

## CONCEPTOS ACTUALES SOBRE INMUNOSUPRESION DEL PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL

R. D'ACHIARDI

### INTRODUCCION

A principios del Siglo Veinte Alexis Carrel demostró que los vasos sanguíneos se podían unir y aunque hizo varios trasplantes en animales de experimentación estos injertos nunca sobrevivieron. La razón permaneció desconocida hasta la década del cuarenta cuando se definió la respuesta inmune a un injerto y se necesitaron doce años más para aclarar la naturaleza de las células linfoides e iniciar la búsqueda de agentes que modificaran su respuesta. Las drogas que se investigaron inicialmente fueron las utilizadas para el tratamiento de neoplasias: 6 mercaptopurina, azatioprina, agentes alquilantes, ciclofosfamida; enzimas como la asparginasa; corticosteroides, antihistamínicos, hormonas sexuales; antibióticos como la actinomicina D, etc. De los anteriores solo se han utilizado en trasplante renal los que tienen buen efecto inmunosupresor y poca toxicidad, junto con otros medicamentos o métodos que mencionaremos más adelante.

El eje del tratamiento del paciente con trasplante renal es un manejo adecuado de la inmunosupresión, tanto para evitar como para tratar el rechazo, teniendo como meta una mejor sobrevida del injerto y del receptor. La causa más frecuente de pérdida del riñón trasplantado es el rechazo, que se clasifica en hiperagudo, agudo acelerado, agudo y crónico. El rechazo hiperagudo lleva a la pérdida temprana e inevitable del injerto. El crónico, relacionado con la respuesta inmune del receptor y quizá con una supresión inadecuada, produce la pérdida del riñón en for-

ma lenta. El rechazo agudo que se presenta en forma casi inevitable después del trasplante renal, habitualmente responde en forma adecuada al tratamiento, que consiste clásicamente en un incremento temporal de la dosis de esteroides, sin modificar la de azatioprina. Algunas veces el tratamiento, tanto profiláctico como del episodio de rechazo no es efectivo y se puede perder el riñón en días o semanas. En otras oportunidades se evita o controla el rechazo pero se favorece la aparición de complicaciones.

El uso en la última década de una inmunosupresión profiláctica menos agresiva, de dosis menores de esteroides en el tratamiento del rechazo agudo y limitación del número de rechazos que se deben tratar, ha mejorado la sobrevida del paciente sin incrementar la del injerto. Sin embargo, la inmunosupresión clásica es muy inespecífica lo que incide en la aparición de complicaciones principalmente infecciosas, y en un aumento de la mortalidad del receptor, lo que ha llevado a buscar en forma insistente el agente inmunosupresor ideal con una acción más selectiva y menos efectos colaterales. Como consecuencia, se han utilizado junto con la terapia inmunosupresora habitual preparaciones antilinfocíticas (globulinas antilinfocítica y antitimocítica y anticuerpos monoclonales), remoción de componentes de la respuesta inmune (plasmaféresis y drenaje del conducto torácico), transfusiones sanguíneas, agentes físicos como rayos X, extirpación de órganos (timectomía, nefrectomía y esplenectomía) y nuevas drogas como ciclosporina A, sin que hasta el momento se haya encontrado el medicamento ideal que permita reemplazar la medicación clásica.

En la mayoría de los centros de trasplante renal se continúa utilizando corticosteroides

---

Dr. Roberto D'Achiardi Rey: Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital Militar Central; Profesor de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. D'Achiardi.

(prednisona, prednisolona) y azatioprina como tratamiento profiláctico convencional. Cuando la azatioprina debe suspenderse en forma temporal o definitiva, se recurre a la ciclofosfamida. El tratamiento del rechazo se hace con un incremento temporal en la dosis de esteroides. Se ha demostrado que el rechazo responde tanto a una dosis baja (3 mg/kilo) como alta (30 mg/kilo) de prednisona o su equivalente, administrada en forma oral o parenteral. Un esquema terapéutico representativo, es el actualmente utilizado en el programa de trasplante renal del Hospital Militar Central de Bogotá. Tabla 1.

En caso de rechazo se administran 250 mg diarios de metilprednisolona intravenosa por cuatro días, sin modificar la inmunosupresión de base. No se debe pasar de 5 gr por riñón trasplantado. Si no hay respuesta adecuada, se utilizan una a tres irradiaciones de 150 rads cada una por episodio de rechazo, sin pasar de 1500 rads por riñón trasplantado.

Además de esquemas como el mencionado, se han utilizado otra serie de métodos a través de los años para tratar de reemplazar o ayudar a los medicamentos usuales en el manejo del trasplante renal. A continuación

Tabla 1. Esquema terapéutico. Programa de trasplante renal. Hospital Militar.

