

11230

24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA



**RETIRO DE CICLOSPORINA A EN PACIENTES CON
 TRASPLANTE RENAL: EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
 NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
 ESPECIALIDAD EN:

NEFROLOGÍA

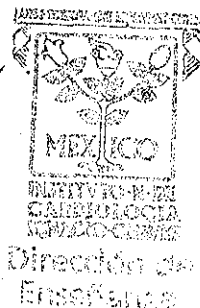
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

PRESENTADO POR:

DR. MANUEL AMILCAR ROCHA MEZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JAIME HERRERA ACOSTA

ASESOR: DR. FRANCISCO RODRIGUEZ CASTELLANOS



2002





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.

AGRADECIMIENTO

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca del Gobierno de México, a través del Instituto Mexicano de Cooperación Internacional (IMEXCI) de la Secretaría de Relaciones Exteriores.

DEDICATORIA

A DIOS

Por darme la vida y permitirme llegar hasta este momento, por su protección y abrigo.

A MIS PADRES

Por todo el apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de toda mi vida, aun cuando circunstancialmente la distancia nos ha separado. Gracias por la motivación, que con el ejemplo y vuestro deseo me impulsaron a llevar esta tarea que ahora culmino.

A MI EMOCIONALMENTE RELACIONADA ESPOSA MAPY

Por todo su apoyo y ayuda, por su sacrificio y comprensión, que de una u otra forma me han dado aliento para seguir adelante.

A MIS HIJOS DE UN HAPLOTIPO: ALEJANDRA, EDUARDO Y ANDREA

Por su amor, sacrificio y comprensión, y su facilidad de adaptación con el cambio de domicilio, que me inspiraron para concluir otra meta mas.

A MIS HERMANOS: HAROLD Y SERGIO

Por su apoyo y solidaridad a través de la distancia.

A MIS MAESTROS:

Que me enseñaron las bases de la Nefrología, toda mi gratitud y lealtad.

INDICE

	Página No.
1.- INTRODUCCIÓN	5
2.- MATERIALES Y MÉTODOS	10
3.- RESULTADOS Y GRÁFICAS	12
4.- DISCUSIÓN	18
5.- CONCLUSIONES	20
6.- BIBLIOGRAFÍA	21

Retiro de ciclosporina A en pacientes con trasplante renal: experiencia en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

El trasplante renal ofrece la oportunidad de mejorar la calidad de vida, restaurar una vida saludable y productiva, así como prolongar su esperanza de vida, a los pacientes afectados por diversas enfermedades que resultan en falla renal terminal. Es por ello que es la mejor opción de tratamiento sustitutivo de la función renal. Sin embargo, el trasplante exitoso de cualquier órgano, demanda eludir varias barreras, incluyendo el rechazo del injerto.

En México, se realizaron 1,482 trasplantes renales en el año 2000, y los casos acumulados a ese año sumaron 10,176 riñones trasplantados (1). En Estados Unidos, en comparación, se realizan alrededor de 13,000 trasplantes renales cada año (2).

La introducción de la Ciclosporina A en la práctica clínica a inicio de la década de los 80's, marcó una nueva era en el trasplante de órganos. Casi todos los trasplantes renales habían sido tratados con regímenes similares, doble terapia: corticosteroides y azatioprina. Con la inclusión de este nuevo inmunosupresor, los resultados fueron de mejoría en la sobrevida del injerto a un año, de 50% previamente, a más del 80% (3).

El uso de la triple terapia representó por tanto, el inicio de un enfoque filosófico basado en que con cada nuevo inmunosupresor descubierto, éste se añada al esquema utilizado, o sustituya alguno de los ya prescritos, con el objeto de reducir las tasas de rechazo agudo. Es así como en la actualidad, se dispone también de una amplia gama de opciones de inmunosupresión, como micofenolato de mofetilo, tacrolimus, sirolimus y los nuevos anticuerpos monoclonales anti-Interleucina-2, todos efectivos en prevenir rechazos agudos y mejorar el pronóstico a corto plazo. Este surgimiento de nuevos agentes, ha hecho que muchos piensen desde otro enfoque filosófico: utilizar el menor número de drogas inmunosupresoras, con la máxima eficacia y mínima toxicidad (4).

La ciclosporina A (CsA) es un pequeño polipéptido cíclico de origen fúngico, obtenido de los productos de fermentación del *Tolypocladium inflatum* gams. Se compone de 11 aminoácidos y tiene un peso molecular de 1,203. Es neutral e insoluble en agua, pero es soluble en solventes orgánicos y lípidos.

Los aminoácidos en las posiciones 11, 1, 2 y 3 forman su sitio activo como inmunosupresor, y su estructura cíclica es necesaria para su efecto inmunodepresor. Ejerce su efecto por inhibición selectiva del sistema inmune, a través de la formación de un complejo con la proteína de su receptor citoplásmico ciclofilina, el cual se une a calcineurina, cuya función normal es la de actuar como una fosfatasa que desfosforila ciertas proteínas nucleares reguladoras (v.gr. factor nuclear de células T activadas), y facilita su paso a través de la membrana nuclear (5).

De esta forma, la inhibición de la calcineurina altera la expresión de varios genes de citoquinas que promueven la activación de las células T. Algunas de estas citoquinas incluyen la interleucina 2 (IL-2), IL-4, interferon gamma y el factor de necrosis tumoral- α . También se alteran la transcripción de otros genes como el ligando CD-40 y los protooncogenes H-ras y c-myc, contribuyendo así a la no activación de las células T (6).

La CsA incrementa la expresión de factor de crecimiento transformante β (TGF β), que también inhibe IL-2 y la generación de linfocitos T citotóxicos, siendo además responsable del desarrollo de fibrosis intersticial, además se ha involucrado como factor importante en la proliferación de células tumorales, relevante en el desarrollo de neoplasias postrasplante (6).

La iniciativa de retirar Ciclosporina A, se basa en su perfil de toxicidad, específicamente su nefrotoxicidad. Este potencial nefrotóxico fue reconocido por Sir Roy Calne después de utilizarla por primera vez en humanos (7).

