



Proyecto Prometeo II

LA FUNCIÓN RENAL POSTRASPLANTE COMO
MARCADOR DE SUPERVIVENCIA:
ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Inmunosupresión y función renal a largo plazo. ¿Hay evidencias?

Grupo 3

Portavoz: José Francisco Crespo Albiach

Función renal

- Diferentes parámetros de función renal (FG, Crs...) en diferentes puntos temporales del 1º año (3m, 6m, 12m) postrasplante se comportan como predictores de la supervivencia del injerto a largo plazo **(Baja)(Fuerte)**
- La velocidad de pérdida de la función renal a lo largo del 1º año es también un predictor de la supervivencia del injerto a largo plazo **(Baja)(Fuerte)**

First MR et al. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18 [Suppl 1]: i3–i6

Inmunosupresión y pronóstico

- La elección del protocolo inmunosupresor condiciona los resultados a corto plazo del trasplante (% de rechazo agudo, supervivencia del injerto a lo largo del 1º año, función renal) **(Alta)** pero pesa menos en los resultados a largo plazo (Supervivencia de injerto y paciente a largo plazo) donde influyen otros factores inmunológicos o no inmunológicos, como: adherencia al tratamiento, nefrotoxicidad de algunos inmunosupresores, riesgo vascular, desarrollo de diabetes mellitus postrasplante, infecciones y cáncer del receptor **(Moderada)**

Legendre C et al. *Transpl Int.* 2014 Jan;27(1):19-27

Tratamiento de inducción

- No existen estudios dirigidos a valorar la influencia del uso de anticuerpos mono/policlonales sobre la función renal del injerto a largo plazo.

Comparación de inmunosupresores

- Un régimen de: daclizumab, micofenolato de mofetilo (2 g/día), esteroides y dosis bajas de tacrolimus (niveles reales aplicados 6-8 ng/mL) tenía **mejor función renal** y supervivencia del injerto y menor tasa de rechazo agudo que otros regímenes similares, pero basados en: dosis bajas de ciclosporina A, dosis bajas de sirolimus o dosis estándar de ciclosporina A (**Alta**) (**Fuerte**).

Ekberg H et al. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.

Tacrolimus/Ciclosporina

- Los estudios comparativos entre tacrolimus y ciclosporina, en general favorecen a tacrolimus en mejor función renal, menor tasa de rechazo agudo y menor pérdida de injerto durante los primeros años postrasplante . **(Alta) (Fuerte)**.
- Sin embargo, en un metaanálisis de 30 ensayos clínicos, la mejor función renal al año con tacrolimus no se mantenía a los 3 años en que no había diferencias significativas **(Alta)**.

Webster AC et al. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38569.471007.AE (published 12 September 2005) *BMJ Online*

Tacrolimus/Ciclosporina

- En el 1º año postrasplante tratar a 100 receptores de bajo riesgo inmunológico con tacrolimus, en lugar de con ciclosporina, evita 6 casos de rechazo agudo. Lo mismo, pero si se trata de receptores de alto riesgo inmunológico, evitaría 17 episodios de rechazo agudo **(Alta)**.
- En el 1º año postrasplante tratar a 100 receptores de bajo riesgo inmunológico con tacrolimus, en lugar de con ciclosporina, evitaría una pérdida de injerto. Pero, en pacientes de alto riesgo evitaría 3 pérdidas de injerto **(Alta)**.

Inhibidores m-TOR

- Después de 3 meses de terapia triple inicial con ciclosporina, sirolimus y esteroides en ambas ramas, la combinación de sirolimus y esteroides (por suspensión de la ciclosporina en la rama de estudio) obtuvo una mejor función renal (de 5 a 10 mL/min a 1 año) (comparativamente con la rama que mantuvo ciclosporina) que se mantuvo en el tiempo y además se demostró mejor supervivencia del injerto a 4 años (**Alta**)

Inhibidores m-TOR

- En el uso combinado de un inhibidor de la calcineurina con un inhibidor de m-TOR hay que tener en cuenta la sinergia nefrotóxica de ambos y la interacción entre ambos fármacos. Por ello debe perseguirse un objetivo de niveles sanguíneos bajo de ambos y monitorizarlos con frecuencia (**Alta**).
- La combinación de dosis bajas de tacrolimus con inhibidores de m-TOR preserva mejor la función renal que tacrolimus con micofenolato y sin haber diferencias en la tasa de rechazo agudo o la supervivencia del injerto (**Moderada**).

