

FACTORES DE RIESGO DEL RECHAZO TRAS LA SUSPENSION DEL ANTICALCINEURINICO EN LOS TRASPLANTADOS HEPATICOS.

A. Gimeno Calvo, O. Caso, A. Pérez Zapata, J. Trapero,
S. Jiménez de los Galanes, M. Abradelo, J. Calvo, E. Alvaro,
RM. López Sterup, JC. Meneu, E. Moreno González.

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de
Órganos Abdominales. Hospital 12 de Octubre, Madrid.



INTRODUCCIÓN

- Los ICN son los inmunosupresores de elección, en la fase de inducción y de mantenimiento.
- Los efectos adversos aumentan la morbilidad y la mortalidad.
- Los más frecuentes son la nefrotoxicidad, la HTA, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, las infecciones oportunistas, los tumores de novo y la neurotoxicidad.
- La suspensión de ICN implica el riesgo de un rechazo.

OBJETIVOS

- **Revisar nuestra experiencia tras suspender el ICN.**
- **Identificar que pacientes y en que momento, pueden suspender el ICN, sin riesgo de rechazo.**
- **Comparar los fármacos empleados para sustituir al ICN.**

SUSPENSION DE ICN.

- Período: Mayo 1986 - Mayo 2009.
- Trasplantes hepáticos: 1400.
- Pacientes que suspendieron ICN: 170



INDICACIONES

	PACIENTES N=170	
Nefrotoxicidad	120	(70,6%)
Tumor de novo	23	(13,5%)
Diabetes mellitus	9	(5,3%)
HCC en hígado cirrótico	5	(2,9%)
Hipertrofia gingival	1	(0,6%)
Neurotoxicidad	3	(1,8%)
Otros	8	(4,7%)

REINTRODUCCION DEL ICN

	PACIENTES n=23
Alteración bioquímica	16
Rechazo agudo	2
Rechazo crónico	3
Rechazo agudo/crónico	1
Efectos 2º del inmunosupresor añadido	1

FACTORES DE RIESGO DE RECHAZO (I)

	SUSPENSION ICN n=147	NO SUSPENSION ICN n=23	p
Edad al THO	51,3	50,5	ns
Sexo Hombre Mujer	111 (75,5%) 36 (24,5%)	20 (87%) 3 (13%)	ns
Tipo injerto DME DCP SPLIT THDV	137 (93,2%) 1 (0,7%) 5 (3,4%) 4 (2,7%)	23 (100%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	ns
ICN Ciclosporina Tacrolimus	63 (42,9%) 84 (57,1%)	8 (34,8%) 15 (65,2%)	ns ns
Etiologia autoinmune cirrosis	7 (4,8%)	0 (0%)	ns

FACTORES DE RIESGO DE RECHAZO (II)

	SUSPENSION ICN n=147	NO SUSPENSION ICN n=23	p
Rechazo agudo previo	48 (32,7%)	11 (47,8%)	ns
Rechazo cronico previo	0 (0%)	1 (4,3%)	0,01
Rechazo tardio (>6 meses)	12 (8,2%)	5 (21,7%)	0,04
Nº de rechazos	0,41	0,87	0,008
Rechazo corticoresistente	3 (2%)	1 (4,3%)	ns
Tiempo transcurrido desde el último RA cuando se suspende ICN (meses)	91,4	65,8	ns

FACTORES DE RIESGO DE RECHAZO (III)

	SUSPENSION ICN n=147	NO SUSPENSION ICN n=23	P
Tiempo transcurrido desde el THO cuando se inicia un 2° inmunosupresor	65,7	59,6	ns
Edad al suspender ICN (años)	57,7	56,4	ns
Nivel ICN en rango terapeutico cuando se suspende	99 (67,8%)	19 (82,6%)	ns
Nivel C0 (ngr/ml)	83,4	75	ns
Nivel Tacrolimus (ngr/ml)	5,9	8	0,01

