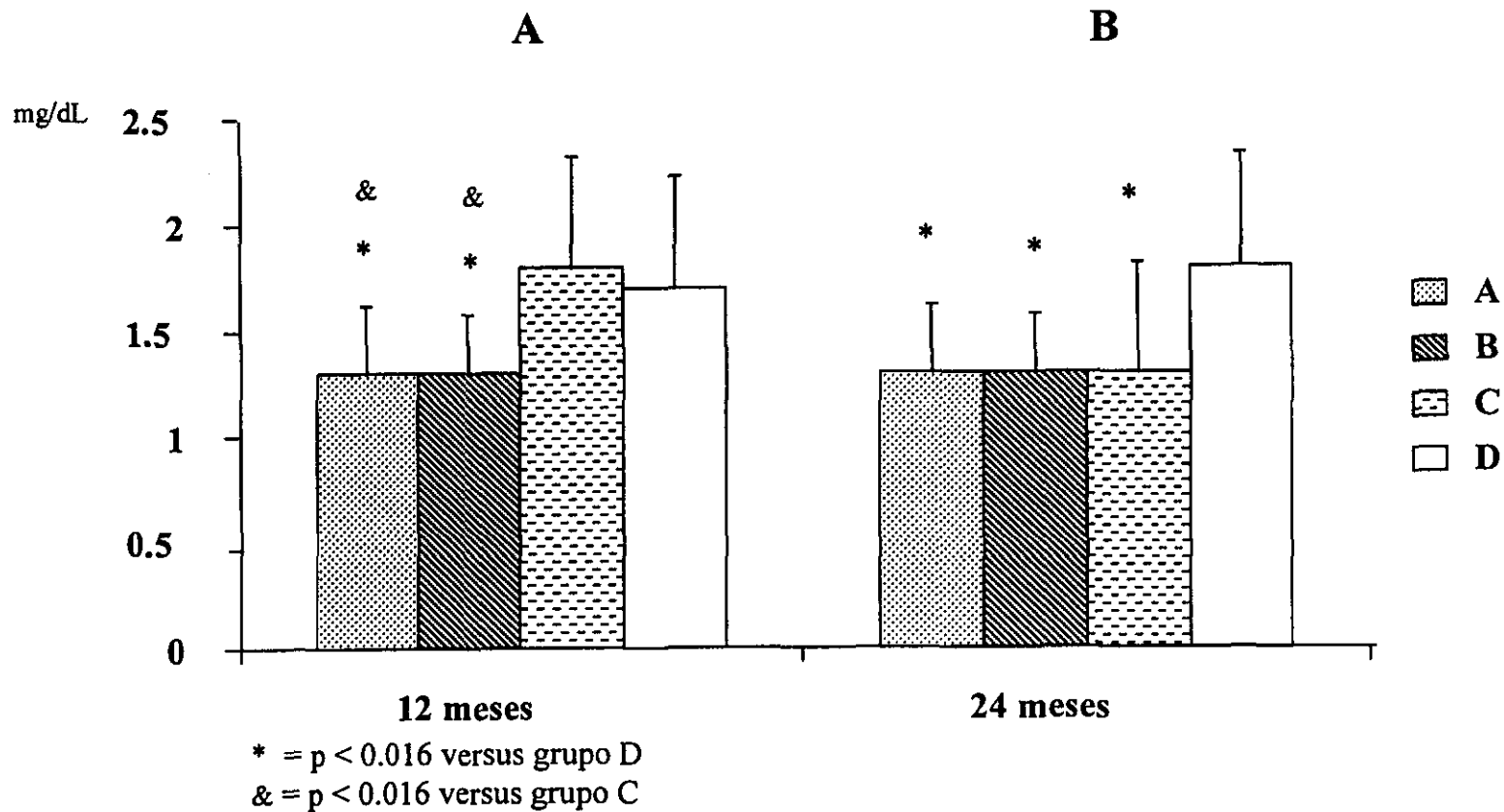


Figura 6. Comparación de los niveles de CrS entre los grupos de estudio a los 12 y 24 meses después del trasplante renal.

se le suspendió la CsA a los 3 meses post-trasplante renal (grupo A), tuvieron un riesgo mayor de desarrollar un episodio de rechazo agudo, en comparación con los pacientes a quienes se les retiró la CsA a los 6 y 12 meses post-trasplante renal (grupos B y C) con una razón de momios de 1.7 y 4.2 respectivamente.