El impacto de nefrotoxicidad por CsA puede dividirse en efectos agudos y aquellos que se hacen aparentes por su uso crónico.

Agudamente, la Ciclosporina A produce vasoconstricción de la arteriola aferente con la consecuente disminución de la tasa de filtración glomerular mediado hemodinámicamente, alteraciones en el transporte de solutos como retención de sodio y agua e hiperkalemia, así como microangiopatía trombótica aguda relacionada a daño directo al endotelio (8) (9).

La administración crónica incrementa la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona; activa genes profibróticos como el factor de crecimiento transformante β (TGF β) y factor de crecimiento similar a insulina, y mantiene una isquemia renal relativa, produciendo un ciclo de daño y reparación en las regiones del riñón que son más vulnerables a la hipoxia. Este proceso culmina en una forma distinta de disfunción orgánica crónica que se observa en receptores de trasplante extrarrenal, en los cuales no existen otros mecanismos de daño renal que oscurezcan la interpretación histológica (10).

Es conocido que también induce apoptosis de células tubulares e intersticiales, misma que se correlaciona con los hallazgos de atrofia tubular y fibrosis tubulointersticial (11) (12).

Histológicamente, se encuentra una fibrosis tubulointersticial en un patrón en bandas, junto con atrofia tubular y cambios hialinos característicos en las paredes de las arteriolas aferentes, los cuales pueden diferenciarse de los hallazgos del rechazo crónico (13).

Otros efectos tóxicos de la administración crónica, incluye la génesis de hipertensión e hiperlipidemia o exacerbación de la existente; factores ampliamente conocidos de riesgo cardiovascular y que pueden limitar la sobrevida a largo plazo tanto del injerto como de los pacientes (14).

Por si lo anterior fuera poco, la Ciclosporina A posee un rango terapéutico muy estrecho, que requiere de un monitoreo laboratorial caro y cuidadoso de la droga.

La inmunosupresión es necesaria para la vida funcional del injerto, aún si éste ha perdurado por 20 años o más, y la discontinuidad de los inmunosupresores, aún muchos años después del trasplante, puede llevar a rechazo agudo tardío o rechazo crónico acelerado (6).

Antes de decidir la modificación del esquema inmunosupresor, se requiere tener al paciente con función del injerto estable, y se debe tener claro que esta estrategia, ofrezca más beneficios que riesgos en cuanto a impacto en la sobrevida del injerto, sobrevida del paciente, profilaxis de rechazo agudo y disminución de la incidencia de nefropatía crónica del injerto (15).

Los altos costos del tratamiento con Ciclosporina A, excluyen de la posibilidad de su uso a largo plazo en la mayoría de los países en vías de desarrollo, como México, India y otros países (16) (17) (18).

En un análisis del perfil socioeconómico de los pacientes en programa de trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, se encontró que el 42% percibe menos de un salario mínimo mensual, y solo una mínima cantidad de pacientes tiene la capacidad para sufragar los gastos de inmunosupresión (19).

Es así como los argumentos para el retiro de la CsA van desde la tasa costo/beneficio, la nefrotoxicidad por el uso prolongado, la ausencia de mejoría en la sobrevida del injerto después de un año, los riesgos de desarrollo de nefropatía crónica del injerto, la alta prevalencia de hipertensión e hiperlipidemia postrasplante con el incremento en el riesgo cardiovascular que esto traduce, hasta el impacto que puede tener al impedir la creación de tolerancia adquirida al injerto.

Recientemente, Turka y Strom descubrieron que la respuesta linfocitaria a aloantígenos puede conducir a señales opuestas, culminando en la activación de linfocitos por un lado con su expansión clonal de células efectoras y en apoptosis, induciendo tolerancia inmunológica por el otro. Ambas señales son bloqueadas por los inhibidores de la calcineurina, como la CsA (20) (21).

Los intentos por manipular el uso de ciclosporina no son nuevos, y en general han consistido en tres regímenes diferentes: 1.- reducción de la dosis en la cual la CsA no es retirada pero administrada en dosis para obtener niveles séricos más bajos que los tradicionales; 2.- retiro de la droga, en el que la CsA es suspendida en algún momento después del trasplante; 3.- eludir el fármaco, en el cual la CsA nunca se administra (22).

Uno de los primeros estudios de retiro de ciclosporina, encontró que la suspensión de la droga en pacientes estables 12 meses postrasplante, se asoció a una alta tasa de rechazos agudos (23).

Sanders y cols, compararon un grupo de pacientes a quienes se les retiró CsA por razones económicas con un grupo de individuos que continuaron recibiendo el medicamento a través de un programa de ayuda a indigentes. El grupo al cual se le retiró CsA tuvieron peor sobrevida a largo plazo (24).

Otro estudio con una serie grande de 1663 trasplantados renales, Burke y cols., encontraron que la causa más frecuente de pérdida del injerto fue el rechazo agudo. Pocos pacientes con disfunción crónica del injerto respondieron a la disminución de la dosis de ciclosporina, y dosis bajas de CsA se asociaron a peor pronóstico a largo plazo (22).

En el otro lado de la balanza, Smith y cols. revisaron 97 pacientes a quienes se les retiró CsA a los 22 meses postrasplante en forma electiva, mostrando mejoría significativa en la sobrevida a 6 años comparado con los 287 pacientes que continuaron con CsA. Cabe señalar que aunque el grupo al cual se le retiró la droga mostró mejor sobrevida, exhibió las tasas más altas de rechazo agudo (25).

El grupo del Hospital St. James de Gran Bretaña, con 814 primeros trasplantes renales de donador cadavérico, encontraron una incidencia inusualmente baja de 2.8% de rechazos agudos, con sobrevida del injerto de 57.7% y 48.2% a 5 y 10 años respectivamente, y del paciente de 82% y 69.9% respectivamente, siendo la muerte del paciente el mayor contribuyente a la pérdida del injerto (26).