FACTORES DE RIESGO DE RECHAZO (IV)

	SUSPENSION ICN n=147	NO SUSPENSION ICN n=23	p
IS asociado			
Micofenolato mofetil	110	14	
Micofenolato sódico	7	3	
Sirolimus	18	3	ns
Everolimus	10	3	
Tiempo transcurrido desde el THO cuando se suspende ICN (meses)	79	70	ns
Tiempo empleado para realizar el cambio de IS (semanas)	57,8	41,1	ns

ALTERACIONES BIOQUIMICAS AL SUSPENDER ICN

	SUSPENSION ICN n=147	NO SUSPENSION ICN n=23	p
Al suspender ICN			
Br	1,04	1,75	0,01
GOT	38,4	34,1	ns
GPT	43,7	41,6	ns
GGT	94,6	104,3	ns
FA	182	168	ns
A los 7 dias			
Br	0,63	1,38	0,0001
GOT	42,6	71,2	ns
GPT	45,2	83,2	ns
GGT	78,7	142,6	ns
FA	150,5	173,2	ns

ALTERACIONES BIOQUIMICAS AL SUSPENDER ICN

	SUSPENSION ICN n=147	NO SUSPENSION ICN n=23	p
A los 15 dias			
Br	0,8	1,1	0,03
GOT	43,1	41,9	ns
GPT	47,3	55,1	ns
GGT	94,7	133	ns
FA	175	173,7	ns
A los 30 dias			
Br	0,8	1,5	0,008
GOT	41,3	69	0,01
GPT	46,6	112,1	0,0001
GGT	96,6	197,2	0,02
FA	197,6	240,6	ns

RESULTADOS SEGÚN EL INMUNOSUPRESOR ASOCIADO.

	Micofenolato mofetil (n=124)	Micofenolato sodico (n=10)	Sirolimus (n=21)	Everolimus (n=13)	p
Suspensión ICN	110 (88,7%)	7 (70%)	18(85,7%)	10 (76,9%)	ns
No suspensión ICN	14 (11,3%)	3 (30%)	3 (14,3%)	3 (23,1%)	ns

