

# Inmunosupresión y transfusiones sanguíneas en pacientes con trasplante renal

LEONARDO VAZQUEZ SALAS\*  
JORGE ARELLANO\*\*  
JULIAN MAC GREGOR GOOCH\*  
BARBARA NOVELO\*\*\*  
IVAN LIZOLA MARGOLIS\*\*\*\*  
MA. EUGENIA GALVAN PLATA\*

*Se estudiaron 94 pacientes con trasplante renal de donador vivo relacionado (TRDVR). Se formaron tres grupos: 1. Pacientes con histocompatibilidad idéntica (n=32), que recibieron tratamiento con prednisona (PDN) y azatioprina (Aza); 2. Pacientes haploidénticos (34) que recibieron esquema de tratamiento con PDN, Aza y Ciclosporina (CsA); 3. Pacientes haploidénticos (28) que recibieron tratamiento de transfusiones sanguíneas (TS) previas al trasplante de donador específico, además de tratamiento con Aza y PDN. La supervivencia acumulada a 5 años de paciente e injerto fue de 100% y 96% en el grupo 1; 97% y 89% en el grupo 2, y de 82% y 72% en el grupo tres, respectivamente. A cinco pacientes del grupo 1 se les agregó CsA a su manejo. La mortalidad fue nula en el grupo 1, mientras que hubieron dos defunciones en el grupo 3 y una en el grupo 2. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de injerto y pacientes que recibieron tratamiento con CsA y TS.*

## SUMMARY

*94 patients with renal allograft from a living related donor were studied in three different groups: 1-Patients with identical histocompatibility (n=32), treated with prednisone (PDN) and azathioprine (Aza); 2-Haploidentical patients (34) who received PDN, Aza and Cyclosporine (CsA); 3-Haploidentical patients (28) who previous to the transplantation received specific donor blood transfusions and Aza/PDN after the transplantation. The survival for the patient and the graft after five years was 100% and 96% in group 1; 97% y 89% in group 2 and 82% and 72% in group 3. Five patients in group 1 received CsA also. There was no mortality in group 1, while there were one death in group 2 and two more in group 3. There was no significant difference between CsA and Blood transfusions in the patients and grafts survival.*

No obstante los progresos realizados en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos que intervienen en el fenómeno de rechazo, no es posible aún inducir la tolerancia inmunológica en el trasplante de órganos, pues aún con el uso de medicamentos inmunosupresores, alrededor del 10% de los trasplantes renales fallan por rechazo antes de un año. Este porcentaje es mayor en pacientes con riesgo inmunológico elevado. Por otra parte, los parámetros clínicos y de laboratorio actuales no permiten establecer un nivel de inmunosupresión farmacológica preciso que evite el rechazo sin aumentar des-

proporcionadamente la susceptibilidad a las infecciones.

La inmunosupresión es, entonces, uno de los factores críticos para el éxito del trasplante de órganos. Su evolución ha sido en gran medida empírica: desde los primeros agentes utilizados que ejercen una acción indiscriminada sobre todas las células de crecimiento rápido (radiaciones y azatioprina) hasta los más recientes, que tienen efecto específico sobre subpoblaciones de linfocitos T (ciclosporina, FK 506, globulina antilinfocítica y anticuerpos monoclonales). El inmunosupresor ideal ha sido definido como aquel capaz de inhibir la

\* Unidad de Trasplante Renal, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

\*\* Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

\*\*\* Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

\*\*\*\* Servicio de Angiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

respuesta inmunológica específica en contra del injerto sin alterar la respuesta contra gérmenes invasores ni producir efectos tóxicos.<sup>1,2</sup>

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

En este estudio se analizan los resultados de las diferentes estrategias de inmunosupresión utilizadas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HECMN), en pacientes con trasplante renal de donador vivo relacionado, con objeto de evaluar la eficacia de la inmunosupresión con ciclosporina A (CsA) o de transfusiones sanguíneas (TS) en receptores con histocompatibilidad no idéntica con su donador, comparados con receptores con histocompatibilidad idéntica con su donador y tratamiento con prednisona y azatioprina.