Conversiones a I. m-TOR

- La conversión precoz (2º trimestre postrasplante) de un inhibidor de la calcineurina (ICN) a un I. m-TOR se sigue de beneficio claro en función renal. Se registra una tasa mayor de rechazos en la rama sin ICN, pero ello no impacta en la supervivencia de injerto ni de paciente de los siguientes años. **(Alto)**.
- La conversión tardía (> 6 meses postrasplante) de ICN a I. m-TORBit, sólo es beneficiosa a nivel de función renal para el subgrupo de pacientes con buena función renal (FG > 40 mL/min) **(Alto)**.

Belatacept

- Belatacept en combinación con 2 g. de Micofenolato y esteroide se asocia a una mejor función renal a 1, 3 y 5 años (15-20 mL/min de diferencia) en comparación con un régimen de ciclosporina **(Alto)** **(Fuerte)**.

Rostaing L. *AJ Transplant* 2013;13:2875
Charpentier B. *AJ Transplant* 2013;13:2884

Suspensión de esteroides/protocolos sin esteroides o dosis única

- Diversos ensayos clínicos y metaanálisis de los mismos han mostrado que la suspensión de esteroides en cualquier momento postrasplante o incluso los protocolos sin esteroides o dosis única de esteroides, son seguros a nivel de función renal si se apoyan en una combinación de un inhibidor de la calcineurina con micofenolato **(Alta)**.
- Es más segura con tacrolimus que con ciclosporina **(Alta)**.

Suspensión de esteroides/protocolos sin esteroides o dosis única

- Los pacientes de raza negra deben considerarse de alto riesgo a efectos de suspensión de esteroides o protocolo inmunosupresor con bajo número de dosis de los mismos (**Baja**).

Rechazo mediado por anticuerpos

- En el tratamiento del RMA responder con más de un 50% de reducción de la tasa de anticuerpos donante específicos supone una mejoría muy importante de la supervivencia del injerto (**Baja**).
- Los anti-HLA de clase I se asocian más a los pacientes respondedores (**Baja**).

Everly et al. Transplantation 2010;89: 962–967

No adherencia

- La no adherencia al tratamiento inmunosupresor determina la aparición de rechazo mediado por anticuerpos y la pérdida del injerto (**Moderado**).
- La minimización agresiva de la inmunosupresión puede conllevar riesgo de rechazo y pérdida del injerto (**Baja**).



Título

- Bit, odis ius aut aut velitas imusdaest, officiendis esequae ctatin nobit omnis re pa sunt ditendis reruptur
 - Officiendis esequae
 - Ditendis reruptur

Marco para
imagen

Odis ius aut aut velitas imusdaest, officiendis esequae ctatin
nobit omnis re pa sunt ditendis reruptur

Título

Ius aut aut			
Abcd	Abcd	Abcd	Abcd
Abcd	Abcd	Abcd	Abcd
Abcd	Abcd	Abcd	Abcd
Abcd	Abcd	Abcd	Abcd
Abcd	Abcd	Abcd	Abcd
Abcd	Abcd	Abcd	Abcd



Inducción: anti-CD25

- Por todo ello, que se haga inducción siempre con un agente biológico **(Fuerte)**.
- Y que un anti-CD25 sea la inducción de elección en el paciente de bajo riesgo inmunológico **(Fuerte)**.

Medidas generales y estilo de vida

- En un estudio prospectivo de centro único se observó que: con una reducción moderada de esteroides, un control estricto de TA y lípidos y recomendaciones generales de estilo de vida (dieta, peso, tabaquismo, ejercicio...) se obtenía una importante mejoría de los parámetros nutricionales y de riesgo vascular del paciente **(Baja) (Fuerte)**.
- En el mismo estudio se observó que en la mujer en los 5 primeros años postrasplante hay un cambio de composición corporal, con una tendencia al incremento de peso, tanto por ganancia de masa grasa como magra, que no se da en el varón. Todo ello hace que la aplicación de estas medidas sea más importante en la mujer **(Baja) (Débil)**.