En otro estudio, Deepak y cols. reportan la sobrevida a largo plazo de 252 pacientes trasplantados renales de donador vivo relacionado, 99 con retiro temprano (grupo I=9 meses postrasplante), 44 con retiro tardío (grupo 2=13-22 meses postrasplante) y 109 con dosis bajas de CsA (grupo III). El promedio de seguimiento fue de 66 meses. En el grupo I la incidencia de rechazo fue mayor (54.4%) que en el grupo 3 (31.8%) y que el grupo II (23.8%). La función renal fue mejor en el grupo II comparado al grupo I y III. No hubo diferencia en la sobrevida del paciente a 6 años. La sobrevida del injerto a 6 años fue mejor en el grupo II (27).

Kasiske y cols. han realizado trabajos excelentes en el análisis del retiro de CsA, utilizando una estricta técnica de meta-análisis, para unificar varias pequeñas series que revisan el retiro de ciclosporina para incrementar el poder y confianza de los resultados (28) (29).

Recientemente, en la actualización de sus meta-análisis, con seguimientos mayores a los previos, Kasiske concluyó que aunque existe evidencia de incremento en el riesgo de rechazo agudo, el riesgo de afectar la sobrevida a largo plazo por esta razón es muy pequeño (RR=1.06 para pérdida del injerto versus controles), comparado a la afectación por nefropatía crónica del injerto (30). Una posible explicación a ello afirma Kasiske, podría ser que el efecto deletéreo del rechazo agudo después del retiro de ciclosporina sea compensado por los efectos benéficos de la reducción de la nefrotoxicidad (30).

En este estudio retrospectivo, el principal objetivo fue reportar la experiencia en el retiro de CsA, su impacto en el curso clínico y sobrevida de los injertos renales realizados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de los pacientes a quienes se les trasplantó un riñón en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y quienes recibieron ciclosporina como parte de su esquema inmunosupresor desde noviembre de 1984 hasta febrero del año 2000, seguidos en consulta hasta febrero de 2001. En total, se realizaron 321 trasplantes que recibieron ciclosporina en este período.

Las variables analizadas incluyeron edad del paciente, género, episodios de rechazo agudo relacionados y no relacionados al retiro de ciclosporina, tiempo de administración de ciclosporina previo al retiro, tiempo total de administración de ciclosporina en los pacientes a los cuales se tuvo que reiniciar ciclosporina por rechazo u otras causas, compatibilidad HLA, sobrevida del injerto y del paciente a febrero de 2001 y nivel de creatinina en la última visita del seguimiento para determinar la viabilidad del injerto.

El tiempo total de administración de ciclosporina en meses, se categorizó en 4 niveles: 1.- menos de 6 meses; 2.- 6 a 11 meses; 3.- 12 a 24 meses; y 4.- más de 24 meses, tomando en cuenta el tiempo total en que recibieron la droga. En los casos en que se reinició la ciclosporina posteriormente al retiro, fueron incluidos los meses adicionales en que se administró la misma, aún cuando la ciclosporina hubiese sido suspendida temporalmente por el retiro.

La misma categorización se realizó para el tiempo de administración de ciclosporina previo al retiro, y se denominó meses iniciales con CsA (administración de CsA desde el trasplante al momento del retiro).

Para determinar la sobrevida del injerto, se registró el estado de este a la última visita a consulta. La sobrevida se registró como: 1.- viable, si la creatinina sérica era menor a 5 mg/dl; 2.- no viable, si la creatinina sérica era mayor a 5 mg/dl, sin importar si el paciente se encontraba o no recibiendo terapia sustitutiva; y 3.- se desconoce, si el paciente se perdió al seguimiento.

El protocolo de retiro de ciclosporina en el Instituto, se lleva a cabo en pacientes con función renal estable, previa toma de biopsia del injerto para asegurarnos de la ausencia de rechazo, o la búsqueda de nefrotoxicidad por CsA. Posteriormente a ello, y para prevenir episodios de rechazo por el retiro de ciclosporina, se ajusta la dosis de azatioprina a 2 mg/kg/día y se incrementa la dosis de prednisona a 30 mg/día, manteniéndola así durante todo el período de retiro. La ciclosporina se reduce entonces gradualmente a razón de 25 mg por semana. Finalmente, después de la suspensión completa de la droga, se procede a la reducción gradual del esteroide en un período aproximado de un mes hasta dejarlo en 7.5 – 10 mg por día.

Para el análisis estadístico, se utilizó el Programa Statistical Package for the Social Sciences, (SPSS/PC+® versión 8.0) . En la evaluación de los datos de sobrevida del injerto se usó análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox, con el método Forward Stepwise wald. Un valor de $p \leq 0.01$ se consideró como estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de 321 trasplantes renales realizados entre noviembre de 1984 y febrero de 2000. Todos recibieron ciclosporina A como parte de su esquema inmunosupresor. Se excluyeron 10 casos que recibieron menos de un mes de ciclosporina, por pérdida temprana del injerto renal.

El 39.3% fueron mujeres y el 60.7% correspondió al género masculino. La edad promedio al momento del trasplante fue similar en ambos grupos, 27 ± 11.2 (12 – 62) años en el primero, y 29 ± 11.7 (10 – 63) años en el último. (*Gráficas No. 1 y 2*)

En cuanto a compatibilidad HLA, el 54% compartían un haplotipo con su donador, el 9% compartía dos haplotipos, 11% fueron trasplantes de donador vivo relacionado con 0 haplotipos y el 26% de donador vivo no relacionado. (*Gráfica No. 3*)

Se presentaron rechazos en 88 casos (28.3%). De ellos, 27 (8.6%) fueron relacionados temporalmente con el retiro de ciclosporina, 23 (7.4%) ocurrieron en algún momento antes del retiro, y 38 (12.3%) después de cumplir un año posterior al retiro. 223 casos (71.7%) no han tenido rechazo. (*Gráfica No. 4*)

El estado actual del injerto se encontró que el 67% conservan función renal aceptable, el 24.6% tenían creatinina igual o mayor de 5 mg%, una tercera parte de éstos habían regresado a tratamiento sustitutivo mediante diálisis, y 8.4% casos en los cuales el paciente se perdió al seguimiento. (*Gráfica No. 5*)

