

INFLUENCIA DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA DE INDUCCIÓN CON MICOFENOLATO MOFETILO SOBRE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

Registro Andaluz de Inmunosupresión:

Lydia Barrera-Pulido¹, Miguel Jiménez², Manuel de la Mata³, María Dolores Espinosa⁴, David Marín², Francisca Núñez³ y Miguel Ángel Gómez Bravo¹.

Estudio Multicéntrico.

¹Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla.

²Hospital Carlos Haya, Málaga.

³Hospital Reina Sofía, Córdoba

⁴Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

Objetivos

- Evaluar la influencia del tratamiento inmunosupresor pautado desde la inducción en la conservación la función renal, en relación a las condiciones basales del paciente en el momento del trasplante.
- Estudiar la optimización dosis/niveles de tacrolimus en relación a la asociación o no con MMF.

Material y métodos

- Registro prospectivo, observacional y multicéntrico de 303 trasplantes hepáticos realizados en 2005-2007.
- Periodo de seguimiento 24 meses
- Visitas: Basal, 1 mes, 3, 6,12, 18 y 24 meses.

Material y métodos

- La variable principal objeto de estudio fue la función renal:
 - Creatinina sérica (mg/dl)
 - Tasa de filtrado glomerular : MDRD (ml/min)

$$^1\text{MDRD (ml/min)} = 186 \times \text{Creatinina sérica}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer})$$

- Los estadios de la enfermedad renal, según la tasa de filtrado glomerular ajustados a la superficie corporal, son:

Tabla 4. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation.

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
----	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

FG, filtrado glomerular.

1. National Kidney Foundation (2002). «Evaluation of Laboratory Measures for Clinical Assessment of Kidney Disease -- Guideline 4. Estimation of GFR». *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*

Material y métodos

- Las variables secundarias fueron:
 - Sexo del receptor
 - Edad del receptor
 - Child-pugh
 - Diagnóstico (indicación principal del trasplante)
 - Score MELD
 - Diabetes mellitus
 - Hipertensión arterial
 - Terapia inmunosupresora recibida.
 - Dosis de tacrolimus (mg/dl)
 - Niveles de tacrolimus (ng/ml)
 - Rechazo agudo
 - Infecciones
 - Leucocitos ($\times 10^9/L$)

Material y métodos

- Clasificamos a los pacientes en 3 grupos según tratamiento inmunosupresor:

Grupo 1.- Sin MMF desde la inducción (39,3%). (N=119)

Grupo 2.- Con MMF desde la inducción (37%). (N=112)

Grupo 3.- Introducción de MMF durante el primer año postrasplante (23,7%). (N=72)

- Inhibidor de la calcineurina: tacrolimus
- Programa estadístico SPSS 17.0
- Test estadísticos utilizados: Wilcoxon y U de Mann-Whitney.
- Dosis de MMF: 1 a 2 g/día.