Tacrolimus/Ciclosporina

- El perfil de efectos secundarios también favorece a tacrolimus (menor HTA, menor HVI, menor dislipemia, menor hiperhomocisteinemia...) **(Alta)**.
- Salvo que tacrolimus multiplica por un factor 1.86-3.86 el riesgo relativo de diabetes mellitus y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Y produce también más neurotoxicidad y efectos secundarios gastrointestinales **(Alta)**.
- La optimización del uso de tacrolimus (máxima eficacia inmunosupresora con mínimos efectos secundarios) se obtiene con niveles sanguíneos inferiores a 10 ng/mL durante el 1º año postrasplante **(Alta)**.

2º trasplante

- En un estudio observacional de centro único con 1407 pacientes se demostró que la supervivencia de injerto y paciente en un 2º trasplante no tiene por qué ser inferior a un 1º trasplante renal. Los factores que se asociaban a la pérdida de un 2º injerto eran: incompatibilidades HLA y número de episodios de rechazo. **(Moderada)**.

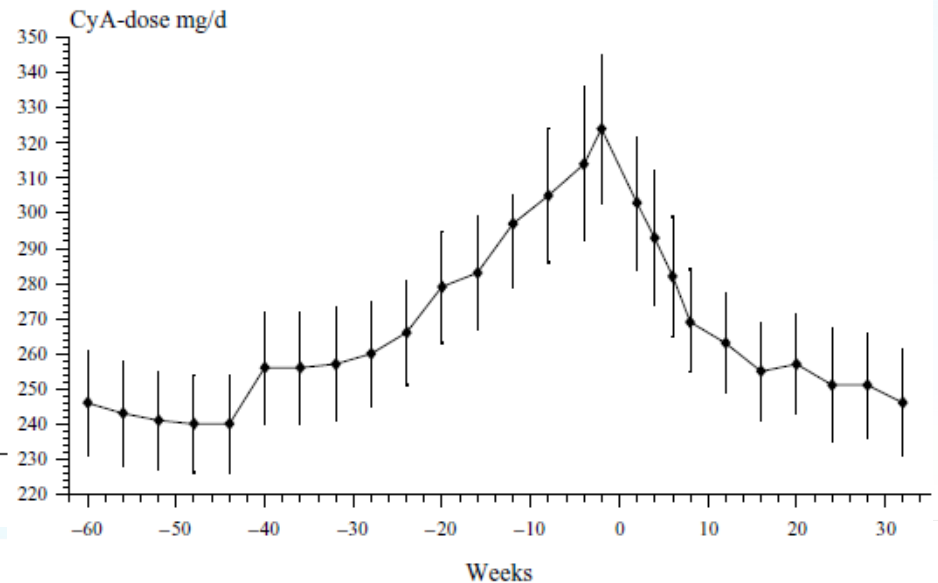
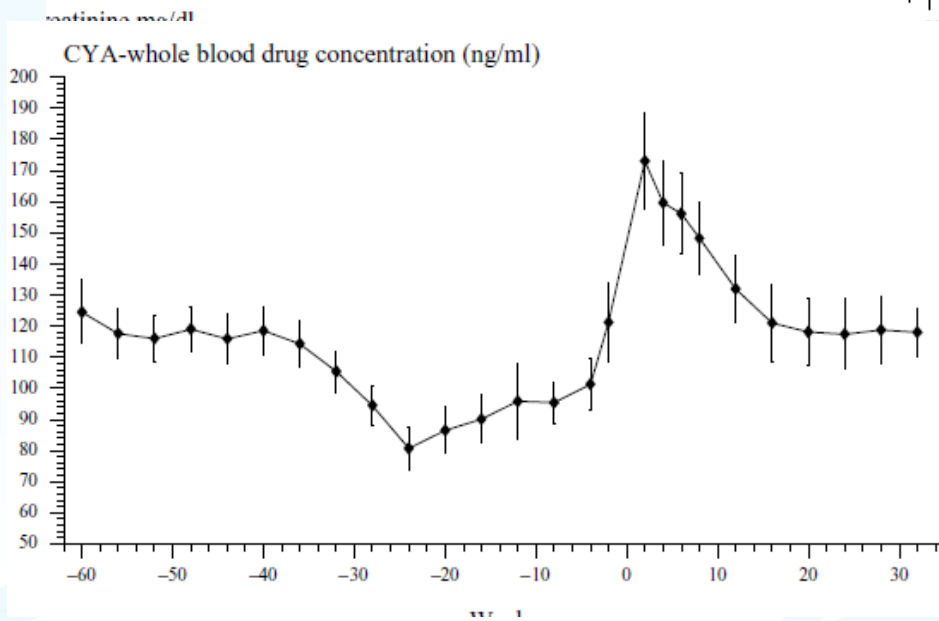
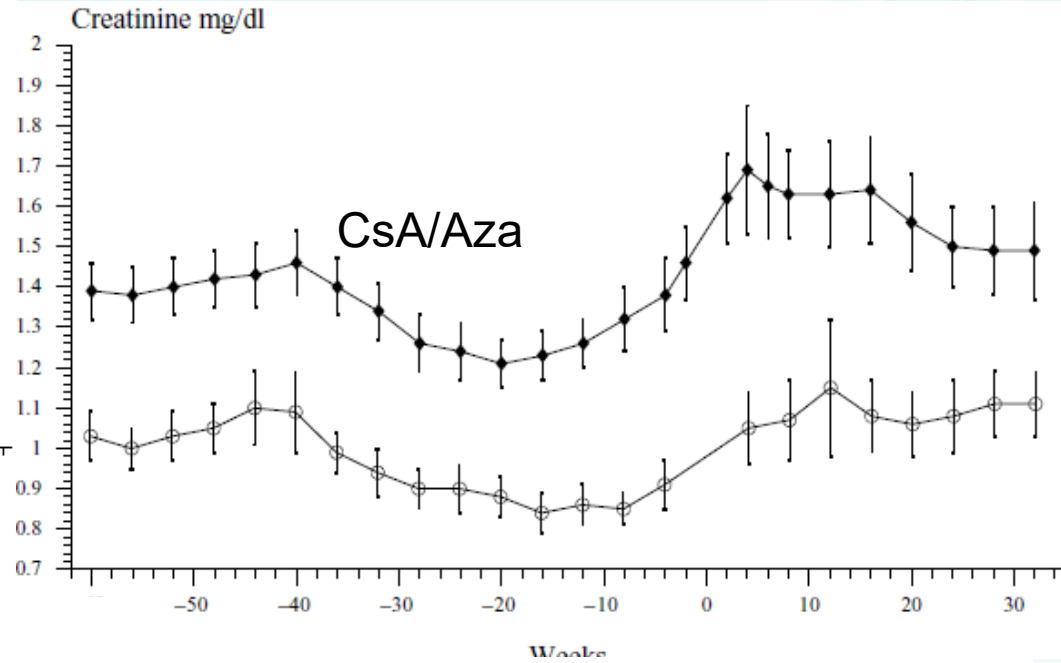
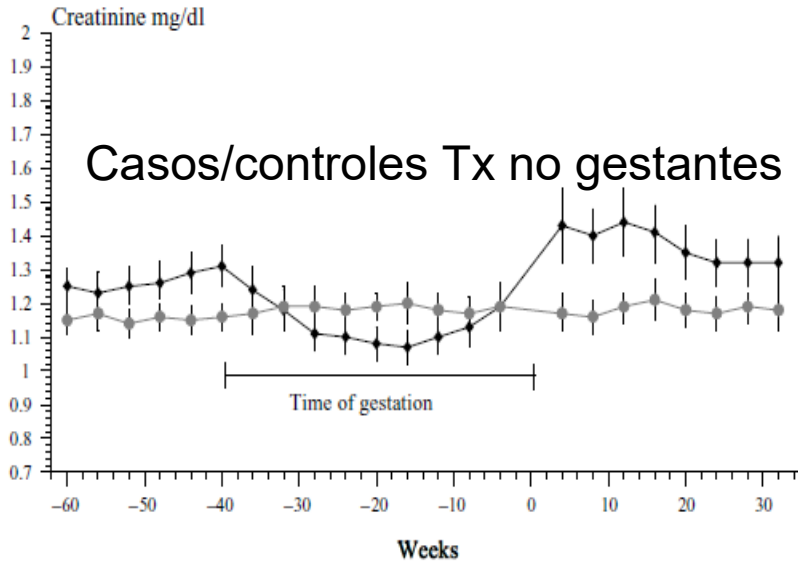
Coupel et al. Kidney Int. 2003 Aug;64(2):674-80