1. Azatioprina:	
1er. día	4-5 mg/kilo
2º día en adelante	2-2.5 mg/kilo
—Ajustar dosis de acuerdo a recuento leucocitario (reducir dosis si los leucocitos bajan de 5.000 mm <sup>3</sup> ).	
—Ajustar dosis de acuerdo a función renal (Función renal disminuida: usar 30-50% de la dosis).	
2. Corticosteroides:	
—Día 0	Metilprednisolona 500 mg VIV
—Día 1	Metilprednisolona 500 mg VIV
—Día 2	Prednisona 200 mg vía oral
—Día 3-14	Reducir prednisona en forma rápida hasta una dosis de 1 mg/kilo/día
—Día 15-30	Reducir prednisona hasta 0.5 mg/kilo/día
—Día ≥ 31	Reducir gradualmente la prednisona hasta dosis de mantenimiento de 10-15 mg/día, antes del sexto mes
3. Ciclofosfamida:	
—Dosis diaria: 1-2 mg/kilo	
—Ajustar dosis de acuerdo a recuento leucocitario	

haremos referencia a los conceptos actuales sobre cada uno de estos agentes terapéuticos.

## PREPARACIONES ANTILINFOCITICAS

**Globulina Antilinfocítica (ALG).** Con base en trabajos experimentales realizados a principios de la década del sesenta, Starzl publicó en 1967 la primer experiencia con el uso de ALG en seres humanos (1). Las opiniones sobre su utilidad en trasplante renal son diferentes y en ocasiones contradictorias, lo que no es extraño dada la falta de una preparación estandarizada (es un producto biológico de variada potencia de acuerdo al tipo de animal utilizado, ruta de administración, la purificación de la globulina y la forma como se administra al paciente). Tiene un profundo efecto supresor sobre la inmunidad celular, con depleción de los linfocitos circulantes y también de aquellos localizados en órganos linfoides.

Algunos investigadores no encontraron beneficio con la administración de ALG; mientras otros reportaron un aumento en la supervivencia del injerto cuando el suero fue iniciado en el momento del trasplante (1-6). La experiencia europea, limitada a grupos seleccionados de pacientes, muestra reducción en la incidencia de episodios tempranos de rechazo, así como mejoría en la sobrevida del injerto (7). El efecto secundario más frecuente es la anafilaxia, que se puede prevenir utilizando en forma rutinaria la prueba de sensibilidad previa a su aplicación, tanto para ALG como para otros sueros antilinfocíticos. Otros efectos secundarios son reacciones plaquetarias, enfermedad del suero, infecciones crónicas y proteinuria.

Hasta el momento no existe evidencia definitiva acerca de la real utilidad de la globulina antilinfocítica, por lo que se hacen necesarios nuevos estudios prospectivos, utilizando preparaciones estandarizadas, dosis bien definidas, monitoreo inmunológico continuo y un cuidadoso seguimiento, antes de considerarla como una droga de primera línea en inmunosupresión del paciente con trasplante renal.

*Inducción de la supresión* Produce una depleción de los linfocitos T y eventualmente de los B de los órganos linfoides centrales. Han pasado más de diez años desde que se realizó el primer estudio con ATG en humanos (8), sin que hasta el momento se tenga una idea definida de su utilidad.

Los estudios más recientes y serios muestran resultados variables: ningún aumento en la supervivencia del injerto (9), acción limitada a un grupo selecto de pacientes (10), comienzo más tardío (7) y duración más corta del episodio de rechazo (11), menor incidencia de rechazo y un incremento en la sobrevivencia del riñón trasplantado (7, 12, 13). La eficacia de la ATG ha sido sugerida también por Kountz y colaboradores (14) y se ha informado acerca de la utilidad de monitorizar las células T durante su administración, para mantener niveles terapéuticos adecuados (15). Un estudio reciente, basado en este último método demostró que el uso de ATG junto con terapia convencional en trasplante de cadáver, disminuyó los episodios de rechazo y la dosis de esteroides requerida para controlarlos durante el primer mes, sin modificar su incidencia posterior. También un incremento en la supervivencia del injerto de 27% a dos años, cuando se comparó con el uso exclusivo de terapia convencional (16). Se han informado buenos resultados con su uso en episodios de rechazo agudo (17-19). Uno de los efectos colaterales indeseables es la infección. Para algunos autores hay un aumento de infecciones virales y por hongos (16) que no demuestran otros (13, 17).

Quizá el utilizar preparaciones estandarizadas menos tóxicas y en dosis más reducidas y bien controladas de Globulina antitimocítica, así como monitorizar los linfocitos T durante su administración, reduzca la incidencia de efectos secundarios y permita al paciente trasplantado el beneficio de presentar episodios de rechazo menos frecuentes y más fáciles de tratar, e incluso lograr una mejor supervivencia del injerto.