Resultados

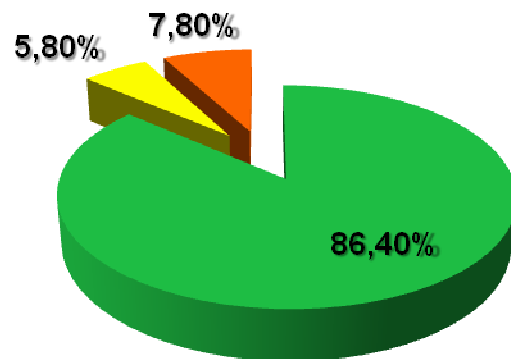
Condiciones basales

Características	Nunca MMF (n=119)	Siempre MMF (n=112)	Introducción MMF durante el primer año postrasplante (n=72)
Sexo (H/M)	88/31	77/35	50/22
Edad (Años)	54 (46;60)	53 (45;59)	55 (47;61)
Child-pugh (A/B/C)	19/60/40	16/48/48	17/28/27
Indicaciones:			
- Cirrosis alcohólica	25,3%	38,3%	28,8%
- Cirrosis VHC	17,5%	13,6%	25,8%
- Cirrosis VHB	1%	3,7%	3%
- Cirrosis hepatocarcinoma	35,9%	19,8%	30,3%
- Cirrosis criptogenética	5,8%	7,4%	1,5%
- Cirrosis biliar 1ª/2ª	4,8%	4,9%	1,5%
- Hepatitis fulminante	1%	2,5%	1,5%
- Retrasplante	2,9%	8,6%	3,0%
- Otros	5,8%	1,2%	4,6%
Score MELD	16 (12;18)	18 (15;22)	18 (14;20)
Diabetes mellitus	24(20.1%)	22 (19,6%)	13 (18,1%)
Hipertensión arterial	8 (6,7%)	13 (11,6%)	9 (12,5%)

Resultados

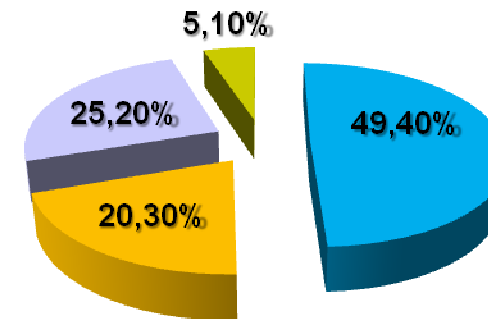
Tratamiento inmunosupresor de inducción

Nunca tratados con MMF



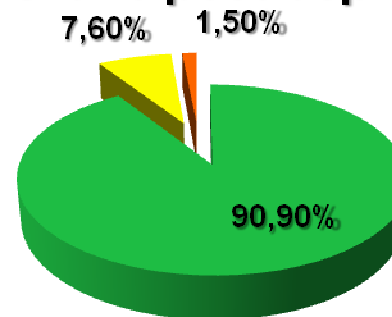
■ FK+EST ■ FK+AntiCD25 ■ FK+EST+AntiCD25

Siempre tratados con MMF



■ FK+EST+MMF ■ FK+MMF
■ FK+EST+MMF+AntiCD25 ■ Otros

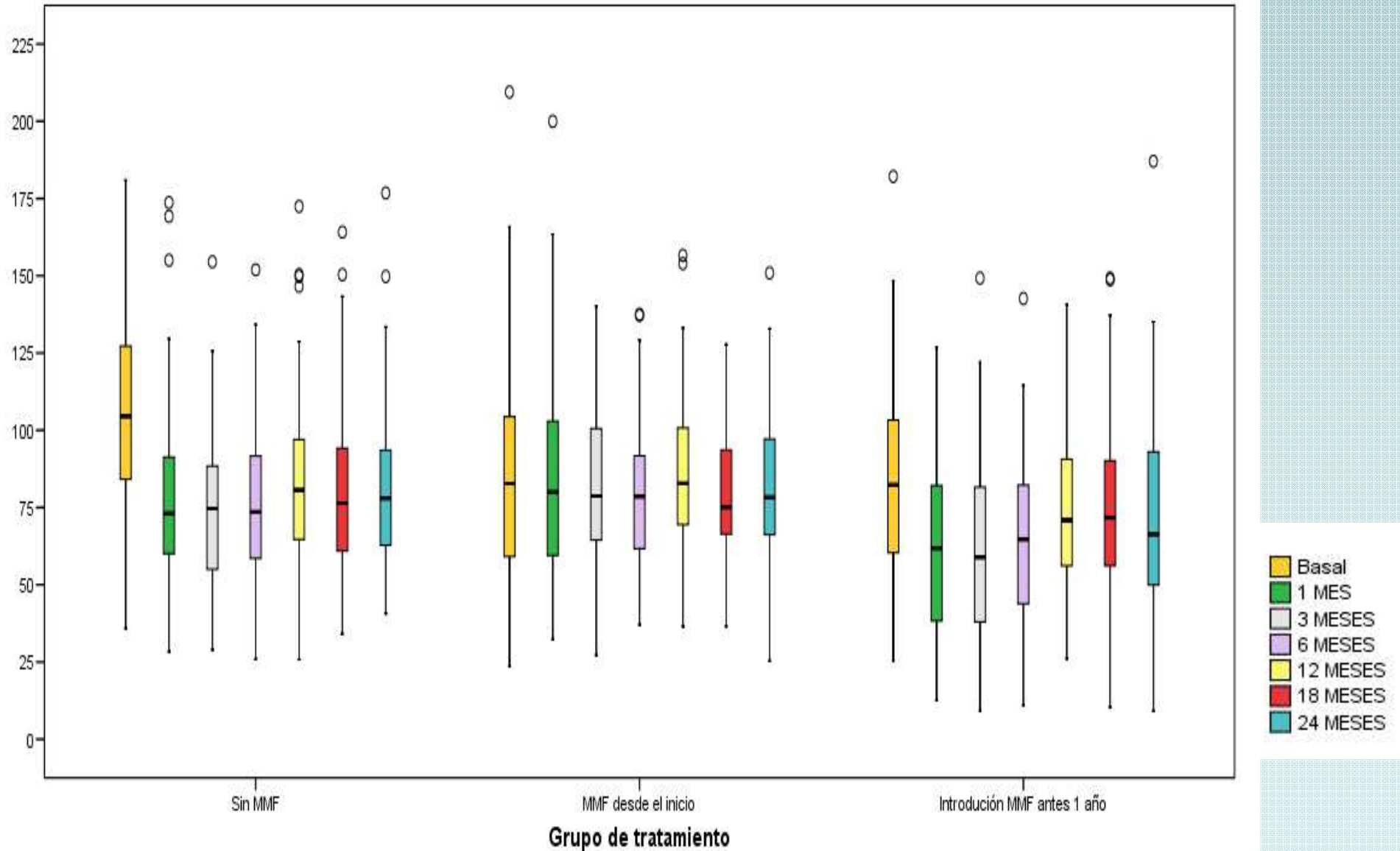
Introducción de MMF durante el primer año postrasplante



