

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON TRANSPLANTE RENAL + CICLOSPORINA GENÉRICA MEDIANTE MONITOREO C₂ EN LA CCSS.

Dra. Desirée Sáenz Campos¹
Dr. Manuel Cerdas Calderón^{2,6}
Dr. Francisco Mora Palma^{3,6}
Dr. Alvaro Herrera Muñoz⁴
Dr. Gilbert Madrigal Campos^{5,6}
Dr. Albin Chaves Matamoros^{1}*

1. Departamento de Farmacoterapia* *
2. Hospital México.
3. Hospital Dr. Calderón Guardia
4. Hospital San Juan de Dios.
5. Hospital Nacional de Niños
6. Comisión Asesora en Nefrología, CCSS

* Dirección de Medicamentos y Terapéutica **Actualmente Dpto Farmacoepidemiología.

El presente documento técnico constituye el informe final comunicado a la Gerencia de División Médica en setiembre 2004.

Informe acogido para su publicación institucional el 12 de agosto de 2005 por la Comisión Editora.

RESUMEN

En atención a acuerdo de Junta Directiva, se realizó un seguimiento durante los primeros 6 meses de evolución a todos los pacientes con transplante renal realizados en un periodo de 12 meses (febrero/marzo 2003 – febrero 2004). Este se implementó como un *Estudio de Utilización de Medicamentos* (EUM) y muestra información de una serie no controlada de pacientes; su realización fue oportunamente comunicada a los Comités Etico Científico de cada hospital, al CONIS y al CECI-CENDEISS.

En concordancia con los Protocolos de Transplante Renal de los hospitales nacionales donde éstos se realizaron, se registró información de los pacientes que recibieron 94 trasplantes de riñón durante el periodo. Se realizó un 1° transplante a 83 pacientes, un 2° a 10 pacientes y un 3° a 1 paciente; la mayoría de órganos provino de donadores vivos relacionados (53%), seguido por donadores cadavéricos (37%) y vivo no relacionado (10%).

Se inició el seguimiento con niveles sanguíneos de ciclosporina (C₂) en 78 pacientes transplantados; se obtuvo un registro del 81% de las determinaciones esperadas. El perfil de los niveles C₂ reportados y creatinina estuvieron dentro del rango recomendado. Al final del periodo de observación, 76 (81%) de todos los trasplantes realizados estaban funcionantes y, en general, los pacientes se encontraban en buenas condiciones generales; entre éstos, 69 pacientes (91%) estaban con ciclosporina genérica.

Se registró un total de 23 casos (24%) de rechazo del injerto renal, de los cuales se rescataron exitosamente 20 pacientes (87%) con los recursos disponibles en la CCSS. En total se perdieron 18 injertos (19%) por diversas causas: 7 pacientes fallecieron por razones ajenas al transplante, 9 transplantectomías: 8 trombosis y 1 Necrosis tubular Aguda, y 2 rechazos (1 provocado por abandono del control y tratamiento y 1 que no pudo ser rescatado).

Como parte del abordaje inmunosupresor con ciclosporina genérica para pacientes con transplante renal, esta serie mostró una sobrevivida a 6 meses del 95.8%, con buena evolución en 69 beneficiados.

En conclusión, los resultados obtenidos con el presente EUM muestran que el uso de ciclosporina (genérica) como parte de la intervención inmunosupresora, contribuyó al éxito de los trasplantes de riñón, tal como se esperaba según la información científica disponible.

Palabras clave: transplante renal, ciclosporina, rechazo agudo, estudio de utilización de medicamentos.

INTRODUCCIÓN

Por acuerdo de la Junta Directiva, artículo 8° sesión 7696 del 17 de octubre de 2002, se instruyó el desarrollo de una investigación oficial nominada **Protocolo de la Ciclosporina** (DTSS114-2002 del 19-11-02, GDM27553 del 04-11-02) para pacientes beneficiados con un Transplante Renal y ciclosporina genérica por vía oral como parte del tratamiento inmunosupresor, según el Protocolo para Transplante Renal de cada Hospital Nacional de la CCSS que realiza dicho procedimiento. **Según ese acuerdo, el objetivo de este trabajo era realizar un seguimiento de los pacientes que serán transplantados en el año 2003 y recibirán la ciclosporina genérica mediante la monitorización sistemática de los niveles sanguíneos (determinación C₂, en estado estacionario= EE), tal como se realiza con los pacientes ya transplantados que reciben ciclosporina del innovador¹.**

Bajo tutela de la Gerencia de División Médica (oficio 34592 del 21-11-02), funcionarios del Departamento de Farmacoterapia y de los Servicios de Nefrología colaboraron para la realización del requerido seguimiento bajo un modelo compatible con un Estudio de Utilización de Medicamentos. Según la Organización Mundial de la Salud, los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) son los que *tratan de los aspectos del desarrollo, reglamentación, comercialización, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en una sociedad, con énfasis especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.*

Además, en concordancia con la normativa vigente en aquel momento, el estudio fue puesto en conocimiento de los Comités Ético Científico Local de cada hospital; luego, fue informado al Consejo Nacional de Investigaciones en Salud (CONIS) (oficio DF-2226-12-03) en cumplimiento del procedimiento convenido con ese ente regulador según acuerdo XXXVIII de la Sesión 2003-12 del Comité Central de Farmacoterapia. También, el estudio fue informado al Comité Ético Científico Institucional/Subárea de Investigación y Bioética del CENDEISSS (DF-1064-05-04).

En relación con el contexto de los trasplantes renales, según United Network for Organ Sharing (UNOS) la sobrevida a 5 años es de 62% para receptores de donador cadavérico, mientras que para donador relacionado resulta de 75% y 72% para donador vivo no relacionado². Ese mismo organismo señaló que para un primer trasplante, proveniente de donador cadavérico con protocolos inmunosupresores basados en ciclosporina, se calcula una sobrevida de 75% a 3 años³; aunque al principio hasta se había planteado que la sobrevida actuarial del injerto a 1 año era de 93% para pacientes tratados con ciclosporina+prednisona⁴.