**Anticuerpos Monoclonales (AM).** Como ya se mencionó, una de las mayores limitaciones de la inmunosupresión actual es su inespecificidad, siendo muy difícil moni-

torizar su acción sobre cada paciente, excepto por el resultado final. El rechazo ha sido la única indicación de una supresión insuficiente y la infección la única medida de exceso de supresión.

Dado que la respuesta inmune está controlada por diversos subgrupos de linfocitos T que aumentan o disminuyen la inmunidad celular y humoral, se pueden suceder cambios en estas poblaciones linfocitarias que son desconocidos para el clínico por falta de un monitoreo adecuado. La técnica de los hibridomas permite en la actualidad la producción de anticuerpos monoclonales específicos y gracias a ellos, monitorizar la respuesta inmune del paciente y sus cambios con los agentes inmunosupresores (20-22). Hasta el momento se han utilizado los siguientes anticuerpos monoclonales: OKT3 que reacciona con todos los linfocitos T periféricos, OKT4 con los ayudantes/inductores, OKT6 con los timocitos, OKT8 con las células T supresoras/citotóxicas, OKT10 con linfocitos inmaduros/inactivos y OKML con monocitos/granulocitos/ células "asesinas" naturales.

Monitorizando las diversas subpoblaciones de linfocitos se ha demostrado que una relación normal o elevada de AM OKT4 a OKT8 en un paciente trasplantado se asocia con rechazo, a menos que el donante sea HLA idéntico o el número total de células T muy bajo. Cuando esta relación fue baja, rara vez se presentaron episodios de rechazo (21). Se han tratado episodios de rechazo agudo con OKT3, que produce una rápida depleción linfocitaria y reversión del rechazo en un periodo de 2 a 7 días. En nuevos episodios de rechazo agudo del trasplante renal efecto. En todos los casos se presentó fiebre y escalofrío relacionados con la primera y segunda dosis (23). El paso siguiente será el tratamiento de estos episodios con AM más específicos, dado que el OKT3 afecta toda la población de linfocitos T maduros circulantes.

Esta segunda generación de preparaciones antilinfocíticas que se inicia con los anticuerpos monoclonales, es más específica y puede ser la clave para el manejo de la inmuno-

supresión en el futuro. Permite un monitoreo permanente e individual de la respuesta inmune y la prevención y tratamiento de episodios de rechazo agudo del trasplante renal manipulando poblaciones seleccionadas de linfocitos.

#### REMOCION DE COMPONENTES DE LA RESPUESTA INMUNE

**Plasmaféresis.** Es un método efectivo de depleción de inmunoglobulinas y complemento a corto plazo. Deprime los mecanismos humorales de rechazo removiendo anticuerpos, y los celulares por depleción de factores séricos requeridos para la citotoxicidad celular. A pesar de que el rechazo agudo se ha considerado clásicamente celular y por consiguiente tratable con esteroides y sueros antilinfocíticos, se ha comprobado un componente humoral en diversos estudios. Este factor puede estar relacionado con una pobre respuesta del rechazo a los esteroides y mal pronóstico.

La plasmaféresis se ha utilizado en el tratamiento de rechazo agudo con componente vascular mediado por anticuerpos y resistente a esteroides, que usualmente lleva a la pérdida del injerto. Estudios no controlados y sin validez estadística informaron buen control del rechazo con plasmaféresis (24-26). Power y colaboradores (27) utilizando intercambios de 2 a 4 litros por tres a cuatro días, no encontraron beneficio. Kirubakaran (28) administró a dos grupos de doce pacientes, con trasplante renal de cadáver, metilprednisolona con o sin plasmaféresis, encontrando al cabo de un mes mejoría en el 50% de los que no recibieron y 25% de los que recibieron plasmaféresis. Adams y colaboradores (29) trataron rechazos resistentes a esteroides con plasmaféresis en días alternos, seguida por la administración de metilprednisolona; en 51 pacientes, el 65% presentaron rápida y notoria mejoría de la función renal, mientras el 35% no respondieron y regresaron a hemodiálisis.

En conclusión, la efectividad de la plasmaféresis como tratamiento coadyuvante del rechazo agudo no ha sido satisfactoriamente

comprobada y puede presentar efectos colaterales indeseables. Se ha considerado que puede remover factores humorales protectores del riñón. Estudios futuros permitirán esclarecer si la plasmaféresis es un tratamiento útil en casos de rechazo agudo que no responde a la terapia habitual.

**Drenaje del Conducto Torácico.** Se practica a través de una fistula cervical del conducto torácico, para depletar el organismo de linfocitos y disminuir en forma significativa los niveles de inmunoglobulinas y complemento.