Gestación y trasplante

- Para optimizar el resultado de una gestación en una paciente trasplantada hay que tener en cuenta los importantes fenómenos dilucionales que se producen durante el mismo (creatinina sérica, niveles sanguíneos del fármaco inmunosupresor, hemoglobina...), monitorizar de cerca la función renal y los niveles sanguíneos de los inmunosupresores e incrementar lo que se requiera la dosis de los inmunosupresores para situarse en un rango eficaz, reduciendo a la par esta dosis al finalizar el embarazo, para evitar nefrotoxicidad en su caso (**Moderada**).

Fischer et al. Am J Transplant. 2005 Nov;5(11):2732-9



Inmunosupresión y edad del donante

- En un estudio retrospectivo de centro único que comparaba diferentes regímenes inmunosupresores, con y sin inhibidor de la calcineurina, después de los 3 meses postrasplante, y considerando la edad del donante, se concluyó que la supervivencia del paciente era mejor en los protocolos que incluían inhibidor de la calcineurina, cualquiera que fuera la edad del donante. En tanto que, la supervivencia del injerto era mejor en los protocolos que incluían inhibidor de la calcineurina en el caso de donante no añoso (< 65 años). Si el donante era añoso (> 65 años) el inhibidor de la calcineurina no confería ventaja, pero tampoco desventaja **(Baja)**.

Inhibidores m-TOR o de la señal de proliferación

- Un ensayo clínico de 588 pacientes y 12 meses de seguimiento comparó everolimus con micofenolato de mofetilo, ambos en combinación con ciclosporina y esteroides, mostrando a 12 meses similares tasas de rechazo agudo, pérdida de injerto o muerte **(Alta)**.

Suspensión de esteroides/protocolos sin esteroides o dosis única

- Un estudio de casos y controles con un elevado número de pacientes, en el marco del CTS, con suspensión de esteroides después de los 6 meses postrasplante y seguimiento posterior de 7 años, demostró un beneficio de la suspensión contra la continuación en: supervivencia de injerto (81.9% contra 75.3%), supervivencia de paciente (88.8% contra 84.3%) y supervivencia de injerto, censurada muerte (91.8% contra 87.9%) **(Moderada)**.

Opelz G et al. Am J Transplant 5:720–728



Rechazo mediado por anticuerpos

- El rechazo mediado por anticuerpos (RMA) emerge como una importante causa de pérdida del injerto. En un estudio observacional de 315 trasplantados renales con 412 biopsias realizadas por indicación clínica y que 60 pacientes hacían fracaso renal posterior, el RMA puro confirmado suponía el 50% de las causas de pérdida. Si se incluían formas mixtas de rechazo celular y por anticuerpos y RMA probable, suponía un 64% de las causas de pérdida (**Moderada**).
- Otras causas que justificaban la pérdida eran: glomerulonefritis (18%), nefritis por poliomavirus BK (7%) y condiciones médico-quirúrgicas diversas (11%) (**Moderada**).
- El rechazo celular puro, la lesión renal aguda, nefrotoxicidad o fibrosis inexplicada en la biopsia no eran causa de pérdida del injerto (**Moderada**).