PROCEDIMIENTO

De acuerdo con la instrucción de la Junta Directiva y en procura de uniformar la información provista por el **seguimiento médico habitual** de los pacientes durante los primeros 6 meses del periodo postrasplante, se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y no controlado, en concordancia con los reportes de una serie de pacientes.

Con la supervisión de un especialista en Nefrología de la Comisión Asesora y en concordancia con el PROTOCOLO DE TRASPLANTE DE RIÑÓN DE LA CCSS, se diseñó un formulario para documentar las variables de interés**. Ese formulario fue oportunamente entregado para el registro de datos de cada paciente en cada hospital.

La fase de registro prevista para 12 meses se inició en febrero/marzo 2003, precisamente hasta que estuvo disponible la ciclosporina genérica en la CCSS. La inclusión de nueva información sobre pacientes transplantados al registro se cerró el 24 de febrero 2004 durante la sesión 2004-01 de la Comisión ad hoc; y se preparó el respectivo informe. Este fue presentado en marzo 2004 como preliminar pues la fase de registro se extendió hasta agosto 2004, precisamente para completar la

¹ Levy GA.: BioDrugs 2001; 15(5): 279-290.: Monitorización con C₂ de ciclosporina para inmunosupresión: Valores promedio ± 20% para receptores de trasplante renal a 1 mes= 1.7 ug/mL, 2 meses= 1.5ug/mL, 3 meses= 1.3 ug/mL, 4-6 meses= 1.1 ug/mL, 7-12 meses= 0.9 ug/mL y más de 12 meses= 0.8 ug/mL. Otras referencias sobre monitorización C₂ para ciclosporina: Nashan B y cols.: Transplantation 2002, 73 (9):S3-S11; Levy GA y cols.: Transplantation 2002, 73 (9):S12-18. Cole E y cols.: Transplantation 2002, 73 (9):S19-S22.

² Braun WE: Clev Cl J Med 2002, 69(6): 501-4.

³ Katznelson S, Cecka JM: Clin Transpl 1996, 361-71.

⁴ Ferguson y cols: Surgery 1982, 92(2): 175-82.

** Este párrafo se abrevió respecto al informe original.

información provista por el control médico de los pacientes recién transplantados (y las 10 mediciones C₂).

La información provista en los formularios fue digitada en una base de datos Excel®. Para asegurar la calidad de la información, se preparó una primera hoja con el registro íntegro de todos los datos disponibles, una segunda hoja con los niveles C₂ reportados por paciente según hospital y una tercera con los niveles C₂ por número de caso para cálculos generales (los valores C₂ fueron digitados individualmente por triplicado). La concordancia formulario-base de datos de cada caso se revisó en 3 tiempos diferentes, la última vez al preparar el informe final (agosto 2004). Además, como control cruzado del registro de información, la base de datos con toda la información disponible fue segmentada por hospital y oportunamente distribuida a los médicos para que revisaran sus casos, tanto al preparar el informe preliminar como para el informe final.

La información se procesó para el posterior análisis descriptivo, con aplicación de descriptores de frecuencias y de medidas de tendencia central y dispersión para mostrar el reporte de los resultados. Para describir el resultado de la monitorización con niveles C₂ y con creatinina, se incluyó la información de todo paciente transplantado que recibió ciclosporina genérica por vía oral y tenía al menos uno de los 10 reportes esperados; para cada tiempo de muestreo se indicó el número y % de datos disponibles. Cuando el seguimiento con C₂ se documentó en forma parcial o del todo no inició, se especificó la condición limitante de forma individualizada.

Para otros descriptores de interés, así como para el N° de rechazos rescatados con esteroides, pacientes con falta de monitorización C₂, pérdidas de injerto por cualquier causa, pérdidas de injerto por rechazo, uso de anticuerpos monoclonales y otras distribuciones relativas a las características generales, se incluyó la información de todos los pacientes cuyo procedimiento para trasplante renal ocurrió durante el periodo de observación del EUM.

RESULTADOS

A. ASPECTOS GENERALES

Este estudio muestra los resultados del seguimiento clínico individual por 6 meses de una serie no controlada de pacientes con trasplante renal realizado a partir de febrero/marzo 2003 (12 meses), con la evolución y el perfil de los niveles C₂ de ciclosporina y de creatinina de los pacientes que recibieron ciclosporina genérica, tal como se realiza en la CCSS.

Durante el periodo de registro por 12 meses, se benefició con **94** trasplantes de riñón a 92 pacientes atendidos en la CCSS (2 pacientes fueron transplantados 2 veces durante el periodo en el Hospital San Juan de Dios); la mayor cantidad de beneficiarios fue atendida en el Hospital México (cuadro 1).

Cuadro 1. Relación de trasplantes renales en la CCSS durante periodo de seguimiento del EUM según hospital (febrero 2003-2004).

Hospital	Primer paciente incluido	Último paciente incluido	N° trasplantes
México	12 de febrero 2003	11 de febrero 2004	40
Niños	8 de marzo 2003	14 de octubre 2003	5
Calderón Guardia	26 de marzo 2003	11 de febrero 2004	28
San Juan de Dios	3 de marzo 2003	1° de febrero 2004	21*
Total			94

* 2 pacientes con 2 trasplantes cada uno durante el periodo

La caracterización de los pacientes mostró que se trataba de personas menores de 60 años, mayoritariamente hombres y de raza blanca (cuadro 2 y figuras 1-2). Además, 7 pacientes padecían de Diabetes Mellitus.

Cuadro 2. Características de los pacientes beneficiados con 94 trasplantes renales en la CCSS (febrero 2003-2004).

Edad	36.1 ± 12.5 años
Sexo	hombres= 57, mujeres= 37
Peso	61.4 ± 14.6 kg
Talla	161.5 ± 10.3 cm
Diabetes	7
Raza	blanca=84, negra= 6.
Transplante	1°= 83, 2°= 10, 3°= 1

Figura 1. Distribución por sexo de los 94 pacientes transplantados en la CCSS durante febrero 2003-2004.