Respecto al tiempo de administración de la ciclosporina, inicialmente, es decir, desde el trasplante al momento del retiro, se encontró que 58 casos (18.6%), la recibieron por menos de 6 meses; 98 casos (31.5%) por 6 a 11 meses; 95 casos (30.6%) por 12 a 24 meses y 60 (19.3%) por más de 24 meses. Al momento de realizar el análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox, no hubo significancia estadística. (*Gráfica No. 6*)

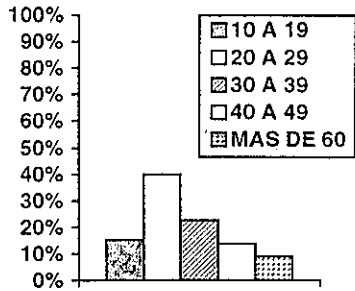
Un total de 168 casos (54%) no tuvo motivo para reiniciar ciclosporina. Sin embargo, en 143 (46%) casos hubo necesidad de volver a administrarla. Las razones fueron toxicidad por azatioprina (leucopenia o hepatotoxicidad) en 78 casos, y en los rechazos mencionados previamente. (*Gráfica No. 7*)

Cuando el tiempo de administración de la ciclosporina consideró además el tiempo adicional por causa del reinicio del medicamento inmunosupresor, se encontró que 50 casos (16.2%) la recibieron por menos de 6 meses; 85 casos (27.3%) por 6 a 11 meses; 98 casos (31.5%) por 12 a 24 meses; y 78 casos (25%) por más de 24 meses. Al hacer el análisis multivariado con la sobrevida del injerto a 10 años, se encontró que fue mejor en los pacientes que recibieron la ciclosporina por más de 24 meses (91%) $p < 0.00001$ y peor en los pacientes que la recibieron menos de 6 meses (38%) $p = 0.007$. (*Gráficas No. 8 y 9*)

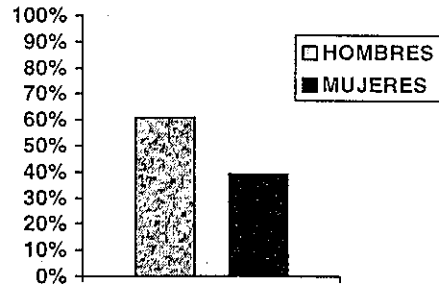
Al considerar los casos de rechazo, se encontró también que los pacientes que lo presentaron tempranamente (primeros 3 meses) tuvieron la peor sobrevida a 10 años (9%) $p < 0.00001$, y los que no tuvieron rechazo la mejor (88%) $p = 0.0075$ (*Gráfica No. 10*).

En la tabla 1, se muestran los factores de riesgo para la sobrevida del injerto de acuerdo a meses totales de administración de ciclosporina, que alcanzaron significancia estadística.

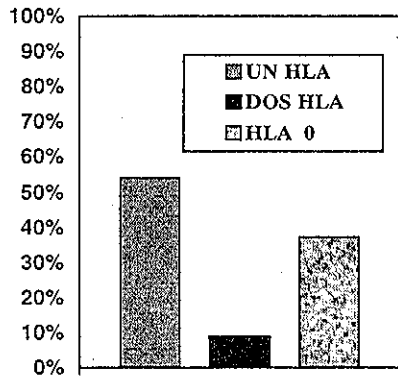
GRÁFICA No. 1
DISTRIBUCIÓN POR EDAD (AÑOS)



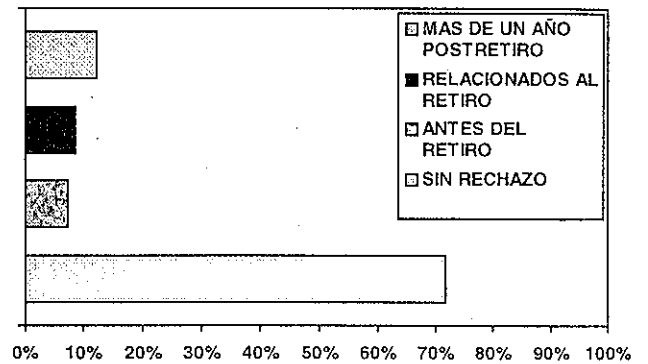
GRÁFICA NO. 2
DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO



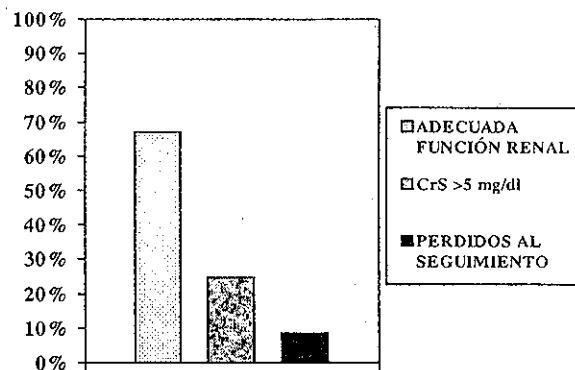
GRAFICA No. 3
HISTOCOMPATIBILIDAD



GRÁFICA No. 4
INCIDENCIA DE RECHAZOS AGUDOS

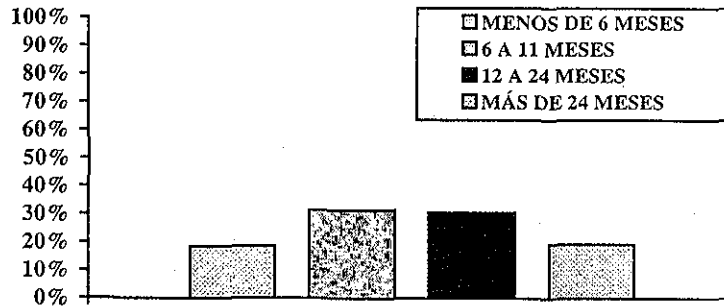


GRÁFICA No. 5
ESTADO ACTUAL DEL INJERTO

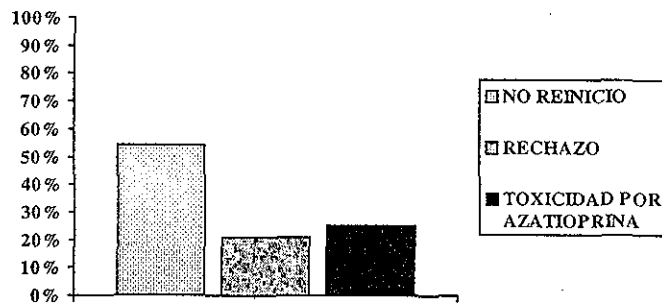


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

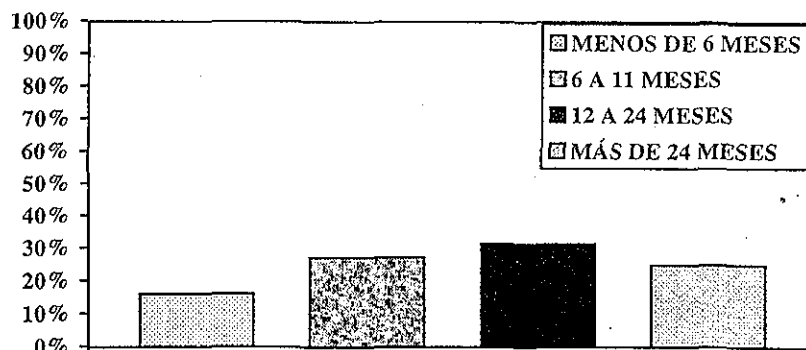
GRÁFICA NO. 6
TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CSA PREVIO AL RETIRO



GRÁFICA No.7
CAUSAS DEL REINICIO DE CsA



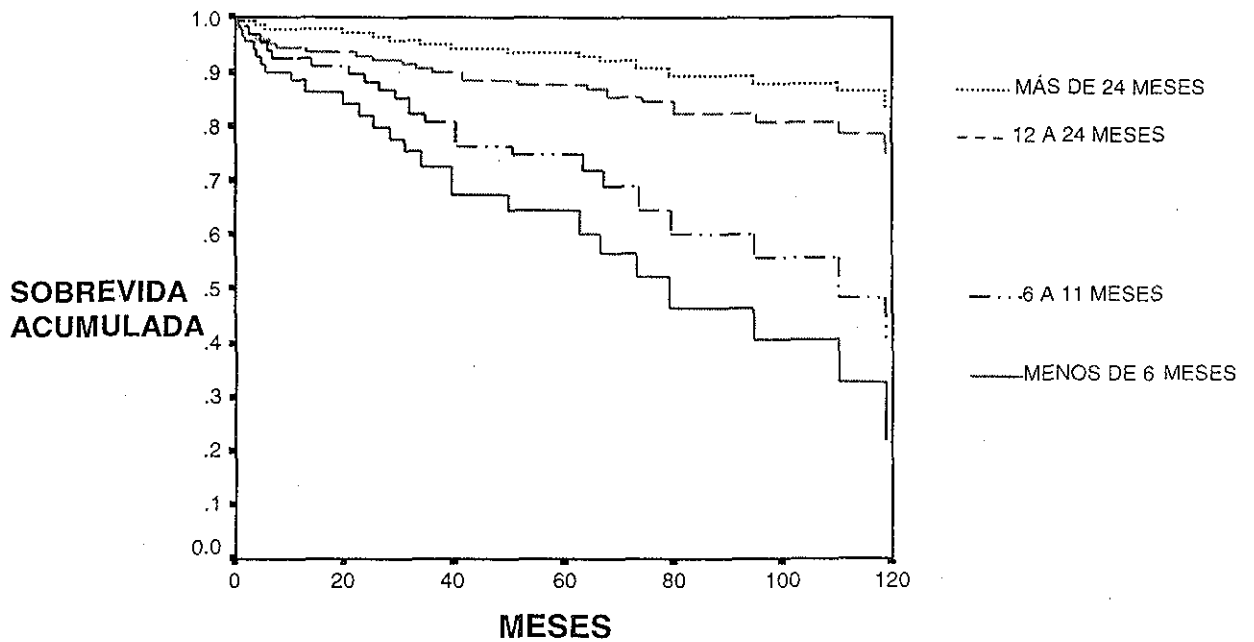
GRÁFICA No. 8
TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN TOTAL DE CsA