Se ha usado como coadyuvante de la terapia convencional en algunos centros, iniciando su uso al menos cuatro semanas antes del trasplante y continuándolo 2 a 3 semanas después del mismo. Si se utiliza por un periodo inferior a cuatro semanas antes del trasplante o al tiempo del mismo, es menos efectivo. Se ha informado que produce notoria disminución de los episodios de rechazo durante los tres primeros meses y aumento de la supervivencia del injerto, sin modificación de la del receptor, a un año. Sin embargo esta ventaja obtenida durante el primer año, disminuye al año siguiente por una pérdida significativa de injertos. Es posible que su principal uso sea en casos de pacientes con anticuerpos calientes antilinfocitos T (relacionados con rechazo hiperagudo) y en casos de retrasplante renal. Sus inconvenientes son una hospitalización prolongada y la exposición del conducto torácico a la superficie exterior, con el riesgo de infección (30-32).

Los factores anteriormente mencionados impiden su utilización en forma rutinaria. Además, al no contar en la actualidad con una terapia adecuada de mantenimiento, el buen efecto inicial logrado por una depleción temprana de linfocitos no puede ser completamente explotado.

#### TRANSFUSIONES SANGUINEAS

El uso de transfusiones antes del trasplante fue proscrito durante muchos años para evitar la sensibilización contra los antígenos HLA y disminuir el riesgo de inducción de inmunidad celular con linfocitos citotóxicos.

Los conceptos han cambiado y en la actualidad se acepta ampliamente que las transfusiones pretrasplante mejoran el pronóstico de los injertos renales especialmente de cadáver. Su acción no es bien conocida y se puede relacionar con una cadena de eventos inmunológicos y no inmunológicos que determinan su efecto final. Quizá, además de condicionar el sistema inmune, favorecen la selección de pacientes con respuesta inmune exagerada.

En 1973 se observó por primera vez que los recipientes no transfundidos tenían una supervivencia menor del injerto que los transfundidos (33). Lo anterior llevó a la realización de varios estudios prospectivos cuyos resultados indicaron que las transfusiones pretrasplante producían mejoría de la supervivencia del injerto, tal como había sido descrito en estudios retrospectivos (34).

Con el uso de transfusiones, Salvatierra demostró un incremento del 32 al 60% de riñón de cadáver funcional durante el primer año (35). El hecho cada vez más aceptado de una correlación directa entre la sobrevida del injerto y el número de transfusiones (p.e. más de 20) (36), es sin embargo controvertido; se ha observado una mejor sobrevida del injerto con solo cinco transfusiones (37). El uso de transfusiones de sangre total, glóbulos rojos empaquetados o glóbulos rojos lavados, parece ser igualmente efectivo (36). Hay sugerencias de que la sangre refrigerada no es igualmente efectiva (38). Posiblemente el volumen de sangre de cada transfusión pueda reducirse sin pérdida de su acción (34). La transfusión transoperatoria de pacientes no transfundidos previamente parece no ser efectiva (36, 38, 39), a pesar de lo sugerido por algunos investigadores (40, 41). El tiempo transcurrido entre la transfusión y el trasplante es irrelevante (34, 36). Una vez la transfusión ha inducido su efecto, la duración es prolongada. El riesgo de desarrollar linfocitotoxicidad después del trasplante es relativamente bajo (34). No más de 20-30% de pacientes transfundidos durante diálisis desarrollan anticuerpos citotóxicos (42), independiente del número de transfusiones administradas.

Salvatierra reportó buenos resultados con la administración de transfusiones del futuro donante al receptor. Se administran tres transfusiones de sangre fresca total cuando hay un haplotipo diferente y la reactividad en el cultivo mixto de linfocitos es alta. La sensibilización del futuro receptor no es mayor de 30%, y éste paciente podrá recibir posteriormente un injerto de cadáver. Trasplantes intrafamiliares realizados en quienes no se sensibilizaron tienen una supervivencia de riñón similar a la obtenida en trasplante con HLA idéntico (43).

A pesar de que no existe un protocolo definido sobre administración de transfusiones sanguíneas, la mayoría de investigadores están de acuerdo en que su uso pretrasplante incrementa en forma considerable la supervivencia del injerto de cadáver. Opelz ha confirmado que más de diez transfusiones producen una supervivencia del injerto de cadáver de 87% al año (44). Para Salvatierra, la transfusión del donante vivo a su receptor conlleva una supervivencia del riñón trasplantado cercana a 97% durante el primer año (43). Analizando los datos anteriores en forma optimista, habría una expectativa universal de 85 a 95% de sobrevida del riñón trasplantado en el primer año.

#### EXTIRPACION DE ORGANOS

**Timectomía.** No ha probado ser útil (45), ni existen bases racionales para usar esta modalidad terapéutica en pacientes con trasplante renal.