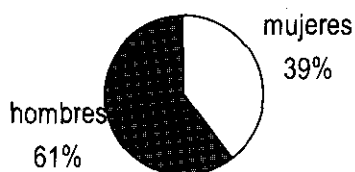
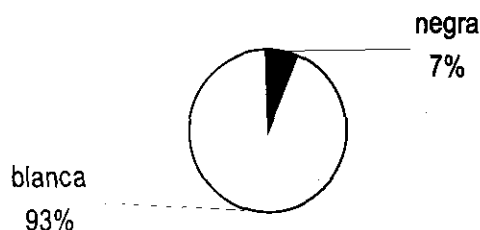
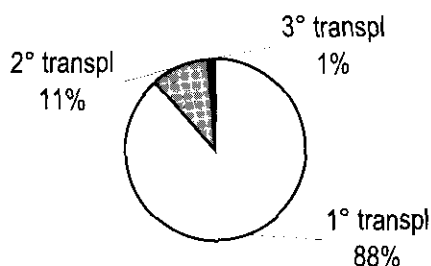


Figura 2. Distribución por raza de los 94 pacientes transplantados en la CCSS durante febrero 2003-2004.



Como se mostró en el cuadro 2, cabe destacar que a **83** pacientes se le brindó el apoyo institucional para un primer procedimiento de trasplante renal, a **10** pacientes se les brindó un segundo procedimiento y a **1** paciente más se le hizo un trasplante renal por 3° vez (figura 3).

Figura 3. Distribución por número de trasplante recibido en la CCSS durante febrero 2003-2004.

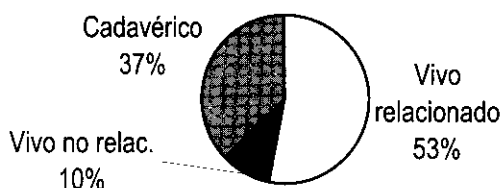


En cuanto al origen del órgano disponible para el trasplante, más de la mitad provino de un donador vivo relacionado (cuadro 3 y figura 4).

Cuadro 3. Origen del órgano en 94 trasplantes de riñón realizados en la CCSS (febrero 2003-2004).

Fuente de donación	N
Vivo relacionado	50
Vivo no relacionado	9
Cadavérico	35
total	94

Figura 4. Distribución por donador de órgano en la CCSS durante febrero 2003-2004.



Al considerar todos los procesos de trasplante renal del periodo, un 73% (n= 69) registró función normal o adecuada del injerto renal a las 24 horas postrasplante y un 67.0% (n= 63) mostró estudio por US normal en el curso de la primera semana de control.

B. USO DE CICLOSPORINA GENÉRICA

Dada la directriz de la Junta Directiva instruida por la Gerencia Médica para que todos los nuevos trasplantes de riñón recibieran ciclosporina genérica, en efecto se logró que iniciaran su ingesta **86** personas (91.5%) del total de 94 trasplantados durante el periodo. El cuadro 4 muestra la información sobre los pacientes sin ciclosporina genérica.

Entre los que recibieron ciclosporina genérica, la dosis inicial fue 272.8 ± 85.5 mg cada 12 horas por vía oral, equivalente a 9 mg/kg/24 hs dividida en 2 tomas.

Cuadro 4. Pacientes con trasplante renal en la CCSS que no recibieron ciclosporina genérica (febrero 2003-2004).

Hospital	N°	Características	Observaciones
México	1	1° trasplante, donador vivo relacionado, raza blanca	Se le prescribió Neoral® al inicio
	8	3° trasplante, donador cadavérico, raza blanca, recibió AC monoclonales	Se le prescribió Neoral® desde el inicio
	13	1° trasplante, donador vivo relacionado, raza blanca	Por iniciativa personal compra Neoral® desde el inicio
Niños	1	1° trasplante, donador vivo relacionado, raza blanca	Se le prescribió Neoral® desde el inicio
San Juan de Dios	21	2° trasplante, donador cadavérico, raza blanca, recibió AC monoclonales	Se le prescribió tacrolimus desde el inicio
Calderón Guardia	18	1° trasplante, donador vivo relacionado, raza blanca	Se le prescribió Neoral® desde el inicio
	19	1° trasplante, donador cadavérico, raza blanca	Se le prescribió Neoral® desde el inicio
	20	1° trasplante, donador cadavérico, raza negra	Se le prescribió Neoral® desde el inicio

C. MONITORIZACIÓN DE NIVELES C₂

La monitorización de niveles C₂ se refiere al control mediante 10 mediciones de los niveles sanguíneos de ciclosporina, en el curso de los primeros 6 meses postransplante renal.

Entre los 86 pacientes en los que se procuró iniciar la ciclosporina genérica por vía oral, se inició el registro de la monitorización con niveles C₂ de 78 pacientes (90.7%); más adelante se mostrarán las diversas razones para que no fuera posible iniciar el control con C₂ (Apartado G).

Como se esperaba, el perfil de los niveles C₂ de ciclosporina mostró que los pacientes se mantienen dentro del ámbito esperado⁵ al considerar los valores promedios durante los primeros 6 meses de evolución (cuadro 5, figura 5).

Los días propuestos para el muestreo de los niveles sanguíneos variaron discretamente debido fundamentalmente a la programación de citas médicas; en aras de la precisión, el día real del reporte respecto a la fecha del transplante se muestra en la fila titulada Evolución (días) con el promedio \pm desviación estándar para cada evaluación.

Como el reporte del resultado de la determinación de los niveles sanguíneos de ciclosporina pudo faltar en algún momento del seguimiento de la evolución de los pacientes, el número exacto de muestras disponibles para el registro y su respectivo % de C₂ en cada tiempo de evaluación se muestra en la fila titulada n. El registro general incluyó un 81.2% de los niveles C₂ esperados. La falta de varios reportes fue debido a dos causas fundamentales: la falta de reactivo en el laboratorio y la inasistencia del paciente a la cita de control.

Además, como complemento de lo anterior, en el curso del seguimiento individual durante los primeros 6 meses postransplante, algunos pacientes que sí iniciaron el monitoreo C₂ solo aportaron resultados parciales y suspendieron la ingesta de ciclosporina, las razones de esto se indicarán más adelante (ver apartado H).