■ FK+EST ■ FK+AntiCD25 ■ FK+EST+AntiCD25

Resultados

Tasa de filtrado glomerular MDRD (ml/min)



Resultados

Evolución del filtrado glomerular (ml/min) en función del tratamiento inmunosupresor

		MDRD (mL/minuto)						
Tratamiento inmunosupresor		Basal	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Sin MMF desde el inicio		104,11 (127,59;84,20)	72,82 ^{d, f} (92,23;60,05)	74,88 ^{d, f} (89,36;59,60)	74,39 ^{d, f} (92,19; 59,14)	82,45 ^d (97,04;64,62)	76,94 ^d (94,55;61,69)	76,30 ^d (93,51; 62,98)
Con MMF desde el inicio		78,41 ^a (107,54;60,03)	74,87 (100,80;55,55)	78,65 (98,33; 64,95)	78,70 ^f (92,72; 61,60)	81,55 (101,02;67,87)	77,38 (95,48; 66,44)	77,84 (97,46; 65,67)
Introducción de MMF durante el primer año postrasplante	Introducción MMF 1 mes	91,88 ^b (116,29; 66,64)	61,82 ^{d, f} (102,22; 39,54)	75,79 ^d (94,25; 54,09)	71,40 ^d (91,97; 53,32)	78,86 ^d (92,08; 66,57)		
	Introducción MMF 3 meses	91,80 ^b (103,27;70,32)	70,13 ^{f, e} (78,58;40,11)	53,50 ^{f, e} (82,47; 48,43)	68,42 ^e (86,74; 55,22)	76,10 (104,84; 58,57)	71,981 ^{g, h} (90,53; 56,47)	66,37 ^{g, h} (93,19; 50,04)
	Introducción MMF 6 meses	65,63 ^{a, c} (74,23; 58,97)	45,17 ^d (67,49; 35,01)	37,89 ^d (55,18; 32,09)	42,37 ^{d, f} (59,28;30,11)	55,21 ^e (66,87; 46,98)		