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA No. 9

SOBREVIDA DEL INJERTO POR MESES
TOTALES DE ADMINISTRACIÓN DE CsA



TESIS CON
FILA DE ORIGEN

GRÁFICA No. 10

SOBREVIDA DEL INJERTO Y LA PRESENCIA DE RECHAZO

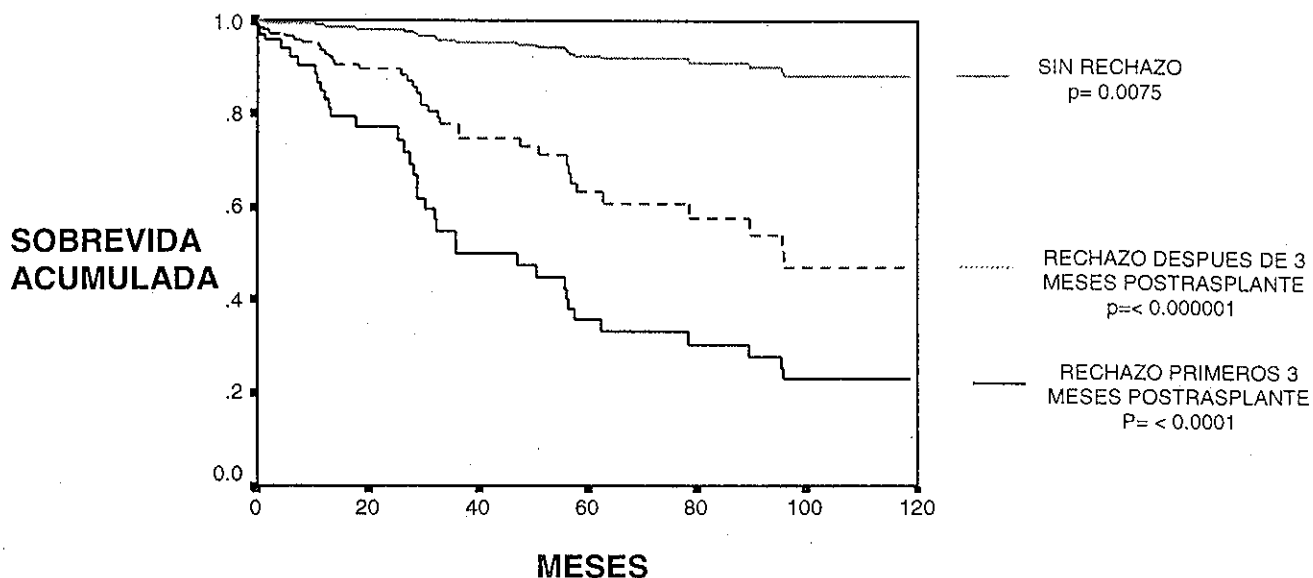


TABLA No. 1

Factores de riesgo para la sobrevida del injerto según meses totales de administración de ciclosporina.

VARIABLE	X ² WALD	p	RR	CI 95%
CsA MENOS DE 6 MESES	21.4973	0.0001		
CsA DE 6 A 11 MESES	5.1012	0.0239	0.3501	0.1408 - 0.8704
CsA DE 12 A 24 MESES	6.8621	0.0088	0.2933	0.1172 - 0.7343
CsA MAS DE 24 MESES	21.3462	<0.00001	0.589	0.0177 - 0.1958
RECHAZO < 3 MESES	38.1553	<0.00001	20.0217	7.7363 - 51.8163
RECHAZO > 3 MESES	20.8401	<0.00001	6.168	2.8243 - 13.4704
HLA	4.5965	0.032	1.3732	1.0276 - 1.8352

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

El éxito en trasplante renal observado en la actualidad ha sido posible gracias a esquemas de inmunosupresión basados en ciclosporina. Sin embargo, el alto costo que tiene este medicamento, hace que se encuentre fuera de las posibilidades de muchos. En nuestro Instituto, se provee de subsidio durante los primeros 6 meses postrasplante. Sin embargo, después de este período los pacientes deben hacer un esfuerzo extraordinario, para buscar la manera de proveerse del medicamento por sí mismos, a menos que se incluyan en el protocolo de retiro de ciclosporina.

Han sido claros los resultados en la mejoría de la sobrevida del injerto a un año con el uso de ciclosporina, sobretodo por la reducción del número de rechazos agudos durante los primeros meses postrasplante, pero la sobrevida a largo plazo no ha mostrado mejoría considerable (31).

Los resultados de retiro de ciclosporina han sido diversos. La conversión a 4 semanas mostró una tasa de rechazos agudos del 89% de los pacientes (32). En otros estudios, se han reportado rechazos agudos hasta en 66% de los pacientes después de la conversión a 3 – 12 meses (23) (33) (34). Estas variaciones, han sido atribuidas a las diferencias en los diseños de los estudios, raza del receptor, tiempo de conversión, ausencia de rechazos previo al retiro, dosis de esteroides y forma de cuantificar el pronóstico (29) (30).

La nefropatía crónica del injerto es la segunda causa más importante de pérdida del injerto después de la muerte del paciente con injerto funcionante. Su patogénesis es de naturaleza multifactorial, y se tiene poca experiencia en cuanto a intervención terapéutica se refiere. Existe preocupación en cuanto a los factores inmunológicos y no inmunológicos implicados, sin embargo, también hay expectativa si existe algún beneficio en continuar el tratamiento con ciclosporina en los pacientes con disminución de la función renal producida por nefropatía crónica del injerto. Se conoce poco de que forma los inhibidores de la calcineurina contribuyen y en qué magnitud a este proceso patológico (35).

Weir y colaboradores, recientemente encontraron que en pacientes con nefropatía crónica del injerto documentada por biopsia, el retiro de ciclosporina resultó seguro, bien tolerado, con mínimo riesgo de rechazo, y disminuyó la progresión del deterioro de la función renal en estos pacientes trasplantados (36).

Por tanto, aun existe controversia en si debería o no retirarse la ciclosporina, y desde luego, los criterios bien establecidos para seleccionar a los pacientes y la forma de realizar el retiro.

En nuestra experiencia, encontramos que por el tiempo total en ciclosporina, los pacientes que la recibieron durante más de un año tuvieron mejor sobrevida del injerto a 10 años ($p < 0.0001$), que cuando fue administrada por menos tiempo, y dicha sobrevida fue mejor aun, cuando la recibieron más de dos años ($p < 0.000001$). Esto sugiere que los pacientes deberían recibir al menos un año de tratamiento, antes de pensar en retirar ciclosporina.

En el análisis de los datos de sobrevida del injerto considerando el tiempo de administración de ciclosporina previo al retiro, la tendencia fue similar, sin embargo no se alcanzó significancia estadística, hasta que se agregó el tiempo adicional que recibieron el medicamento. Muchos pacientes incluidos en el primer análisis, reiniciaron la ciclosporina: 8.7% por presentar rechazo que fue temporalmente relacionado al retiro, 12.3% adicional por presentar rechazo después de un año posterior a la suspensión de ciclosporina y 17.8% por presentar toxicidad a azatioprina, básicamente mielotoxicidad, hepatitis y pancreatitis. En total, un 46% de casos reiniciaron el inmunosupresor, solo un 21% de ellos fue motivado por rechazo.

Al incluir en el análisis multivariado, los casos que presentaron rechazo posterior al retiro de ciclosporina, observamos un marcado deterioro en la sobrevida del injerto, cuando se presentó en forma temprana ($p < 0.00001$), y de menor magnitud cuando se presentó tardíamente ($p = 0.0075$), al compararlos con el grupo que no presentó rechazo. Estos datos no son novedad, pues es bien conocido que el rechazo es uno de los principales determinantes de la pérdida del riñón trasplantado y por consiguiente ejerce gran influencia en la sobrevida del injerto a largo plazo.