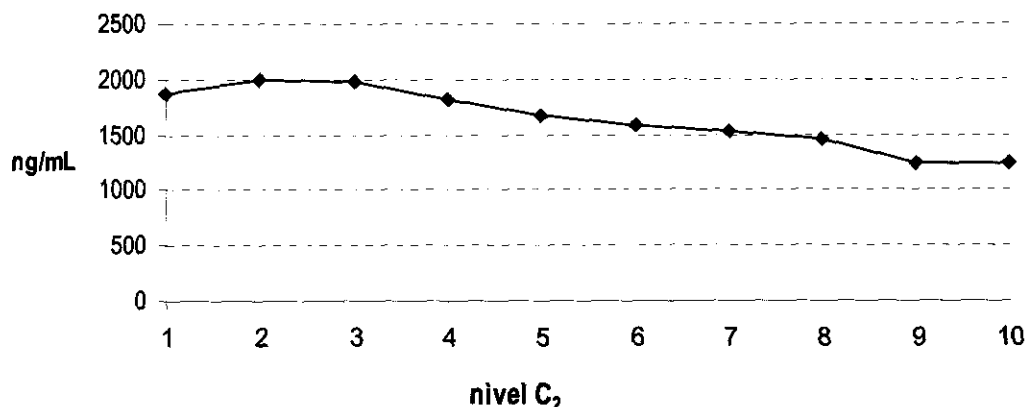
Cuadro 5. Niveles C₂ reportados en 80 pacientes con transplante renal que recibieron ciclosporina genérica por vía oral en la CCSS (febrero 2003-2004).

Monitorización C ₂ (ng/mL)										
Control	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°
Evolución (días)	5.1	13.8	21.3	30.3	46.4	64.4	93.7	122.8	152.4	184.1
Promedio	1870.81	1990.40	1972.37	1818.02	1679.55	1590.66	1537.27	1455.60	1243.98	1232.66
DE	641.48	588.19	595.36	644.05	486.07	500.66	559.17	485.86	422.72	360.64
n	68	65	62	63	62	64	62	65	61	61
%	87.2	83.3	79.5	80.8	79.5	82.1	79.5	83.3	78.2	78.2

DE=desviación estándar

⁵ Levy GA.: BioDrugs 2001; 15(5): 279-290.: Monitorización con C₂ de ciclosporina para inmunosupresión: Valores promedio \pm 20% para receptores de transplante renal a 1 mes= 1.7 ug/mL, 2 meses= 1.5ug/mL, 3 meses= 1.3 ug/mL, 4-6 meses= 1.1 ug/mL, 7-12 meses= 0.9 ug/mL y más de 12 meses= 0.8 ug/mL.

Figura 5. Perfil de la monitorización de niveles C₂ de pacientes que tomaron ciclosporina genérica por trasplante renal, CCSS febrero 2003-2004.



D. MONITORIZACIÓN DE NIVELES C₂ SEGÚN HOSPITALES

1. Hospital San Juan de Dios

En el curso del periodo para incluir el registro de los pacientes con trasplante renal, se documentó la atención a 19 pacientes para un total de 21 trasplantes; así, 2 pacientes aparecen con sus respectivas evoluciones con N° 1 y 9 (LMG) y N° 2 y 21 (FCC). La mayoría de los pacientes recibieron ciclosporina genérica y sus niveles de C₂ fueron reportados oportunamente.

Día →	C ₂ (ng/mL)									
	5	14	21	30	45	60	90	120	150	180
1										
2 [Ⓞ]	1164									
3	3204	2852	3350	2306	2000	1496	1224	1595	1718	1630
4	1744	3334	2076	1447	2076	1114	1194	1308	1163	1222
5	1650	3256	3374	2124	1675	2582	1631	1211	1113	880
6	2316	2180	2312	1913	1023	1493	1744	1361	1360	1801
7	3735	2566	2946	3097	1810	2100	1390	1550	820	1514
8	2120	2061	2797	2901	2223	963	1744	1238	927	1243
9	2678	1082	1489	3296	1889	1018	1371	1126	952	1159
10	2275	2263	1850	1774	1298	1093	435	356	713	1361
11	1389	1944	1967	1943	2541	2440	3884	3072	1709	1732
12	3112	2748	2535	1776	1883	1861	1541	892		839
13	3284	1872	2166	1576	1524	1321	1391	1277	1237	1064
14	2831	1855	1757	2816	1375	1099	1856	1768	1276	
15	1612	1954	2671	1801	1717	1924	1825	1861	1695	1756
16	2578	2310	1870	2184	2456	1687	1720	1942	1406	1258
17	2510	1920	1462	1473	1697	1328	1504	1192	973	
18	2679	2358	2662	2692	980	1658	1886	1856	1342	
19	2769	2138	3420	2334	3052	2618	1737	1737	1439	
20	3484	3078	2272	1671	1740	1764	1280	1364		1540
21*										

Ⓞ se pasó a Neoral[®] al 6° día.

* Con tacrolimus, no recibió ciclosporina.

4. Hospital México

Este hospital reportó 2000 ug/mL como límite superior, mientras que otros hospitales reportaron el nivel preciso aunque fuera superior a ese límite.