**Nefrectomía bilateral.** Se usó durante varios años en forma rutinaria como cirugía previa al trasplante renal. En la década pasada su uso declinó en forma considerable, cuando la experiencia mostró que no era necesaria en la mayoría de pacientes. Produce agravamiento de la anemia y osteodistrofia renal, y dificulta el manejo de líquidos del paciente en diálisis crónica. Su uso se ha limitado a casos intratables de hipertensión arterial, infección renal crónica asociada o no a reflujo vésico-ureteral y sangrado o infección de riñones poliquísticos (46). La literatura no respalda un efecto beneficioso de la nefrec-

tomía bilateral sobre la supervivencia del injerto, excepto por el "Registro de Trasplante Renal Humano", que mostró una leve aunque significativa mejoría de la supervivencia del riñón de cadáver trasplantado en pacientes nefrectomizados (47). La razón podría ser un mayor requerimiento de transfusiones por el paciente nefrectomizado en diálisis.

Aunque la nefrectomía bilateral pudiera traer algunas ventajas al paciente trasplantado, estas son insuficientes para justificarlo dentro de un protocolo de rutina, debido a la considerable morbilidad asociada con este procedimiento.

**Esplenectomía.** Su mecanismo de acción en trasplante renal aún no ha sido completamente esclarecido. Elimina una masa considerable de tejido linfoide, y minimiza el efecto leucopenizante de la azatioprina, permitiendo su administración en dosis mayores, por lo que se ha usado en forma rutinaria por algunos grupos desde la década del 60. No debemos olvidar que es una cirugía mayor con complicaciones potenciales.

En algunos estudios no se ha encontrado beneficio con la esplenectomía (47-48), aunque el último reporte del "Registro de Trasplante Renal" sugiere que incrementa en 10% la supervivencia del injerto durante el primer año (47). Opelz y Terasaki no detectaron efecto benéfico de la esplenectomía en 1650 trasplantes renales (49). Pierce informó buenos resultados en el segundo trasplante renal, si la causa de falla del primero fue rechazo (50). Otros autores mencionan aumento en la funcionalidad de riñón de cadáver el primer año (51, 52). Stuart y colaboradores en un estudio prospectivo encontraron buen efecto de la esplenectomía en el primer trasplante renal de cadáver. La supervivencia tanto del injerto como del receptor fueron mejores, relacionadas con disminución en la frecuencia e intensidad de los episodios de rechazo (53), superando los buenos resultados a sus potenciales efectos secundarios, incluido el riesgo de sepsis tardía. El grupo de Najarian informó mayor funcionalidad del riñón durante los dos primeros años en receptores esplenectomi-

zados de primer trasplante, sin comprometer la supervivencia del paciente. El efecto fue similar en diabéticos y no diabéticos y benefició tanto los trasplantes intrafamiliares como los de cadáver (excepto en hermanos HLA idénticos). La esplenectomía pretrasplante se relacionó con una mejor supervivencia del injerto a 2 años (79%) comparada con la que se hizo en forma simultánea (68%). La supervivencia del paciente se vio afectada en algunos casos en que la esplenectomía fue simultánea con el trasplante (54). La incidencia de infecciones fue similar para ambos grupos, esplenectomizados o no (54).

Con base en la experiencia actual, estaría plenamente justificada la práctica de esplenectomía en pacientes con leucopenia asociada a hiperesplenismo durante diálisis (55). Su uso rutinario pretrasplante debe ser considerado en forma individual, de acuerdo a la morbilidad que cada centro tenga con el procedimiento y destinada solo a futuros receptores de riñón intrafamiliar HLA no idéntico o de cadáver. Se espera que este procedimiento incremente la supervivencia del riñón injertado en 10 a 15% al cabo de los dos primeros años. El riesgo de sepsis disminuye con el uso adecuado de antibióticos profilácticos y de la vacuna contra el neumococo (53).

#### RADIOTERAPIA

Se ha utilizado en diversas formas sin que su eficacia haya sido definitivamente comprobada. Su acción es antiinflamatoria, disminuyendo la migración de linfocitos y destruyendo linfocitos T mediadores del rechazo. Su efecto inmunosupresor debe ser leve, pues su acción está dirigida solo a la parte eferente de la respuesta inmune.

En la experiencia inicial con trasplante renal se utilizó irradiación corporal total, pero dada su elevada mortalidad fue abandonada simultáneamente con el advenimiento de la azatioprina. Luego se utilizó la irradiación de sangre total, que producía una profunda trombocitopenia sin demostrar una acción inmunosupresiva adecuada. Además su técnica era difícil y requería acceso crónico al espacio vascular favoreciendo la aparición de

infecciones. La irradiación profiláctica del injerto después del trasplante renal, tampoco probó ser efectiva. Hoy solo se utiliza radioterapia como coadyuvante en el tratamiento del rechazo agudo del trasplante cuando éste no responde a la terapia esteroidea. A pesar de que no existe evidencia clara de su utilidad, tampoco produce efectos locales o sistémicos indeseables.

Actualmente la radioterapia se utiliza en algunos centros de trasplante, incluido el nuestro, como terapia coadyuvante en el manejo del rechazo agudo.