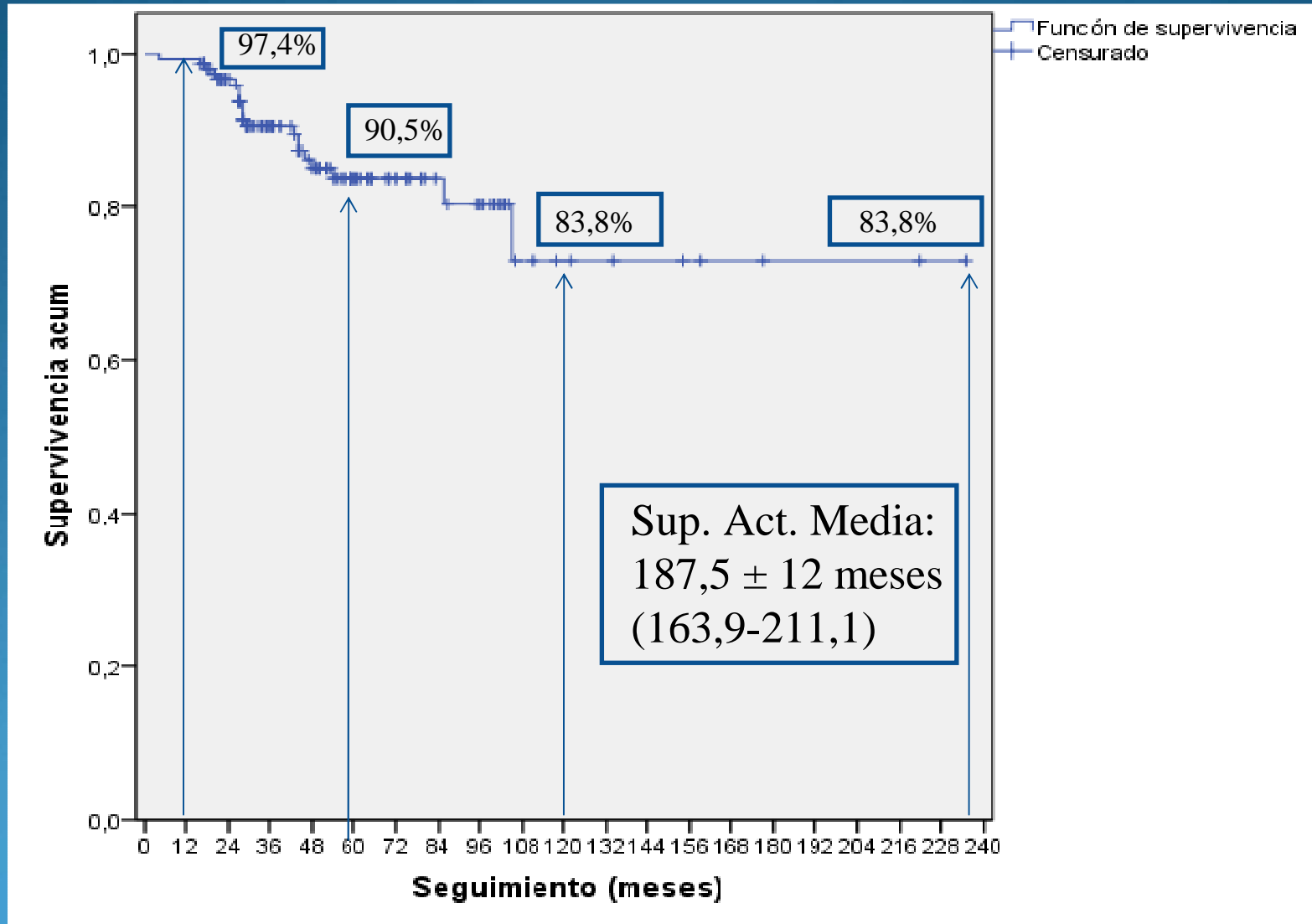
RESULTADOS SEGÚN EL INMUNOSUPRESOR ASOCIADO.

	Micofenolato mofetil (n=124)	Micofenolato sodico (n=10)	Sirolimus (n=21)	Everolimus (n=13)	p
Tiempo desde el THO al suspender ICN (meses)	82,6	72	69,4	58	ns
Rechazo corticoresistente	3 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,7%)	ns
Rechazo agudo previo	45 (36,3%)	3 (30%)	4 (19%)	6 (46;2%)	ns
Rechazo tardio	11 (8,9%)	2 (20%)	0 (0%)	3 (23,1%)	0,01
Tiempo para el cambio de IS (semanas)	70	42,8	11,2	9	0,005