Dia →	C ₂ (ng/mL)									
	5	14	21	30	45	60	90	120	150	180
1®										
2	1407	1916								
3	1690	2000	1570			1600	1900	1800	1190	1110
4	2000		2000	1680	1400	600	980	832	1440	1800
5	1454	1840	2000	2000	1880	1670	1500	1400		970
6	1930		2000							
7*	1190			1750	1460	1460	950	1520	1278	1380
8®										
9	1880	1890	2000	2000	2000	1690	1660	1450	770	750
10	2000	2000	1900	1980	2000	1970	1760	1290	1300	1330
11										
12	1920	1890	1900	1300		1000		800	880	880
13®										
14	1650	1800	2000	1800	1330	1520	1600	1670	1440	1130
15	1900	2000	1540	1840	1590	1300	1690	1690	1800	1060
16	2000	2000	2000	1540		1100			1060	1660
17	2000	1950	1900	2000	1800	2000	1740	1730	1320	1320
18	2000	1900	1900	2000	2000	1800	1130	1420	1600	1250
19	2000	2000	1000	1600	1240	1550	1200	980	1100	1100
20	1840									
21										
22	1900	2000	2000	2000	1500	1850	1660	1710	1400	1560
23	1980									
24	2000	2000	2000	1970	1350			1200		
25	1950	2000	1880	1970	2000	2000	1660	1790	1160	980
26*	730	920			1500	1310	1460		1550	1070
27	1660	2000	2000	1640	1920	1820	1720		1900	1450
28										
29	1600	2000	1880		2000	1600	1100		800	1090
30		1500	1500				1740			800
31										
32	1970	2000	2000	1790	2000	2000	1900	1120	1370	1180
33	1950	2000		2000	1600			1800		
34	2000	1870	1980	2000	1890	1350	1470	1400	650	770
35	2000	2000		2000	1350	2000	2000	1400	1700	1600
36	1860	2000	2000	760	1360	1000	610	690	730	
37	1800	2000	2000	1100	1500		1400	1340	1280	1100
38	1810	2000	2000	1800	1900	1280	1750	1520	1450	1650
39	1380	1520	2000	2000	2000	1870	1900	1370	1690	1340
40	1730	1850	2000	2000	2000	1500	1200	1200	920	

* NTA se inició administración con la mitad de la dosis.

® Con ciclosporina del innovador.

E. CONTROL DE FUNCIÓN RENAL CON NIVELES DE CREATININA SÉRICA

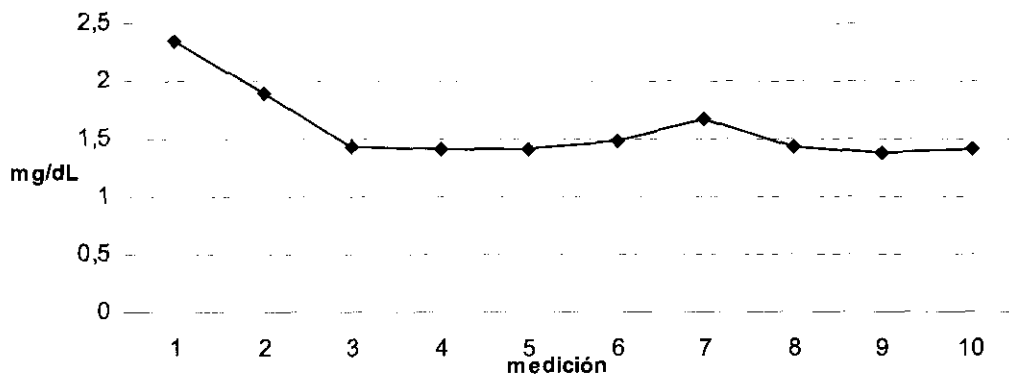
Los niveles de creatinina sérica se monitorizaron en forma simultánea con la determinación C₂ para ciclosporina, tales resultados se incluyen dentro de un rango adecuado como indicador de función renal (cuadro 6 y figura 6).

Cuadro 6. Monitorización de niveles de creatinina sérica durante la observación por 6 meses de pacientes con transplante renal que recibieron ciclosporina genérica por vía oral en la CCSS (febrero 2003-2004).

Control	Creatinina sérica (mg/dL)									
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°
Promedio	2.34	1.89	1.43	1.42	1.42	1.48	1.67	1.43	1.38	1.41
DE	2.65	2.05	0.55	0.75	0.60	0.80	1.42	0.67	0.45	0.46
n	75	71	71	68	68	71	69	69	66	67

DE=desviación estándar

Figura 6. Perfil de los niveles de creatinina sérica en pacientes con transplante renal que recibieron ciclosporina genérica por vía oral, CCSS 2003-2004.



F. EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON TRANSPLANTE

Tras los 6 meses de seguimiento clínico individual, 76 pacientes seguían con terapia inmunosupresora, tenían un riñón funcionando y estaban en buenas condiciones generales; de éstos, 69 (92%) recibieron la ciclosporina genérica (cuadro 7).

Cuadro 7. Relación de pacientes con transplante durante el periodo de febrero 2003-2004 con buena evolución clínica tras 6 meses de seguimiento en la CCSS.

Hospital	Nº	Edad	Nº trasplante	donador	Hospital	Nº	Edad	Nº trasplante	donador
México	3&	41	1	1		12	42	1	1
	4	39	1	1		13&	22	1	1
	5	20	2	3		14	49	1	3
	7	43	1	2		15&	18	1	3
	9	25	2	3		16	26	1	3
	10	48	1	2		17	25	1	3
	12	51	1	1		18	44	1	3
	13®	52	1	1		19	46	1	3
	14	48	1	1		20	22	1	3
	15	20	1	1		21&*	16	2	3
	16	34	1	1	Niños	3	10	1	3
	17	38	1	2		4	6	1	3
	18&	30	1	1		5	13	2	1
	19	24	1	1	Calderón	1&	25	1	1
	22	27	1	1	Guardia	2	43	1	1
	25	15	1	1		3&	16	2	3
	26	30	1	1		4	35	2	3
	27&	47	1	2		5	41	1	3
	29&	40	1	2		6&	35	2	3
	30	47	1	1		7&	37	1	1
32	54	1	3		8	45	1	1	
34	36	1	3		9	31	1	1	
35	56	1	3		10*	42	1	1	
36	23	1	3		11	32	1	1	
37	39	1	3		12&	43	1	3	
38	27	1	1		13	52	1	3	
39	38	1	1		14&	27	1	1	
40	31	1	1		15	39	1	1	
San Juan de Dios	2®+	16	1	1		18®	25	1	1
	3	35	1	2		19®&	17	1	3
	4	31	1	3		20®&	32	1	3
	5	35	1	3		21	38	1	1
	6	44	2	3		22	60	1	3
	7	39	1	1		23	19	1	3
	8	45	1	1		24	46	1	1
	9	38	2	2		25	53	1	3
	10&	30	1	1		27	53	1	3
	11	52	1	2		28	40	1	1

& rechazo agudo rescatado, * con tacrolimus. ® con ciclosporina del innovador (Neoral®),

+ Rechazo agudo y crónico, evolución tórpida, con dosis bajas de micofenolato y elevaciones de creatinina.