^a p< 0.01 respecto al basal del grupo sin mmf

^b p<0.05 respecto al basal del grupo sin mmf

^c p<0.05 respecto al basal del grupo con introducción del MMF al mes 1

^d p<0.01 respecto al basal del mismo grupo

^e p<0.05 respecto al basal del mismo grupo

^f p<0.05 respecto al mes 12 del mismo grupo

^g p<0.05 respecto a la basal del = grupo

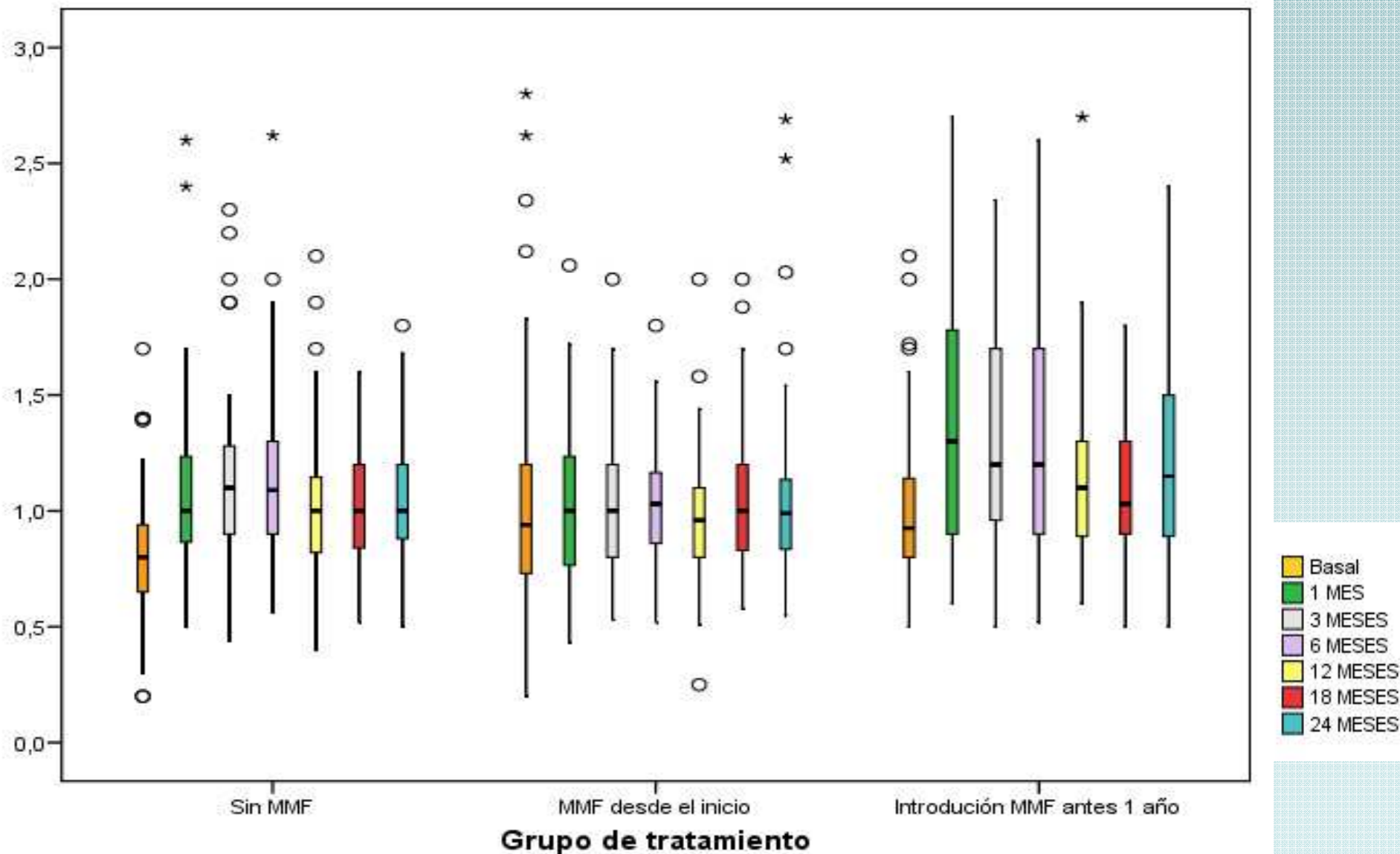
^h p<0.05 respecto al mes en que se le añadió al tratamiento MMF