#### CICLOSPORINA A (CiA)

Es un fungostático extraído de los hongos *Cylindrocarpon Lucidum* y *Trichoderma Polysporum*, cuyas propiedades inmunosupresoras fueron descubiertas hacia 1976. Actúa sobre las células T ayudantes en fase temprana de su transformación y quizá sobre algunos linfocitos B antes de ser inducidos a proliferar por un estímulo antigénico. Su utilidad en trasplantes de órganos ha sido ampliamente comprobada en estudios de experimentación animal.

Calne ha sido uno de los principales propulsores de la CiA en trasplante humano. En sus estudios iniciales demostró que es un poderoso inmunosupresor, efectivo sin el uso adicional de corticosteroides, en injerto renal, hepático y pancreático (60-62). Puede producir deterioro de la función renal, que fue mal interpretada como rechazo agudo y llevó al uso excesivo de esteroides y otros inmunosupresores, con una alta incidencia de infecciones bacterianas, virales y por hongos, y al desarrollo de algunos linfomas. Con base en la experiencia anterior, decidió administrar CiA en riñones con función adecuada y en dosis estandarizadas (dosis inicial: 17 mg/kilo/día, con reducción a 12 mg/kilo/día al final del primer mes y dosis de mantenimiento de 6-8 mg/kilo/día), con lo que obtuvo una supervivencia del riñón de cadáver de 86% el primer año (63). Pacientes con efectos colaterales indeseables de esteroides pueden cambiarse a CiA con buenos resultados. El rechazo agudo en pacientes bajo tratamiento con CiA debe tratarse con dosis

crecientes de esteroides. Si persiste, se sugiere cambiar la inmunosupresión por la habitual.

Starzl utilizó CiA en combinación con esteroides reportando sobrevida de 80% del injerto al año (64) y preconiza el uso de terapia combinada. Sin embargo, al revisar cuidadosamente sus resultados, es evidente que 9 de 66 pacientes murieron antes de un año, 7 de ellos de infección y en cinco casos por gérmenes oportunistas. Morris en estudio comparativo encontró resultados similares utilizando inmunosupresión convencional y CiA en trasplante renal (65). A pesar de que una de las complicaciones más frecuentes de la CiA es la nefrotoxicidad, no se han encontrado hallazgos histológicos específicos, excepto por un cuadro de trombosis glomerular e injuria tubular, recientemente descrito (66). Otros efectos son: hepato y neurotoxicidad, hipertriosis, hipertrofia de las encías, tumores benignos de seno, linfomas y psicosis depresiva.

Estudios prospectivos definirán su efectividad real. Quizá sea una droga para intercambiar con azatioprina, o tal vez se pueda utilizar como un inmunosupresor único.

#### BIBLIOGRAFIA

1. - STARZL TE, MARCHIORO TL, PORTER KA, IWASAKI Y, CERELLI J. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver transplantation and in human renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124: 301-308.
2. - SAMSON JR, BARNES AD, HALL CL. A randomized prospective clinical trial of antilymphocyte globulin in 100 cadaveric renal transplants. *Postgrad Med J Suppl* 1976; 52: 75-77.
3. - SHEIL AGR, MEARS D, KELLY GE. Controlled clinical trial of antilymphocyte globulin in patients with renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1971; 1: 359-363.
4. - NAJARIAN JS, SIMMONS RL, CONDIE RM, et al. Seven years experience with antilymphoblast globulin for renal transplantation from cadaver donors. *Ann Surg* 1976; 184: 352-267.
5. - MANNICK JA, DAVIS RC, COOPERBAND SR, et al. Rabbit antihuman lymphocyte globulin in cadaver kidney transplantation. *N Engl J Med* 1971; 284: 1109-1115.
6. - THOMAS F, MENDEZ-PICON J, THOMAS J. Effect of antilymphocyte globulin potency on survival of cadaver renal transplants. *Lancet* 1977; 2:671-674.
7. - GROTH CG. The value of ALG and ATG in clinical renal transplantation. Recent European experience. *Transpl Proc* 1981; 12: 460-462.
8. - STARZL TE, BRETTSCHEIDER L, PENNI, et al. A trial with antilymphocyte globulin in man. *Transpl Proc* 1969; 1: 449-454.
9. - UITTENBOGAART CH, ROBINSON BJ, MALEKSADEH MH, et al. Use of antilymphocyte globulin (Dose by rosette protocol) in pediatric allograft recipients. *Transplantation* 1979; 28: 291-293.
10. - TURCOTTE JG, FEDUSKA NJ, HAINES RF, et al. Antithymocyte globulin in renal transplant recipients: a clinical trial. *Arch Surg* 1978; 106:484-488.
11. - BIRKELAND SA. A controlled trial of treatment with ATG in established rejection of renal allografts. *Acta Med Scand* 1975; 198: 489-496.