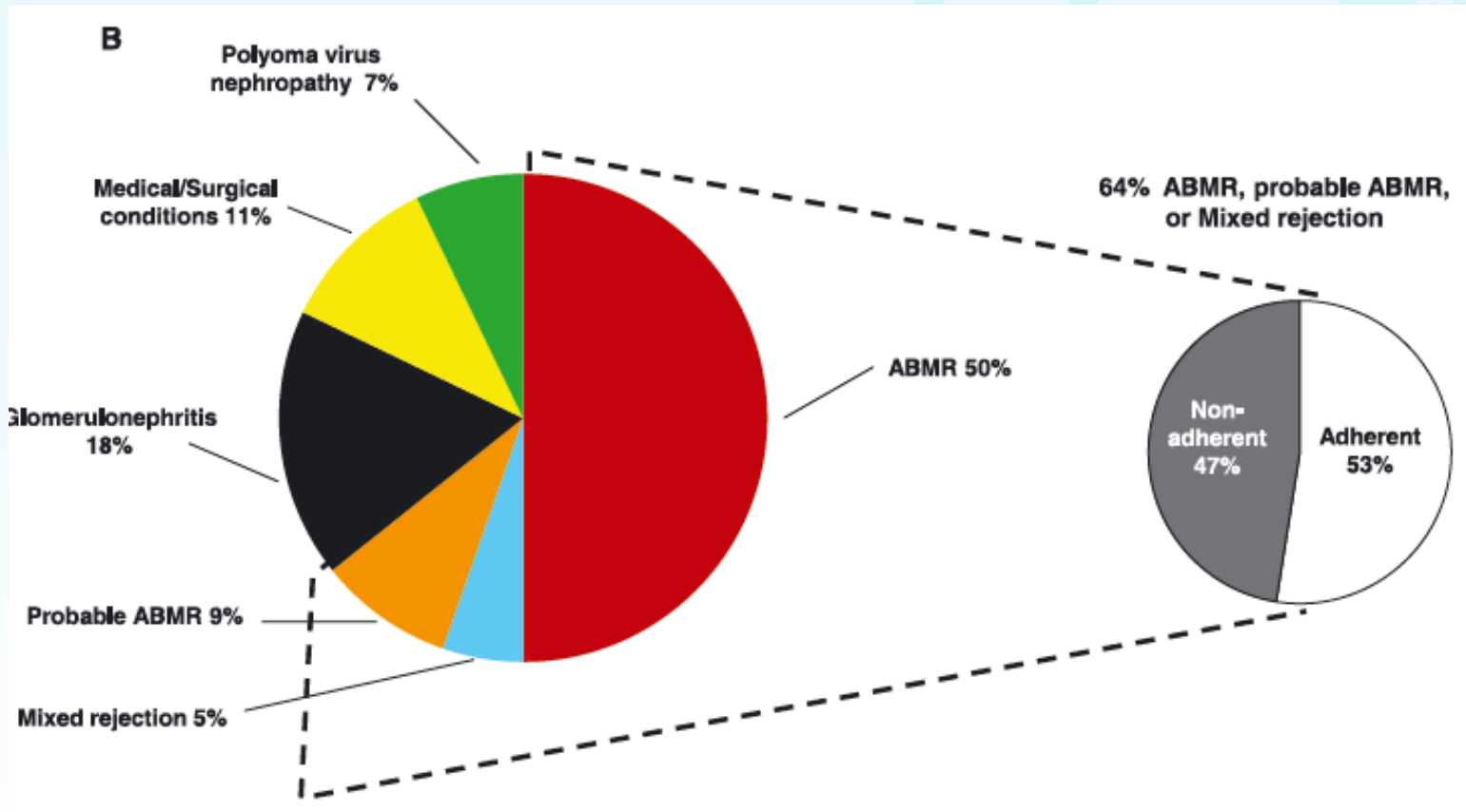
No adherencia

- Del 64% de causas de pérdida relacionadas con RMA, en el 47% de los casos se demostró la no adherencia al tratamiento del paciente como probable causa del rechazo (**Moderada**).
- En el total de pacientes que perdían el injerto se demostró un 32% de no adherentes al tratamiento, en tanto que en los pacientes que no perdían el injerto sólo se demostró un 3% de no adherentes (**Moderada**).

Sellarés et al. American Journal of Transplantation 2012; 12: 388–399



Causas de pérdida de injerto y no adherencia



Sellarés et al. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 388–399