## Material y métodos

De febrero de 1986 a junio de 1990 se realizaron 103 trasplantes renales de donador vivo relacionado en el HECMN. Fueron excluidos para el análisis nueve pacientes: tres con trombosis de arteria renal, tres por incumplimiento de las órdenes médicas y tres pacientes pediátricos que fueron enviados a otro hospital para su atención. Con los 94 pacientes estudiados se formaron tres grupos: Grupo I. Pacientes con histocompatibilidad idéntica o tres antígenos más un "blanco" en el donador, y tratamiento con azatioprina y prednisona. Fueron 17 hombres y 15 mujeres con edad  $X = 25.6$  años  $DE + 6$  ( $n = 17-41$ ). Grupo II. Pacientes con un haplotipo de histocompatibilidad y tratamiento con azatioprina, prednisona y ciclosporina; 17 hombres y 17 mujeres con edad  $X = 25.6$  años  $DE + 7.4$  ( $n = 14-43$ ). Grupo III. Pacientes con un haplotipo de histocompatibilidad y tratamiento con TS de donador específico, previas al trasplante, además de azatioprina y prednisona. Fueron 15 hombres y 13 mujeres con edad  $X = 28$  años  $DE + 8.9$  ( $n = 18-44$ ).

El esquema inmunosupresor fue el siguiente:

Prednisona: 1 mg/kg de peso por día, con disminución cada 5 días de 5 mg hasta llegar a 20 mg diarios. Después de seis meses la dosis se ajusta a 0.3-0.2 mg/kg de peso por día. Azatioprina: 2 mg/kg de peso por día, manteniendo la misma dosis de acuerdo con la cifra de leucocitos. Con una cuenta menor a los 5000 por mm, reducción a la mitad de la dosis; y menos de 3000, suspensión total del medicamento.

Tanto la prednisona como la azatioprina se administraron la noche anterior al trasplante. Ciclosporina: 6 mg/kg de peso por día, después del trasplante, con creatinina sérica menor de 3 mg/dL y volúmenes urinarios mayores a 100 ml por hora. El

ajuste de la dosis posterior se hizo clínicamente de acuerdo con la función renal y los signos de toxicidad por el medicamento. Cuando se tuvieron determinaciones de CsA con RIA en sangre total, los niveles terapéuticos adecuados se consideraron entre 150-250 ng/ml.

Las transfusiones del donador específico se administraron en tres ocasiones al receptor, una cada 15 días: 200 ml de sangre total con determinación previa de anticuerpos contra linfocitos, eritrocitos y plaquetas. Las pruebas inmunológicas para descartar infecciones incluyeron VDRL, reacciones febriles, serología de hepatitis y VIH. Los episodios de rechazo fueron tratados con metilprednisolona 500 mg cada día durante tres días si no habían pasado más de seis meses del trasplante, y 1 g cada día durante tres días para un período mayor a seis meses. Sólo tres casos recibieron globulina antilinfocítica después de un segundo episodio de rechazo.

Se construyeron curvas de sobrevida de Kaplan y Meyer y se contrastaron las proporciones de sobrevida del paciente y del injerto con Chi cuadrada de Mantel y Heenzell. Se estimaron la razón de momios y sus intervalos de confianza 95 % con el paquete estadístico Epi-info (C. D. C. Atlanta GA). Se consideró como pérdidas los pacientes que fallecieron y los que regresaron a diálisis.

## Resultados

En el grupo I, dos pacientes con rechazo crónico pasaron a diálisis. Cinco de los pacientes recibieron CsA cinco meses a dos años después del trasplante por disminución de la función renal. No hubo fallecimientos. La sobrevida acumulada a sesenta meses fue de 100 %, y de 96 % de los injertos (Cuadro I). En el grupo II, una paciente falleció por neumonía antes de seis meses y en dos hubo pérdida del injerto por rechazo y pasaron a diálisis. La sobrevida acumulada a los sesenta meses para los pacientes fue de 97 %, en tanto que para los injertos fue de 89 % (Cuadro II). En el grupo III fallecieron dos pacientes: uno de ellos por infección sistémica, en el otro la causa no pudo ser establecida. Tres más pasaron a diálisis por rechazo. La sobrevida acumulada de los pacientes fue 82 % y de los injertos 72 % (Cuadro III). Cuatro pacientes recibieron CsA cuando se detectó declinación de la función renal por rechazo.