12. - BUTT KMH, ZIELINSKI CM, PARSIA I, et al. Trends in immunosuppression for kidney transplantation. *Kidney Int* 1978; 13 (suppl 8): 95-98.
13. - DIETHELM AG, BLACKSTONE E, WHELCHERL JD, et al. The adjunctive value of equine antithymocyte membrane globulin in a randomized study of patients undergoing cadaveric renal transplantation. *Transpl Proc* 1979; 9: 27-30.
14. - KOUNTZ SL, BUTT KMH, RAO TKS, et al. Antithymocyte globulin (ATG): Dosage and graft survival in renal transplantation. *Transpl Proc* 1977; 9: 1023-1026.
15. - COSIMI AB, WORTIS HH, DELMONICO FL, RUSSELL PS. Randomized clinical trial of ATG in cadaver renal allograft recipients: Importance of T cell monitoring. *Surgery* 1976; 80: 155-163.
16. - KREIS H, MANSOURI R, DESCAMPS JM, et al. Antithymocyte globulin in cadaver kidney transplantation: A randomized trial based on T-cell monitoring. *Kidney Int* 1981; 19: 438-444.
17. - LIGHT JA, ALJANI MR, BIGGERS JA, et al. Antilymphocyte globulin (ALG) reverses "irreversible" allograft rejection. *Transpl Proc* 1981; 13: 475-481.
18. - SHIELD CF, COSIMI AB, TOLKOFF-RUBIN N, et al. Use of antithymocyte globulin for reversal of acute allograft rejection. *Transplantation* 1979; 28: 461-464.
19. - NOWYGRAD R, APPEL G, HARDY MA. Use of ATG for reversal of acute allograft rejection. *Transpl Proc* 1981; 13: 469-472.
20. - DIAMOND BA, YELTON DE, SCHARFF MD. Monoclonal antibodies: a new technology for producing serologic reagents. *N Engl J Med* 1981; 304: 1344-1349.
21. - COSIMI AB, COLVIN RB, BURTON RC, et al. Use of monoclonal antibodies to T-cell subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1981; 305:308-314.
22. - RUSSELL PS. Monoclonal antibodies in renal transplantation: preliminary results. *Kidney Int* 1981; 20:530-537.
23. - COSIMI AB, BURTON RC, COLVIN RB, et al. Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation* 1981; 32: 535-539.
24. - CARDELLA CJ, SUTTON D, ULDALL, PR, de Veber GA. Intensive plasma exchange and renal transplant rejection. *Lancet* 1977; 1: 264.
25. - NAIK RB, ASHLIN R, WILSON C, et al. The role of plasmapheresis in renal transplantation. *Clin Nephrol* 1979; 11: 245-248.
26. - CARDELLA CJ, SUTTON DMC, KATZ A, et al. A controlled trial evaluating intensive plasma exchange in renal transplant recipients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980; 19.
27. - POWER D, NICHOLLS A, MUIRHEAD N, et al. Plasma exchange in acute renal allograft rejection: Is a controlled trial really necessary? *Transplantation* 1981; 32:162-163.
28. - KIRUBAKARAN MG, DISNEY APS, NORMAL J, PUGSLEY DJ, MATHEW TH. A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Transplantation* 1981; 32: 164-165.
29. - ADAMS MB, KAUFFONAN HM, HUSSEY CV, et al. Plasmapheresis in the treatment of refractory renal allograft rejection. *Transpl Proc* 1981; 13:491-494.
30. - STARZL TE, WEIL R, KOEP U, et al. Thoracic duct fistula and renal Transplantation. *Ann Surg* 1979; 190: 474-486.
31. - STARZL TE, WEIL R, KOEP LJ, et al. Thoracic duct drainage before and after cadaveric kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 815-821.
32. - STARZL TE, KLINTMALM GBG, IWATSUKI S, WEIL III R. Late followup after thoracic duct drainage in cadaveric renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153:377-382.
33. - OPELZ G, SENGAR DPS, MICKEY MR, TERASAKI PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transpl Proc* 1973;5:253-259.
34. - OPELZ G, MICKEY MR, TERASAKI PI. Blood transfusions and kidney transplants: Remaining controversies. *Transpl Proc* 1981; 13:136-141.
35. - SALVATIERRA O, AMEND W, VINCENTI F, et al. 1500 renal transplants at one center: Evolution of a strategy for optimal success. *Am J Surg* 1981; 142:14-20.
36. - OPELZ G, TERASAKI PI. In Terasaki PI (ed) *Histocompatibility Hesting 1980*. UCLA Tissue Typing Laboratory, pp. 592-594.
37. - VINCENTI F, DUCA R, AMEND W, et al. Immunologic Factors determining survival of cadaver - kidney transplants. *N Engl J Med* 1978; 299: 793-798.
38. - OPELZ G, TERASAKI PI. Improvement of kidney-graft survival with increased number of blood transfusions. *N Engl J Med* 1978; 299: 799-803.