El estudio posee varias limitantes, que deberan ser objeto de nuevas revisiones o estudios, ya que algunas covariables son muy heterogéneas, como la diversidad del tiempo de administración de ciclosporina entre el trasplante y su retiro, la forma en que se retiró la ciclosporina en las diferentes épocas en el Instituto, el origen del riñón trasplantado, etcétera, por lo que el ajuste de datos a cada covariable resulta muy complejo por no decir imposible. No obstante lo anterior, se optó por someter las diferentes variables y covariables al análisis multivariado, que finalmente valoró y validó las que alcanzaron significancia estadística.

**ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES.

Para finalizar, podemos decir que:

1. La ciclosporina A es y sigue siendo un excelente inmunosupresor, que mejoró la sobrevida del trasplante renal.
2. Nuestros hallazgos sugieren que la ciclosporina A debería ser retirada después de al menos un año de administración continua postrasplante, siempre y cuando la función renal sea estable, y se compruebe mediante biopsia del injerto renal la ausencia de rechazo.
3. La presencia de rechazo nuevamente mostró ser un factor determinante de la menor sobrevida del injerto a largo plazo.
4. El rechazo temprano resultó más perjudicial en la sobrevida del trasplante renal a 10 años, que cuando se presentó más tardíamente.
5. A pesar de los numerosos estudios existentes en la actualidad, muchos de ellos muy bien controlados, randomizados, el retiro de ciclosporina A continúa siendo controversial.
6. Cada centro de trasplante debe revisar su propia experiencia, ya que en muchos casos, y dada la heterogeneidad de variables y covariables, los datos no pueden ser extrapolados a otras poblaciones.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Estadísticas de trasplante de riñón. Dirección del Registro Nacional de Trasplantes. Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA). México, D.F., julio 2001.
- 2.- United States Renal Data System. Excerpt from the 1999 Annual Data Report. Am J Kidney Dis 34 (suppl 1), 1999.
- 3.- Hariharan S, Johnson C, Bresnahan B, Taranto S, McIntosh M, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States. 1988 to 1996. N Engl J Med 342:605-12, 2000.
- 4.- Gauthier Philippe, Helderman Harold J: Cyclosporine avoidance. J Am Soc Nephrol 11: 1933, 2000.
- 5.- Ginns Leo, Cosini Benedict A, Morris Peter J: Immunosuppression in transplantation. 1st Ed. Boston, Blackwell Science, 1999.
- 6.- Danovitch GM: Handbook of Kidney Transplantation. 3rd Ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
- 7.- Calne R, White D, Thiru S, Evans D, McMaster P, Dunn D, Craddock G, Pentlow B, Rolles K: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 2: 1323-7, 1978.
- 8.- Campistol Joseph, Sacks Steven: Mechanisms of nephrotoxicity. Transplantation 69 (12):SS6-10, 2000.
- 9.- Pham PT, Peng A, Wilkinson AH, Gritsch HA, Lassman C, Pham PC, Danovitch, Gabriel: Cyclosporine and tacrolimus associated thrombotic microangiopathy. Am J Kidney Dis 36 (4): 844-850, 2000.
- 10.- De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis 35 (2): 333-346, 2000.
- 11.- Shihab FS, Andoh TF, Tanner AM, Yi H, Bennet WM: Expression of apoptosis regulatory genes in chronic cyclosporine nephrotoxicity favors apoptosis. Kidney Int 56: 2147 – 2159, 1999.
- 12.- Thomas SE, Andoh TF, Pichler RH: Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. Kidney Int 53(4) : 897 – 908, 1998
- 13.- Mihatsch M, Ryffel B, Gudat F: The differential diagnosis between rejection and cyclosporin toxicity. Kidney Int 48: S63-S69, 1995.

- 14.- Ligtner G, Hené RJ, Blankestlin PJ, Koomans HA: Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: ciclosporin A versus Tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 12: 368-373, 2001.
- 15.- Helderman Harold J, Goral Simin: Cyclosporin withdrawal: to be or not to be? *Nephrol Dial Transplant*. 13: 31, 1998.
- 16.- Alberu J, Richaud-Patin Y, Mancilla E, Diliz H, Correa R, Chew-Wong A, Uribe N, Llorente L: Effect of cyclosporine withdrawal on IL-10 production in kidney transplants recipients. *Transplant Proc* 33 (1-2): 2024 – 2027, Feb – Mar 2001.
- 17.- Chugh KS, Jha V: Differences in the care of ESRD patients worldwide: Required resources and future outlook. *Kidney Int* 48: S7 – S13, 1995 (suppl 50).
- 18.- Jha V, Muthukumar T, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Sakhuja V: Impact of cyclosporine withdrawal on living related renal transplants: A single-center experience. *Am J Kidney Dis* 37(1): 119 – 124, 2001.
- 19.- Del Angel L, Sánchez G, Altamira P, Perez-Grovas H, Herrera-Acosta J: Perfil socioeconómico de los pacientes en programa de trasplante renal en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante hemodiálisis del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Memorias del XLIX congreso anual del IMIN. Diciembre 2000.
- 20.- Wells AD, Li XC, Walsh MC, Zheng XX, Wu Z, Núñez G, Tang A, Sayegh M, Hancock NW, Strom TB, Turka LA: Requirement for T-cell apoptosis in the induction of peripheral transplantation tolerance. *Nat Med* 5: 1303-07, 1999.
- 21.- Li Y, Li XC, Zheng XX, Wells AD, Turka LA, Strom TB: Blocking both signal 1 and signal 2 of T-cell activation prevents apoptosis of alloreactive T-cells and induction of peripheral allograft tolerance. *Nat Med* 5: 1298-1302, 1999.
- 22.- Burke JF, Pirsch JD, Ramos EL, Salomon DR, Stablein DM, Van Buren DH, West JC: Long term efficacy and safety of cyclosporine in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 331:358-363, 1994.
- 23.- Sagalowsky AI, Reisman ME, Dawidson I, Toto R, Peters PC, Helderman JH: Late cyclosporin conversion carries risk of irreversible rejection. *Transplant Proc* 20: 157-160, 1988.
- 24.- Sanders C, Julian B, Gaston RS, Deierhoi MH, Diethelm AG, Curtis JJ: Benefits of continued cyclosporin through an indigent drug program. *Am J Kidney Dis* 28: 572-77, 1996.
- 25.- Smith SR, Minda SA, Samsa GP, Harrell FE, Gunelle JC, Coffman TM, Butterfly DW: Late withdrawal of cyclosporine in stable renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 26: 487-494, 1995.