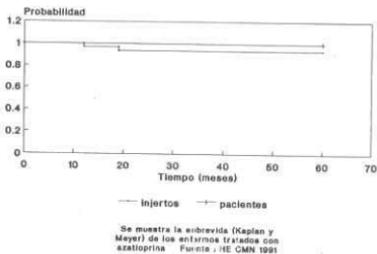
## Discusión

Existe una variedad extensa de esquemas de inmunosupresión en el trasplante de órganos. Sin embargo, varios centros de trasplante con esquemas diferentes informan de excelentes resultados en la sobrevida de los pacientes y de los injertos. Las diferencias principales se relacionan con tres puntos: 1. Medi-

cimientos inmunosupresores, 2. Dosis, y 3. Tiempo de inicio y cambios en el esquema inmunosupresor. En el momento actual los inmunosupresores más utilizados son la prednisona, azatioprina, ciclosporina e inmunoglobulinas policlonales: globulina antilinfocítica (GAL), globulina antitímocítica (ATG) y anticuerpos monoclonales.

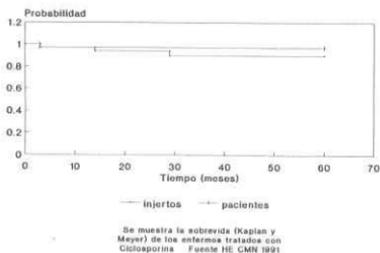
Cuadro I.

**SOBREVIDA DEL INJERTO Y DE LOS PACIENTES CON INMUNOSUPRESION CON AZATIOPRINA.**



Cuadro II.

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



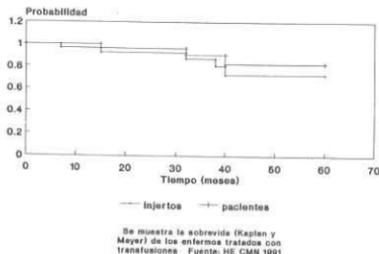
Las combinaciones más usuales son dobles: azatioprina/prednisona, ciclosporina/prednisona, ciclosporina/azatioprina; triple: azatioprina/prednisona/ciclosporina, y cuádruple: azatioprina/prednisona/ciclosporina/ y GAL o anticuerpos monoclonales.

2. Dosis. Las dosis más frecuentemente empleadas con azatioprina fueron: 2-3 mg/kg de peso por día; prednisona: 30-100 mg por día al momento del trasplante con disminución gradual hasta 10-20 mg por día; ciclosporina las dosis son más variables que las de los otros agentes (4-15 mg/kg de peso por día).

3. Tiempo de inicio y cambio de esquema inmunosupresor. Se acepta que es mejor iniciar el tratamiento antes del reto antigénico del injerto. Sin embargo, en algunos grupos de trasplante como el nuestro se prefiere iniciar la ciclosporina cuando es seguro que el injerto tiene una función adecuada, con objeto de disminuir sus efectos nefrotóxicos. Hay diferencias en cuanto a la suspensión de un medicamento por cambio de esquema después de cierto tiempo posterior al trasplante. Cuando se inicia con triple esquema (azatioprina/prednisona/CsA) puede suspenderse premeditadamente cualquiera de los tres.

Cuadro III.

**SOBREVIDA DEL INJERTO Y DE LOS PACIENTES CON INMUNOSUPRESION CON TRANSFUSIONES.**



Para la selección del tratamiento inmunosupresor, uno de los puntos básicos que debe tomarse en cuenta es la histocompatibilidad entre el donador y el receptor. Aunque hoy existe controversia sobre la utilidad de la determinación de antígenos HLA A y B en el trasplante de cadáver, en el trasplante renal de donador vivo relacionado se ha demostrado una correlación entre el número de haplotipos compartidos y la sobrevida del injerto. Los resultados globales con prednisona y azatioprina, antes de la aparición de la ciclosporina, era de 90-95% de sobrevida a un año en caso de histocompatibilidad idéntica (dos haplotipos); 70-80% en caso de haploidenticidad (un haplotipo), y 60-70% con diferencia total (cero haplotipos).

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

Con objeto de valorar adecuadamente la eficacia de los diferentes esquemas de inmunosupresión que utilizamos, en este estudio del total de pacientes se excluyeron tres por haber recibido un tratamiento diferente en otro hospital, y seis más en lo que la pérdida de los injertos no fue atribuible a falla de los medicamentos.

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

La azatioprina y la prednisona dominaron la escena de la inmunosupresión en trasplante de órganos desde los inicios de la década de los 60's. La azatioprina es un compuesto análogo de purina que inhibe la biosíntesis del anillo de purina y, en consecuencia, la síntesis de DNA y RNA; su acción sobre la secuencia de eventos de la respuesta inmunológica se sitúa en la fase de proliferación de las células T, un nivel distal en comparación con otros medicamentos. Es útil para inhibir las respuestas inmunológicas primarias, pero tiene poco efecto sobre las respuestas de tipo secundario y no es capaz de revertir el rechazo agudo del injerto. Por su parte, los esteroides actúan en la cascada de activación de los linfocitos T en su fase más proximal; penetran la membrana celular y se fijan a receptores plasmáticos específicos, formando un complejo que se introduce en el núcleo; ahí bloquean los genes de interleucina 1 (IL-1), de manera que no se produce el mRNA que codifica la producción de IL-1.