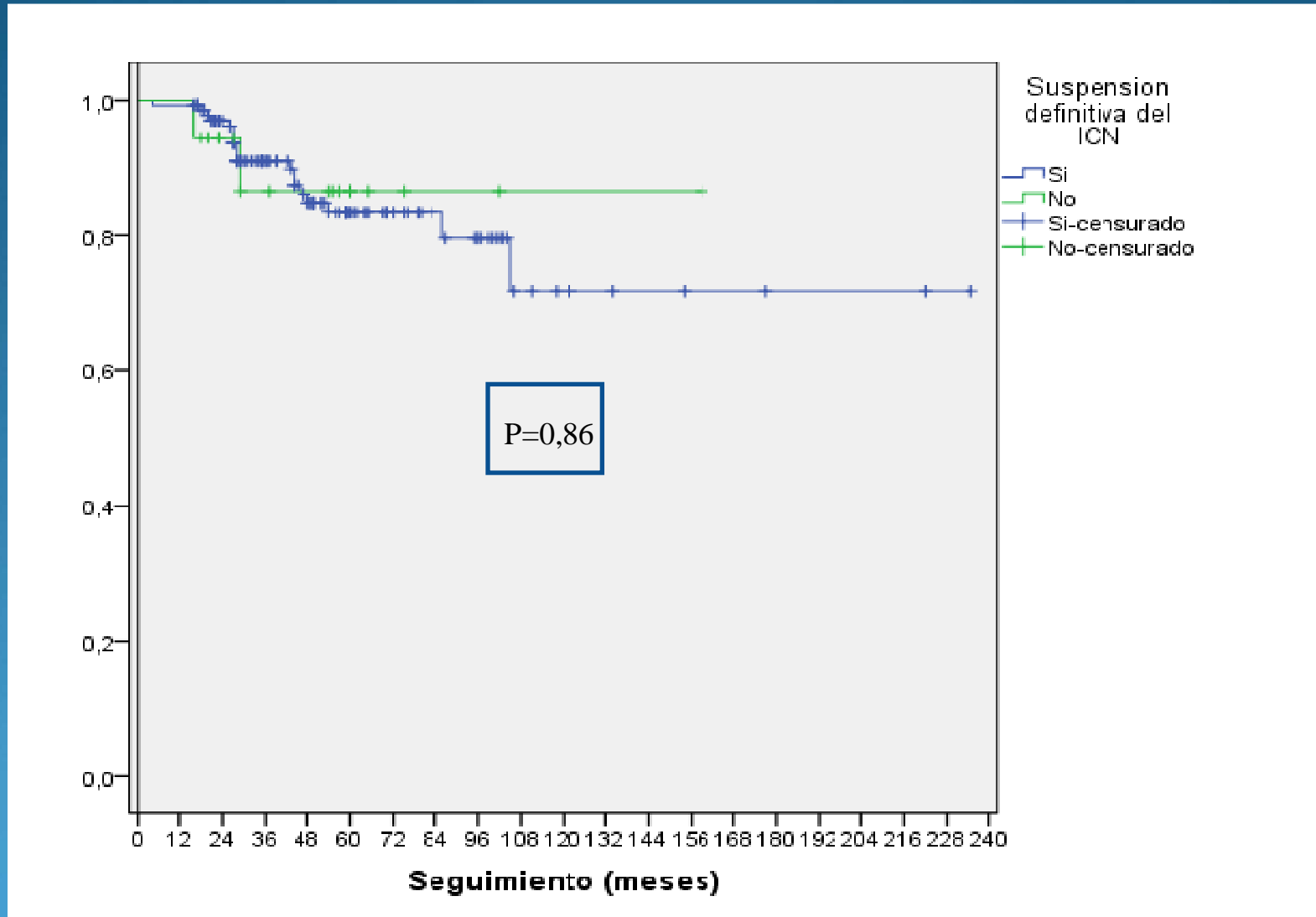
SUPERVIVENCIA (I).

- Seguimiento desde la retirada del ICN era de $53,59 \pm 36,7$ meses, rango 231 meses (4-235).
- Supervivencia bruta al final del seguimiento, desde la retirada del ICN: 86,7%.
- Fallecieron 21 pacientes en el seguimiento (uno por rechazo crónico al suspender el ICN).

SUPERVIVENCIA (II)



SUPERVIVENCIA (III)



CONCLUSIONES (I)

- **La suspensión del ICN es posible en la mayoría de los pacientes, por lo que se debería intentar si existen efectos adversos de estos fármacos.**
- **Los pacientes que presentaron un rechazo al retirar el ICN, tenían de manera significativa antecedentes de mayor número de RA, mayor incidencia de RC, mayor número de rechazos tardíos y niveles más altos de tacrolimus para mantener la normofunción del injerto.**

CONCLUSIONES (II)

- **El aumento de la bilirrubina es la primera alteración bioquímica en los pacientes que no toleran la suspensión del ICN.**
- **No hemos podido identificar un fármaco de elección para sustituir a los ICN.**
- **La retirada del ICN no altera la supervivencia a largo plazo.**