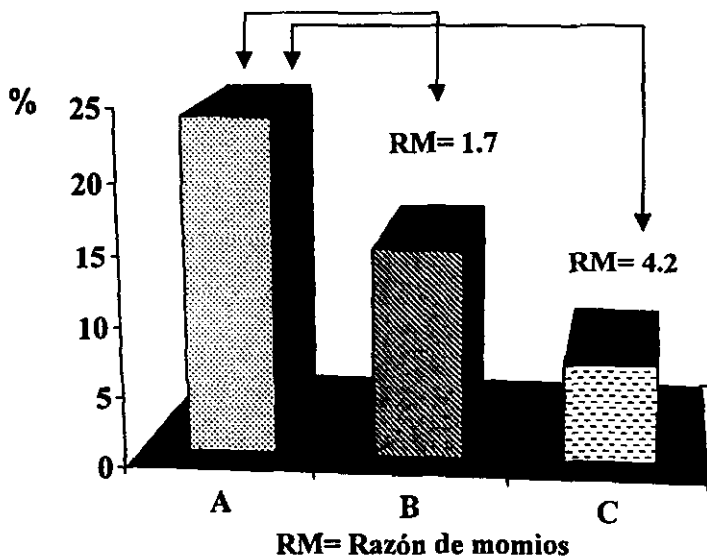


Figura 7. Riesgo de desarrollar un episodio de rechazo agudo durante el primer año después de la suspensión de CsA.

DISCUSIÓN.

La factibilidad y seguridad de la suspensión de CsA en receptores de trasplante renal, después de un tiempo variable de su empleo en la etapa post-trasplante, ha sido un tópico de interés en la investigación clínica desde hace algunos años. Varias preguntas han surgido en esta línea de investigación tales como: ¿Cuál es el paciente al que se le puede suspender CsA? ^(13, 23), ¿A que tiempo del seguimiento post-trasplante renal se puede retirar CsA? ⁽²⁴⁾, ¿Cómo se debe realizar el esquema de reducción de CsA?, ¿Existen marcadores inmunológicos o clínicos que puedan contribuir a tomar la decisión de suspender CsA? ⁽²⁵⁻²⁶⁾ y la pregunta mas importante que ha emergido es: ¿Cuál será el impacto de la suspensión de CsA a corto y largo plazo en la sobrevida del paciente e injerto?.

Las respuestas exactas a las interrogantes antes planteadas todavía no han sido encontradas, por lo que la suspensión de CsA versus su empleo continuo es materia de debate por varios grupos de trasplante renal en el mundo.

En el presente análisis de sobrevida de Kaplan-Meier entre los cuatro grupos de estudio, así como el realizado cuando se conformó un solo grupo de retiro de CsA conjuntando a los grupos A, B y C, mostraron claramente que no existe diferencia en la probabilidad de sobrevida del injerto renal a los 60 meses de seguimiento, entre los grupos de pacientes a los que se le suspendió CsA y el grupo de pacientes de uso continuo de CsA. Es interesante recordar que nuestra población de estudio fueron receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo con su donador, la cual representa aproximadamente el 50% de nuestra población de pacientes con trasplante renal.

En nuestro estudio encontramos una diferencia en el tiempo de seguimiento después del trasplante renal entre los cuatro grupos analizados, esta diferencia fue debido a un período de seguimiento menor del grupo D (uso continuo de CsA), ya que en nuestro Instituto a partir de 1992 hemos utilizado en forma permanente la CsA en los receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo con su donador. Este resultado podría sugerir la ausencia de algún efecto benéfico de la CsA, asignación completamente errónea, pues cabe recordar que a los pacientes que se le suspendió la CsA debían de contar con un estado post-trasplante renal estable, en otras palabras eran pacientes cuidadosamente seleccionados. Lo anterior, nos lleva a pensar que la suspensión de CsA es factible en este tipo específico de receptores de trasplante renal, siempre y cuando se efectuó una selección adecuada de estos pacientes; por citar algunos aspectos que consideramos importantes, estos pacientes no deben tener antecedentes de episodios de rechazo agudo, cursar con función renal adecuada ($\text{CrS} < 1.8 \text{ mg/dl}$) y que se encuentren en su primer trasplante. Además de realizar una vigilancia estricta de los pacientes después de la suspensión de CsA.

En los pacientes a quienes se le había suspendido CsA presentaron niveles de CrS menores en comparación con los pacientes que se encontraban en terapia continua de CsA, la diferencia resultó estadísticamente significativa. Este es un evento que frecuentemente se ha descrito en otros estudios de suspensión de CsA o de conversión de este inmunosupresor a azatioprina, dicho evento se relaciona con los efectos hemodinámicos de CsA a nivel renal ^(14, 19, 27-28).

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, podemos puntualizar que el tiempo bajo tratamiento con CsA establece una asociación con el riesgo de desarrollar un episodio de rechazo agudo durante el primer año después de la suspensión de CsA, en este

específico grupo de receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo con su donador; los pacientes de grupo A en comparación con los pacientes de los grupos B y C tienen un riesgo de 1.7 y 4.1 veces mas de presentar un episodio de rechazo agudo respectivamente (figura 6).