Indirectamente se bloquea la producción del IL-2 al bloquearse la estimulación de los linfocitos T cooperadores/inductores.<sup>5,6</sup>

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

En los pacientes del grupo II (con histocompatibilidad haploidéntica y tratamiento con ciclosporina), la sobrevida de los pacientes e injertos (97 % y 89 %, respectivamente) no fueron significativamente diferentes a los del grupo I. El efecto más sobresaliente de la CsA en el trasplante renal es el aumento de la sobrevida en los injertos de donador cadáver de 10-15 % sobre lo obtenido con azatioprina y prednisona. Igualmente, las sobrevidas han mejorado en pacientes con

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

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

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

El problema mayor de su empleo es la nefrotoxicidad, más evidente con dosis mayores de 10/mg/kg/día y su administración a largo plazo. Otros efectos colaterales (como hirsutismo, hiperplasia gingival y temblor distal) difícilmente impiden la continuación del tratamiento. La presencia de convulsiones generalizadas es más bien rara.<sup>9</sup>

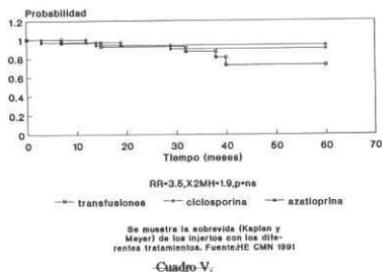
El grupo de pacientes con transfusiones sanguíneas muestran los menores porcentajes de sobrevida, tanto para el paciente (82 %) como para los injertos (72 %). El número de pacientes estudiados no permitió establecer una diferencia estadísticamente significativa con los otros dos grupos. Sin embargo,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

Las transfusiones sanguíneas de donador específico (TDE) en receptores de trasplante renal de donador vivo se han empleado desde 1980, introducidas por Salvatierra y cols., con objeto de inducir una mayor tolerancia inmunológica al injerto. Tuvieron una aplicación generalizada hasta la introducción de la ciclosporina; su mecanismo de acción no ha sido esclarecido.<sup>10</sup> Con TDE se ha informado que la sobrevida de injertos y pacientes es semejante a lo observado con ciclos-

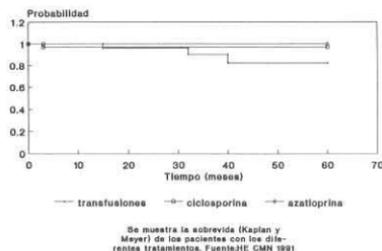
porina. Su empleo ha disminuido gradualmente debido a que se asocia con la aparición de anticuerpos linfocitotóxicos (sensibilización), en mayor porcentaje contra antígenos de Clase I del sistema HLA, con una frecuencia entre 5-30 %. Estos pacientes no pueden recibir un injerto de sus donadores y habitualmente deben esperar mucho tiempo (años) hasta encontrar un injerto apropiado. Por otra parte, existe el riesgo de las enfermedades transmitidas por la transfusión sanguínea, especialmente SIDA y Hepatitis viral. En el HECMN las transfusiones se usan cada vez menos; se indican en pacientes con histocompatibilidad haploidéntica, administrando al mismo tiempo azatioprina con el fin de disminuir las posibilidades de sensibilización; con el mismo objetivo se evitan en pacientes con alto riesgo inmunológico.<sup>11</sup>

Cuadro IV.