G. PACIENTES CON TRANSPLANTE RENAL SIN MONITORIZACIÓN C₂

Además de los pacientes que iniciaron tratamiento con ciclosporina no genérica o con tacrolimus (cuadro 4) y que por tanto no se aplicó la monitorización C₂ en el contexto de este estudio, en otros pacientes que ya habían iniciado la ingesta oral de la ciclosporina genérica no se pudo registrar los niveles C₂ por causas diversas (cuadro 8); entre ellas destacó una complicación técnica inherente al postoperatorio: la trombosis, que en todos los casos conllevó la pérdida del injerto.

Cuadro 8. Pacientes con transplante renal que iniciaron la ciclosporina genérica pero no tuvieron seguimiento con niveles C₂, CCSS febrero 2003-2004.

Hospital	Nº	Observaciones
México*	11	<i>Trombosis y anuria, perdió transplante (transplantectomía), sin C2.</i>
	21	<i>Trombosis de arteria renal, perdió transplante (transplantectomía), sin C2.</i>
	28	<i>Trombosis de arteria renal, perdió transplante (transplantectomía), sin C2.</i>
	31	Fallecido por Infarto Agudo de Miocardio al 4º día, sin C2.
Niños	2	<i>Trombosis de arteria renal, perdió transplante (transplantectomía), sin C2.</i>
Calderón Guardia	16	Se pasó a tacrolimus por Rechazo Agudo resistente a esteroides, sin 2 niveles C2 iniciales <i>por falta de reactivo.</i>
	17	<i>Trombosis de arteria renal, perdió transplante (transplantectomía), sin C2.</i>
	26	Necrosis tubular aguda, perdió transplante (transplantectomía), sin C2.
San Juan de Dios	1	<i>Trombosis de arteria renal, perdió transplante (transplantectomía), sin C2.</i>

H. PACIENTES CON MONITORIZACIÓN C₂ PARCIAL

Como el periodo de observación propuesto era de 6 meses y constaba de una monitorización con 10 niveles de C₂, el seguimiento ya iniciado fue truncado por diversas causas. Este apartado se refiere a esos casos, se muestra la causa principal y el número de C2 registrados (cuadro 9).

Cuadro 9. Pacientes con transplante de riñón que iniciaron ciclosporina genérica y tuvieron seguimiento parcial con C₂, CCSS febrero 2003-2004.

Hospital	Nº	Observaciones
México	2	Fallecido en el hogar, Necrosis tubular aguda (NTA) inicial confirmada por biopsia, <i>con 2 niveles C2 iniciales.</i>
	6	Fallecido, Fístula urinaria y sangrado de arterial renal, <i>con 1º y 3º nivel C2.</i>
	20	Perdió transplante (transplantectomía), <i>Trombosis de arteria renal, RA inicial rescatado, con 1º nivel C2.</i>
	23	Fallecido, Aneurisma Disecante de Aorta roto, <i>con 1º nivel C2.</i>
	24	Abandonó control médico y tratamiento, sospecha de adicción a cocaína, <i>con 5 niveles C2.</i>
	33	Fallecido por Mucormicosis pulmonar, choque séptico e IRA, previo RA a +75 días rescatado con esteroides, <i>con 5 niveles C2.</i>
Calderón Guardia	10	Se suspendió ciclosporina y se pasó a tacrolimus por RAM: hipertricosis severa, <i>con 4 niveles C2.</i>
	14	Abandonó Tx, <i>con 4 niveles C2;</i> hizo RA rescatado y reinició control
San Juan de Dios	2	Rechazo agudo y crónico, se pasó a Neoral® al 6º día, <i>con 1º nivel C2.</i>

I. PACIENTES CON RECHAZO DEL INJERTO RENAL

Durante el periodo de observación individual de 6 meses, en 23 pacientes se presentaron manifestaciones clínicas sugestivas de rechazo del injerto (cuadro 10).

Se registraron todos los casos de pacientes transplantados que tuvieron sospecha o diagnóstico clínico de rechazo del injerto renal, aún cuando fuera expresamente tipificado como leve, así como todos aquellos en los cuales efectivamente se pudo confirmar tal reacción mediante estudio histopatológico, (biopsia); la gran mayoría de los pacientes mostró una respuesta exitosa al rescate y, en adelante, tuvieron una buena evolución. No obstante, hubo 2 casos que pese a todos los esfuerzos, del todo no pudieron ser rescatados, 1 estaba con ciclosporina no genérica y otro fue por abandono del tratamiento.

Cuadro 10. Distribución de los 23 casos con reporte clínico de rechazo agudo según número de transplante y donador del injerto renal, en pacientes atendidos en la CCSS, febrero 2003-2004.

Nº transplante	Donador	Hospital	Nº	Paciente
1º n= 18	Vivo relacionado n= 11	Calderón	1	Rescatado
		Guardia	7	rescatado, diabético
			14	abandonó Tx, rescatado, reinició Tx
			16*	rescate c/Tacrolimus, falleció después por Toxoplasmosis
		San Juan de Dios	2	Rechazo agudo y crónico, al 6º día → Neoral®
			10	rescatado, AZA-> MMF
			13	rescatado
		México	3*	rescatado, AZA->MMF
			18	rescatado, AZA->MMF
			20*	rescatado, AZA->MMF, <u>perdió injerto por trombosis</u>
	24	abandonó Tx, <u>NO</u> rescatado		
Vivo no relacionado n= 2	México		27*	Rescatado
			29*	Rescatado
Cadavérico n= 5	Calderón Guardia		12	Rescatado
			19	con Neoral®, rescatado
			20	con Neoral®, rescatado
		San Juan de Dios	15	Rescatado
		México	33*	rescatado, AC monoclonales, falleció después por Mucormicosis, choque séptico, insuficiencia renal
2º n= 4	Cadavérico	Calderón	3	Rescatado
		Guardia	4	rescatado
			6	rescatado
		San Juan de Dios	21	rescatado, AC monoclonales+ tacrolimus, plasmaféresis, IG antitimocítica
3º n= 1	Cadavérico	México	8	con Neoral®, AC monoclonales, <u>NO</u> rescatado

* confirmado por biopsia, AZA= azatioprina, MMF= micofenolato, AC= anticuerpos, RAM= reacción adversa.