- 26.- Newstead CG, Johnston PA, Will EJ, Davidson AM: The case for withdrawal of cyclosporin after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 13: 28-31, 1998.
- 27.- Deepak D, Kumar A, Srivastava A, Mandhani A, Sharma AP, Gupta A, Sharma RK: Cyclosporin A withdrawal in live related renal transplantation: long term results. *Clinical Transplantation* 15 (2): 136-141, 2001.
- 28.- Heim-Duthoy KL, Chitwood KK, Tortorice KL, Massy ZA, Kasiske BL: Elective cyclosporine withdrawal 1 year after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 24: 846 – 853, 1994.
- 29.- Kasiske BL, Heim-Duthoy K, Ma JZ: Elective cyclosporin withdrawal after renal transplantation. *JAMA* 269: 395 – 400, 1993.
- 30.- Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 1910 – 1917, 2000.
- 31.- Opelz G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 58: 443 – 446, 1994.
- 32.- Busing M, Holzer H, Schareck WD, Mellert J, Greger B, Hopt UT, Lauchart W: Is long-term therapy without cyclosporine A indispensable or dangerous?. One year results of a prospective randomized trial. *Transplant Proc* 21: 1601 – 1603, 1989.
- 33.- Sanders CE, Curtis JJ, Julian BA, Gaston RS, Jones PA, Laskow DA, Deierhoi MH, Barber WH, Diethelm AG: Tapering or discontinuing cyclosporine for financial reasons – a single center experience. *Am J Kidney Dis* 21: 9 – 15, 1993.
- 34.- Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Saxena S, Mehta S, Guleria S, Dwivedi SN, Mehra NK: Results of conversion from triple-drug to double-drug therapy in living related renal transplantation. *Transplantation* 59 (1): 27 – 31, 1995.
- 35.- Weir MR, Ward MT, Blahut SA, Klassen DK, Cangro CB, Bartlett ST, Fink JC: Long term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 59 (4): 1567 – 1573, 2001.
- 36.- Benigni A, Bruzzi I, Mister M: Nature and mediators of renal lesions in kidney transplant recipients given cyclosporine for more than one year. *Kidney Int* 53: 217 – 222, 1999.
- 37.- Manikkam Suthanthiran, Strom Terry B: Renal transplantation. *N Engl J Med* 331(6): 365 – 376, 1994.
- 38.- Schrama Y, Joles JA, Van Tol A, Boer P, Koomans HA, Hene RJ: Conversion to mycophenolate mofetil in conjunction with stepwise withdrawal of cyclosporine in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 69: 376 – 383, 2000.

- 39.- Young Carlton J, Gaston Robert S: Renal Transplantation in Black Americans. *N Engl J Med* 343 (21): 1545 – 1552, 2000.
- 40.- Montagnino G, Tarantino A, Maccario M, Elli A, Cesana B, Ponticelli C: Long term results with cyclosporine monotherapy in renal transplan patients: a multivariate analysis of risk factors. *Am J Kidney Dis* 35 (6): 1135 – 1145, 2000.
- 41.- Chew-Wong A, Alberu J, Abasta M, Alvarez E, Gabilondo F, Correa R: Withdrawal versus continuous cyclosporine therapy in kidney transplant recipients on one haplotype-matched donors. *Transplant Proc* 31(1-2): 1106 – 1109, 1999.
- 42.- Helderman JH, Goral S: Cyclosporin withdrawal: to be or not to be. *Nephrol Dial Transplant* 13 (1): 31 – 33, 1998.
- 43.- Thervet E, Morelon E, Ducloux D, Bererhi L, Noel LH, Janin A, Bedrossian J, Puget S, Chalo JM, Mihatsch M, Legendre C, Kreis H: A pilot study of cyclosporine withdrawal in stable renal transplant recipients after azathioprine-mycophenolate mofetil conversion. *Transplant Proc* 32 (8):2778, 2000.
- 44.- Thervet E, Morelon E, Ducloux D, Bererhi L, Noel LH, Janin A, Bedrossian J, Puget S, Chalo JM, Mihatsch M, Legendre C, Kreis H: Cyclosporine withdrawal in stable renal transplant recipients after azathioprine – mycophenolate mofetil conversion. *Clin Transplant* 14 (6):561 – 566, 2000.
- 45.- Gijtenbeek JM, Van Den Bent MJ, Vecht CJ: Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 246 (5): 339 – 346, 1999.
- 46.- Suthanthiran M, Strom TB: Renal transplantation. *N Engl J Med* 331(6): 365 – 376, 1994.
- 47.- Gummert JF, Ikonen T, Morris RE: Newer Immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 10: 1366 – 1380, 1999.
- 48.- Klompmaaker IJ, Homan van der Heide JJ, Tegzess AM, Meijer S, Haagsma EB, Verwer R, Slooff MJH: Effects of cyclosporin A withdrawal on renal function and renal stimulation in liver transplant patients treated with triple-drug immunosuppression for over 2 years. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1629 – 1633, 1994.
- 49.- Luke Robert: New issues in therapy after renal transplantation. *N Engl J Med* 331(6): 393 – 395, 1994.
- 50.- Vathsala A, Woo KT: Renal transplantation in cyclosporine-treated recipients at the Singapore General Hospital. *Clin Transplant* 12(1): 189 – 197, 1999.
- 51.- Franceschini N, Alpers CE, Bennett WM, Andoh TF: Cyclosporine arteriopathy: effects of drug withdrawal. *Am J Kidney Dis* 32(2): 247 – 253, 1998.

- 52.- Keitel E, Michelon T, Domínguez V, Bittar AE, Santos AF, Goldani JC, Neumann J, García V: Long term evaluation of two protocols of elective cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 31 (7): 3013 – 3015, 1999.