39. - OPELZ G, TERASAKI PI. Importance of preoperative (not peroperative) transfusions for cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1981; 31: 106-108.
40. - STILLER CR, LOCKWOOD BL, SINCLAIR NR, et al. Beneficial effect of operation day Blood transfusions on human renal - allograft survival. *Lancet* 1978; 1:169-170.
41. - WILLIAMS KA, TING A, FRENCH ME, OLIVER D, MOORRIS PJ. Peroperative blood transfusions improve cadaveric renal-allograft survival in non-transfused patients. *Lancet* 1980; 1:1104-1106.
42. - CARPENTER CB. Deliberate transfusion of potential renal transplant recipients with specific donor blood. *Am J Kidney Dis* 1981; 1: 116-118.
43. - SALVATIERRA O, VINCENTI F, AMEND W, et al. Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living related renal transplantation. A new approach. *Ann Surg* 1980; 192: 543-552.
44. - OPELZ G, GRAVER B, TERASAKI PI. Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusion. *Lancet* 1981; 1: 1223-1225.
45. - STARZL TE, PORTER KA, ANDRES G. Thymectomy and renal homotransplant. *Clin Exp Immunol* 1970; 6:803-810.
46. - HOLLENBERG NK, TILNEY LN. Renal Transplantation: Donor selection and surgical aspects. In: Brenner BM, Rector FC (eds): *The kidney*. Second Edition. Philadelphia. W. B. Saunders Col. 1981 ;pp 2599-2617.
47. - Advisory Committee to the Renal Transplant Registry: The 13 th report of the Human Renal Transplant Registry. *Transpl Proc* 1977; 9: 9-26.
48. - OPELZ G, TERASAKI PI. Effect of splenectomy on human renal transplant. *Transplantation* 1973; 15: 605-609.
49. - OPELZ G, TERASAKI PI, GRAVER B. Correlation between number of pre-transplant blood transfusions and kidney graft survival. *Transpl Proc* 1979; 11: 145-147.
50. - PIERCE JC, HUME DM. The effect of splenectomy on the survival of first and second renal homotransplants in man. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127: 1300-1306.
51. - KAUFFMAN HM, SWANSON MK, MCGREGOR WR, RODGES RE, FOX PS. Splenectomy in renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 33-40.
52. - Kidney Transplant Histocompatibility Study. Analysis of the data. Phase one: An overview. National Institutes of Health 1980.
53. - STUART FP, RECHARD CR, KETEL BL, SCHULATZ JA. Effect of splenectomy on first cadaver kidney transplants. *Ann Surg* 1980; 192: 543-552.
54. - FRYD DS, SUTHERLAND DER, SIMMONS L, et al. Results of a prospective randomized study on the effect of splenectomy versus no splenectomy on renal transplant patients. *Transpl Proc* 1981; 13:48-55.
55. - MAHAJAN SK, FISHER KA, SIMONIAN S, et al. Selection of transplant candidates for splenectomy. *Transpl Proc* 1977; 9: 123-125.
56. - HAMBURGER J, CROSNIER J, DURMONTJ. Experience with 45 renal homotransplants in man. *Lancet* 1965; 1: 985-992.
57. - MURRAY JE, MERILL JP, DAMMIN GI, et al. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg* 1962; 156: 337-342.
58. - THIER SO, HENDERSON LW, ROOT RK. Renal transplantation: medical management of the transplant recipient. In: Brenner BM, Rector FC. (eds): *The kidney*. Philadelphia, WB Saunders Col. 1976. pp 1819-1860.
59. - MERILL JP, CRONKITE EP, SCHIFFER LM, CARPENTER CB. Extracorporeal irradiation as an adjunct to immunosuppression. *Transplantation* 1966; 4: 541-545.
60. - CALNE RY, WHITE DJG, THIRU S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323-1327.
61. - CALNE RY, ROLLES K, WHITE DJG, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant agent in 34 recipients of cadaveric organs. 32 Kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet* 1979; 1: 1033-1036.



62. - CALNE RY. Cyclosporin. *Nephron* 1980; 26: 57-63.
63. - CALNE RY, WHITE DJG, EVANS DB, et al. Cyclosporin A in cadaveric organ transplantation. *Br Med J* 1981; 282: 934-936.
64. - STARZL TE, KLINTMALM GBG, WEIL III R, et al. Cyclosporin A and steroid therapy in sixty six cadaver kidney recipients. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 486-494.
65. - MORRIS PJ. Cyclosporin A. *Transplantation* 1981; 32: 349-354.
66. - SHULMAN H, STRIBER G, DEEG HJ. Nephrotoxicity of Cyclosporin A after allogenic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981; 305: 1392-1395.