Hubo rechazo por abandono del tratamiento inmunosupresor: una paciente del H.México (Nº 24) abandonó y, a la fecha, está en hemodiálisis por pérdida funcional del injerto; y otro paciente del H.Calderón (Nº 14) abandonó el tratamiento oral con esteroides e inició con manifestaciones clínicas de rechazo, fue rescatado exitosamente.

J. PROFILAXIS INMUNOSUPRESORA CON MEDICAMENTOS PRE Y POSTRANSPLANTE

Como profilaxis previa al proceso de transplante, los anticuerpos (AC) monoclonales se inician antes del procedimiento para implantación del injerto. Los AC monoclonales (basiliximab, daclizumab) están indicados para profilaxis adicional de rechazo en pacientes con alto riesgo inmunológico. Entre todos los pacientes que fueron tributarios de 94 transplantes de riñón durante el periodo de observación, los AC fueron aplicados en 15 ocasiones (15.9%) (cuadro 12).

Cuadro 12. Pacientes que recibieron anticuerpos (AC) monoclonales (profilaxis previa) para transplante renal en la CCSS, febrero 2003-2004.

Hospital	N° paciente	Raza	N° de transplante	Donador del injerto
Calderón	27, diabético	blanca	1	Cadáver
	25	blanca	1	Cadáver
Guardia	11, HLA	blanca	1	vivo relacionado
	7, diabética	blanca	1	Vivo relacionado
Niños	4	blanca	1	Cadáver
San Juan de	11	blanca	1	vivo no relacionado
	9	blanca	2	vivo no relacionado
Dios	4	negra	1	Cadáver
	21	blanca	2	Cadáver
	33	blanca	1	Cadáver
México	32	blanca	1	Cadáver
	9	blanca	2	Cadáver
	8	blanca	3	Cadáver
	6	blanca	2	Cadáver
	5	blanca	2	Cadáver

Entre todos los pacientes que recibieron AC, solo la paciente N° 8 del H. México perdió el injerto por rechazo agudo no rescatado; los pacientes N° 21 del HSJD, N° 7 del HCG y el N° 33 del H.México, dieron manifestaciones clínicas de rechazo pero fueron rescatados exitosamente.

Además, otros fármacos que permiten la inmunomodulación como adyuvantes de la ciclosporina son utilizados de forma habitual, se trata de los esteroides y los inhibidores de síntesis de purina (azatioprina o micofenolato) (cuadro 12). Además, un paciente inició con tacrolimus y otros dos fueron cambiados, uno debido a rescate de rechazo agudo y otro por reacción adversa (hipertricosis) secundaria a ciclosporina, en cuyo caso éste medicamento se suspende.

Cuadro 12. Inmunomodulación farmacológica en pacientes con transplante renal, CCSS febrero 2003-2004.

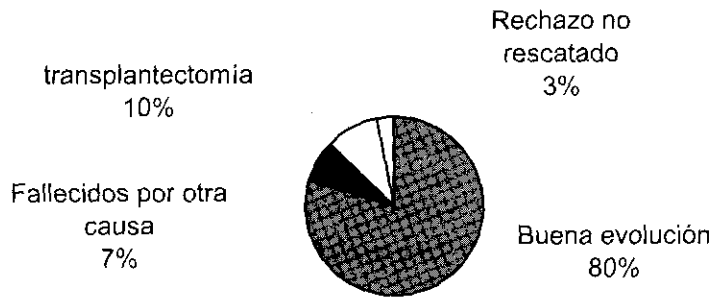
Medicamentos	pacientes	%
1. Azatioprina	20 + 2®	23.40
2. Micofenolato	62+3®	73.40
Iniciaron azatioprina y pasaron a micofenolato	4	
3. Tacrolimus	1	3.20
Iniciaron con ciclosporina y fueron cambiados a tacrolimus	2	
total	94	100%

® con Neoral®, uno inició a +6 días tras recibir ciclosporina genérica

K. PÉRDIDAS Y SOBREVIDA

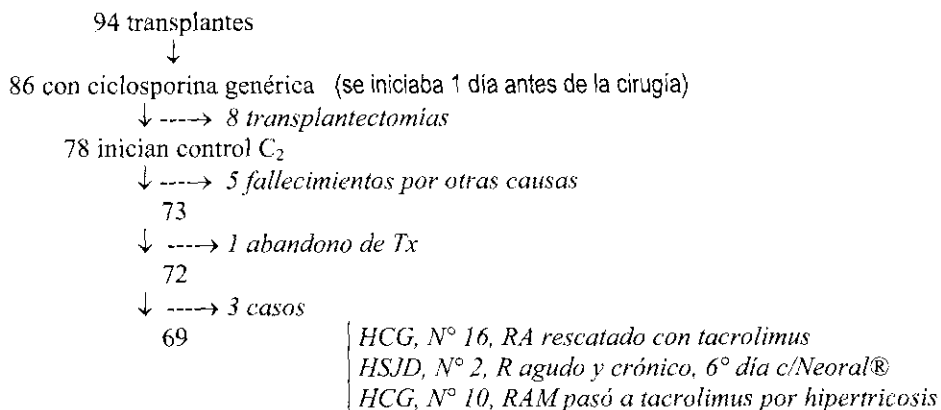
De todos los 94 pacientes transplantados durante el periodo de febrero 2003 a 2004, 76 (80.8%) estaban vivos y mostraban buena evolución a los 6 meses de seguimiento individual (figura 7). De estos 76 pacientes, 69 (90.9%) recibieron ciclosporina genérica.

Figura 7. Relación de pérdidas del injerto renal respecto a sobrevida de los pacientes con 94 trasplantes tras 6 meses de seguimiento, CCSS febrero 2003-2004.