Dado que el número de episodios de rechazo agudo durante el primer año post-trasplante renal es un riesgo mayor antígeno dependiente relacionado con la nefropatía crónica del injerto ⁽²⁹⁾, pensamos que es razonable extender el tratamiento con CsA por un año después de efectuado el trasplante renal en esta subpoblación de pacientes que comparten un haplotipo con su donador. Hollander y cols. publicaron un estudio, en el cual compararon el efecto en la sobrevida del paciente e injerto a largo plazo entre la terapia continua con CsA versus la conversión de CsA a azatioprina tres meses después del trasplante renal. Ellos no encontraron diferencia significativa tanto en la sobrevida del paciente como en la del injerto, entre los grupos de estudio antes mencionados en un período de seguimiento mínimo de 5 años, a pesar de que hubo un número mayor de episodios de rechazo agudo en los pacientes del grupo de conversión de CsA a azatioprina. Este estudio de Hollander y cols. fue realizado solo en una población de receptores de trasplante renal de donador cadavérico, la cual constituye una población de mayor riesgo inmunológico que la que nosotros presentamos en este estudio, por lo tanto, dicho argumento contribuye a adoptar la posibilidad de retirar CsA a los 12 meses del seguimiento de los receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo con su donador. Cabe mencionar, que en el estudio de Hollander y cols., la mortalidad debido a enfermedades cardiovasculares fue mayor en el grupo de terapia continua con CsA y adicionalmente un dato importante obtenido de la conversión de CsA a azatioprina fue en relación a su costo-beneficio ⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES

1.- La suspensión de CsA en receptores de trasplante renal que comparten un haplotipo con su donador no tiene detrimento en la sobrevida del injerto a 60 meses de seguimiento.

2.- Un período de tratamiento de 6 a 12 meses con CsA disminuye la frecuencia de episodios de rechazo agudo después del retiro de CsA, cuando se comparó con el grupo, en el cual se suspendió CsA a los 3 meses después del trasplante renal.

Referencias bibliográficas

1. Borel JF, Feurer C, Gubler HV and Stahelin H. *As Action* 6: 468, 1976.
2. Borel JF, Feurer C, Magnee C and Stahelin H. *Immunology* 32: 1017, 1977.
3. Borel JF. Cyclosporin A, (DJ White ed), pp307, 1982.
4. Palacios R and Moller G. *Nature* 290: 792, 1981.
5. Handschumaker RE, Harding MW, Rice J and Drugge RJ. *Science* 226: 544, 1984.
6. Kahan BD, Dunn J, Fitts C et al. *Transplantation Rev* 9: 41, 1995.
7. Kovarik JM, Mueller EA, Johnston A, Hitzemberger G and Kutz K. *Pharmacotherapy* 13: 613, 1993.
8. Farh A. *clin. Pharmacokinet.* 24: 472, 1993.
9. Christians U and Sewing KF. *Pharmacol. Ther.* 57: 291, 1993.
10. Cecka M and Terasaki P. *Clinical Transplant* 1996. UCLA, 1996.
11. Naimark DMJ, Cole E. *Transplant Rev* 8: 93, 1994.
12. Kasiske BL, Heim-Duthoy K, Ma JZ: *JAMA* 269: 395, 1993.
13. Kahn D, Ovnat A, Pontin AR, Swanepoel CR and Cassidy MJD. *Transplantation* 58: 1410, 1994.
14. Oka T, Omori Y, Aikawa I, Yasumura T, Yoshimura N, Yoshida T. *Transplant Proc* 21: 1628, 1989.
15. Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy K, Awni WM, Rao KV. *Am J Kidney Dis* 17: 700, 1991
16. Myers BD, Sibley R, Newton L, et al. *Kidney Int* 33: 590, 1988.
17. Porter GA, Bennett WM, Sheps SG. *Arch Intern Med* 150: 280, 1990.

18. Barclay PG, Allen RDM, Stewart JH, Ng K, Chapman JR. *Transplant Proc* 24: 165, 1992.
19. Morris PJ, French ME, Dunnill MS, et al. *Transplantation* 36: 273, 1983.
20. Hollander AAMJ, Van Saase JLCM, Kootte AMM et al: *Lancet* 345: 610, 1995.
21. Opelz G: *Transplantation* 58: 443, 1994.
22. Dib-Kuri A, Bordes-Aznar J, Alberú J, Diliz H, Wolpert E. *Transplant Proc* 24: 1796, 1992.
23. Sanders CE, Julian BA, Gaston RS, Deierhoi MH, Diethelm AG, Curtis JJ: *Am J Kidney Dis* 28: 572, 1996.
24. Versluis DJ, Wenting GJ, Derkx FHM, Schalekamp MADH, Jeekel J, Weimar W: *Transplantation* 44, 387, 1987.
25. Reinsmoen NL, Gillingham K, Jackson A, et al. *Graft* 1(suppl II): 60, 1998.
23. Suciu-Foca N, Reed E, D'Agati VD, et al. *Transplantation* 51: 593, 1991.
27. DJ Versluis, GJ Wenting, FHM Derkx, MADH Schalekamp, J Jeekel and W Weimar. *Transplantation* 44, 387, 1987.
28. LB Hilbrands, AJ Hoitsma, JFM Wetzels and RAP Koene. *Clin Nephrol* 45, 230, 1996.
29. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD et al. *Transplantation* 57: 857, 1994.