**SOBREVIDA DEL INJERTO CON AZATIOPRINA, CICLOSPORINA A Y TRANSFUSIONES.**



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



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

**Referencias**

1. Strom TB. Immunosuppression in Tissue and Organ Transplantation. In: Organ Transplantation: Current Clinical and Immunological concepts. Edited by L. Brent and RA Sells. Bailliere Tindall, London, 1989; pp 39-56.
2. Dallman MJ, Morris PJ. The Immunology of Rejection. In: Kidney Transplantation: Principles and Practice. Third Edition. Edited by PJ Morris, WB Saunders Company, Philadelphia PA, 1988 pp 15-36.
3. Opelz G. For The Collaborative Transplant Study: Comparison of Immunosuppressive Protocols in Renal Transplantation: A Multicenter view. Transplant Proc 1988; 20: (Suppl 8): 31-36.
4. Borel JF. Immunosuppression: Building on Sandimmune (Cyclosporine). Transplant Proc 1988; 20: (Suppl 1): 149-153.
5. Calabresi P, Parks RE. Agentes Citostáticos y Drogas Usadas para la Inmunosupresion. En: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Séptima Edición. Editado por AG Gilman, Ls. Goodman, TW Rall, F Murad. Editorial Médica Panamericana, México, D. F., 1986 pp 11787-1240.
6. Dupont E, Wybran J, Toussant C. Glucocorticosteroids and Organ Transplantation. Transplantation (1984); 37: 331-335.
7. Kerman RH. Effects of Cyclosporine Immunosuppression in humans. Transplant Proc 1988; 20: (Suppl 2): 143-152.
8. Borel FJ. The Cyclosporins. Transplant Proc 1989; 21: 810-815.
9. Kahan BD. Clinical Problems in Cyclosporin Dosing with Reference to Clinical Pharmacology: Case Histories and Discussion. Trasplant Proc 1989; 21: (Suppl 10): pp 16-40.
10. Salvatierra O. Current Strategy for Donor Specific Blood Transfusions Including a Pre and Post Transplant Role for Azathioprine. Transplant Proc 1988; 20: (Suppl 8): pp 37-41.
11. Anderson CB, Jendrisak MD y Flye MW et al. Renal Allograft Recipient Immunomodulation by concomitant Immunosuppression and Donor Specific Transfusions. Transplant Proc 1988; 20: 1074-1078.

### Las cárceles de la perpetua

La Inquisición de la Nueva España aparece con los primeros frailes, aunque ejercida de una manera limitada. El primer fraile Inquisidor fue Fray Martín de Valencia, nombrado en 1528 Comisario de la Inquisición. Probablemente con él se fundaron las primeras cárceles.

La noticia más antigua que se tiene de la ubicación de la Inquisición se remonta a 1556 ó 1560, año en el que un indígena de la Ciudad de México hizo un plano de la capital señalando puntos específicos, entre ellos las casas contiguas al Convento de Santo Domingo que ocuparía después la Inquisición, formalmente instalada el 16 de agosto de 1570 por Real Cédula de Felipe II.

Dichas casas fueron sede del Tribunal del Santo Oficio de la Inquisición desde 1571 hasta 1820, año en el que el Tribunal fue abolido definitivamente.

Para diciembre de 1571 se habían construido, cuando menos, cinco cárceles y en mayo de 1572 había diez celdas, con varios presos en cada una.

En 1573 se hicieron adaptaciones a las cárceles para albergar a los prisioneros de la flota pirata de John Hawkins.

En un principio las casas de la Inquisición fueron rentadas a su propietario, Juan Velázquez de Salazar; sin embargo, por escritura otorgada en Madrid el 14 de julio de 1578 fueron compradas a sus herederos después de algunas vacilaciones por parte de los inquisidores. Con todo, quien dejó realmente terminado el primer edificio de la Inquisición fue el Inquisidor Apostólico Alonso de Peralta, nombrado en 1594. Alonso de Peralta reedificó totalmente las casas y, en lo que respecta a las cárceles, compró una casa destinada a Cárcel Perpetua, "junto a las del Santo Oficio, donde se cumpliesen las penitencias a la vista de los inquisidores.

A partir de la fundación de estas cárceles, a la calle del costado sur del edificio comenzó a llamársele de "la cárcel perpetua", y después, "perpetua". Actualmente es la calle de Venezuela.

Esta cárcel tenía su cámara de tormento y las celdas se distribuían en torno al famoso "Patio de los Naranjos". Como parte de esta edificación se logró meter agua, acontecimiento tan importante que mereció una placa conmemorativa que existe empotrada en una escalera del No. 5 de la calle de la Perpetua.

En lo que respecta a las cárceles, se hizo un corredor que salía de un estudio y bordeaba la huerta, por el que los inquisidores bajaban en secreto a las cárceles.

No se sabe hasta qué punto el arquitecto Pedro de Arrieta modificó las cárceles. Sin embargo, parece que en 1768, a causa de un temblor, hubo que repararlas y "apretillar todas las azoteas para quitar la comunicación con las demás y otros reparos para la seguridad de dichas cárceles".

*Continúa en la página 296*