La sobrevida en pacientes transplantados en buenas condiciones generales (injerto funcionante) con ciclosporina genérica tras 6 meses de seguimiento es de 88.5% (n= 69) a partir de los 78 pacientes con control C₂, y de 95.8% al excluir los fallecimientos por otras causas y el abandono del tratamiento que provocó una pérdida del injerto. A 3 meses, la sobrevida era de 91%. La secuencia del curso de los pacientes con trasplante renal se muestra en el cuadro 13.

Cuadro 13. Curso del seguimiento de pacientes con trasplante renal con ciclosporina genérica, CCSS febrero 2003-2004.



La multiplicidad de causas que provocaron la pérdida de 18 injertos (incluida la trombosis como complicación técnica inicial), así como lo que llevó a la muerte a pacientes transplantados con riñón funcionante, se muestra en el cuadro 14.

Cuadro 14. Relación de pacientes fallecidos o con pérdida del injerto renal durante el periodo de observación, CCSS febrero 2003-2004.

#	Hospital	N°	Causa
<i>Pacientes fallecidos por:</i>			
1	México	1	Hemorragia masiva, con Neoral®, < 1 día
2		2	Fallecido en el hogar (sin autopsia documentada), NTA inicial (con biopsia), 30 días.
3		6	Fístula urinaria y sangrado de arteria renal, 34 días, c/riñón funcionando.
4		23	Aneurisma disecante de Aorta roto, 40 días, c/riñón funcionando.
5		31	Infarto agudo de Miocardio, 4° día, c/ injerto funcionando.
6		33	Mucormicosis pulmonar, choque séptico+IRA, c/injerto funcionando, 102 días.
7	Calderón Guardia	16	Toxoplasmosis, RA rescatado c/Tacrolimus, 150 días, c/injerto funcionando.
<i>Trombosis arteria renal:</i>			
8	México	11	Transplantectomía.
9		20	Transplantectomía.
10		21	Transplantectomía.
11		28	Transplantectomía.
12	Niños	1	Transplantectomía, con Neoral®.
13		2	Transplantectomía.
14	Calderón Guardia	17	Transplantectomía.
15	San Juan de Dios	1	Transplantectomía.
<i>Necrosis tubular aguda:</i>			
16	Calderón Guardia	26	Transplantectomía.
<i>Rechazo provocado por abandono (no recuperado):</i>			
17	México	24	Suspendió tratamiento y control médico, sospecha de toxicomanía.
<i>Rechazo no recuperado</i>			
18	México	8	3° transplante, con Neoral®, abandonó tratamiento.

MMF= micofenolato, RA= rechazo, IRA= insuficiencia renal aguda

Los reportes de rechazo del injerto en diversos pacientes se hicieron mediante la aplicación de criterios clínicos, especialmente la elevación del nivel de creatinina; en algunos casos se logró la demostración por biopsia.

Finalmente, a pesar de que el registro y análisis causal de reacciones adversas por medicamentos (RAM) no era parte del presente estudio y no hubo reporte ni registro sistemático, cabe mencionar que algunos pacientes mostraron efectos indeseables: la paciente N° 10 del HCG presentó hipertricosis severa y tras una observación con 4 niveles C₂, se le suspendió la ciclosporina y se pasó a tacrolimus; los pacientes N° 13 y 17 del HSJD también presentaron este efecto y fueron reportados por sospecha de RAM, al final del periodo de observación se estaba evaluando la posible suspensión de la ciclosporina. Asimismo, dos pacientes del HSJD que debutaron con diabetes mellitus fueron reportados como sospecha de RAM.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos con este estudio para sistematizar el seguimiento por 6 meses de los pacientes beneficiados con un trasplante renal en la CCSS durante febrero/marzo 2003 a febrero 2004, mediante el control de niveles C_2 de ciclosporina genérica por vía oral, es permisible concluir lo siguiente:

- En la CCSS se realizaron 94 trasplantes de riñón durante el periodo de estudio y los pacientes tuvieron un seguimiento clínico documentado en los hospitales nacionales.
- El seguimiento con la monitorización del C_2 en pacientes que recibieron ciclosporina genérica confirmó el control clínico que se brinda a los pacientes con trasplante de riñón en la CCSS, en concordancia con los Protocolos para Trasplante Renal de cada hospital.
- La mayoría de los pacientes recibieron ciclosporina genérica por vía oral e iniciaron con dosis habituales.
- La monitorización mostró que el C_2 de ciclosporina genérica se mantuvo en torno a los niveles sanguíneos esperados del fármaco, tras su administración oral⁶.
- El perfil del control de creatinina sérica complementa la información sobre la buena evolución de los pacientes.
- Tras 6 meses de seguimiento individualizado, la incidencia de rechazo del injerto fue de un 24.51%, de los cuales se rescató con éxito al 87% y tuvieron buena evolución.
- La pérdida del trasplante renal por cualquier causa fue de 18/94 casos (19%). La pérdida del injerto renal **por rechazo no** rescatado ocurrió en 2 casos (2.1%), uno de ellos con ciclosporina genérica y fue debido al abandono del tratamiento.
- Como parte del abordaje inmunosupresor con ciclosporina genérica para pacientes con trasplante renal, esta serie mostró una sobrevida a 6 meses del 95.8%, con buena evolución en 69 beneficiados.
- Los resultados obtenidos con el presente EUM muestran que el uso de ciclosporina (genérica) como parte de la intervención inmunosupresora, contribuye al éxito de los trasplantes de riñón, tal como se esperaba según la información científica disponible.

-/-

Este informe final fue aprobado por la Comisión Asesora en Nefrología (*ad hoc*) en sesión 2004-05 realizada el viernes 1° de octubre de 2004 y fue presentado a la Gerencia de División Médica el 4 de octubre de 2004 mediante oficio DF-2291-10-04.

♣

⁶ Levy GA.: BioDrugs 2001; 15(5): 279-290.: Monitorización con C_2 de ciclosporina para inmunosupresión: Valores promedio \pm 20% para receptores de trasplante renal a 1 mes= 1.7 ug/mL, 2 meses= 1.5ug/mL, 3 meses= 1.3 ug/mL, 4-6 meses= 1.1 ug/mL, 7-12 meses= 0.9 ug/mL y más de 12 meses= 0.8 ug/mL.