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
----	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

Mediana (P₂₅ ; P₇₅)

Resultados

Creatinina sérica (mg/dl)



Resultados

Evolución de la creatinina (mg/dl) en función del tratamiento inmunosupresor

Tratamiento inmunosupresor		CREATININA (mg/dL)						
		Basal	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Sin MMF desde el inicio		0,80 (0,65;0,94)	1,01 ^a (0,87;1,30)	1,10 ^a (0,90;1,28)	1,09 ^a (0,90;1,26)	1 ^{a,b,c,d} (0,80;1,19)	1,00 ^e (1,20;0,80)	1,00 ^e (1,20;0,88)
Con MMF desde el inicio		1* (0,76;1,27)	1,04 (0,78;1,31)	1,01 (0,81;1,22)	1,03 (0,87;1,20)	0,99 ^{b,d} (0,81;1,17)	1,00 (1,20;0,82)	1,00 (1,17;0,83)
Introducción de MMF durante el primer año postrasplante	Introducción MMF 1 mes	0,90* (0,70;1,12)	1,30 ^a (0,80;1,70)	1,10 ^{a,b} (0,90;1,40)	1,10 ^a (0,90;1,40)	1 ^{a,b,c,d} (0,89;1,20)	1,03 ^f (1,30;0,89)	1,15 ^f (1,50; 0,88)
	Introducción MMF 3 meses	0,90* (0,80;1)	1,17 ^a (1,01;1,60)	1,23 ^a (0,99;1,53)	1,05 (0,89;1,38)	0,98 ^{b,c} (0,8;1,23)		
	Introducción MMF 6 meses	1,12* (0,85;1,19)	1,59 ^a (0,98;1,90)	1,70 ^a (1,1;2,17)	1,60 ^a (1,30;2,11)	1,20 ^{a,c,d} (1,08;1,48)		

Mediana (P₂₅ ; P₇₅)

^a p<0.05 respecto situación basal.

^b p<0.05 respecto al mes 1.

^c p<0.05 respecto mes 3.

^d p<0.05 respecto mes 6.

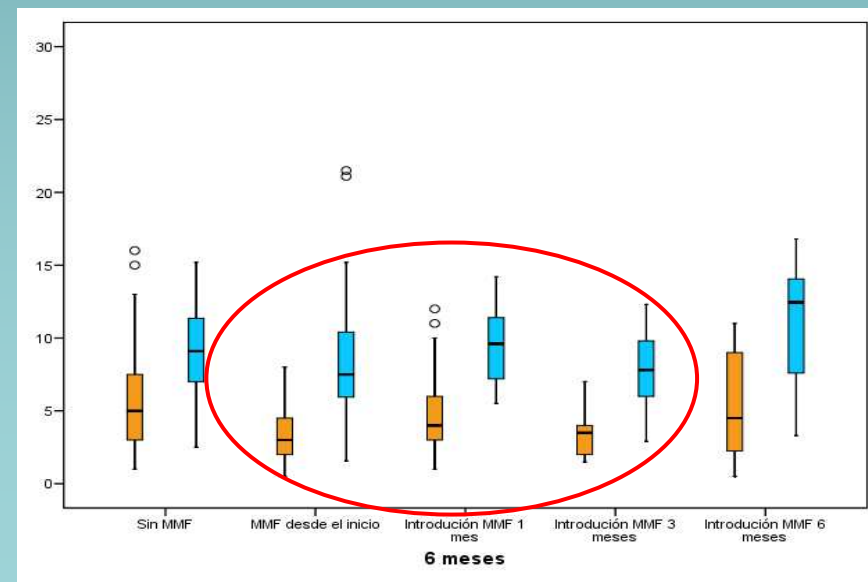
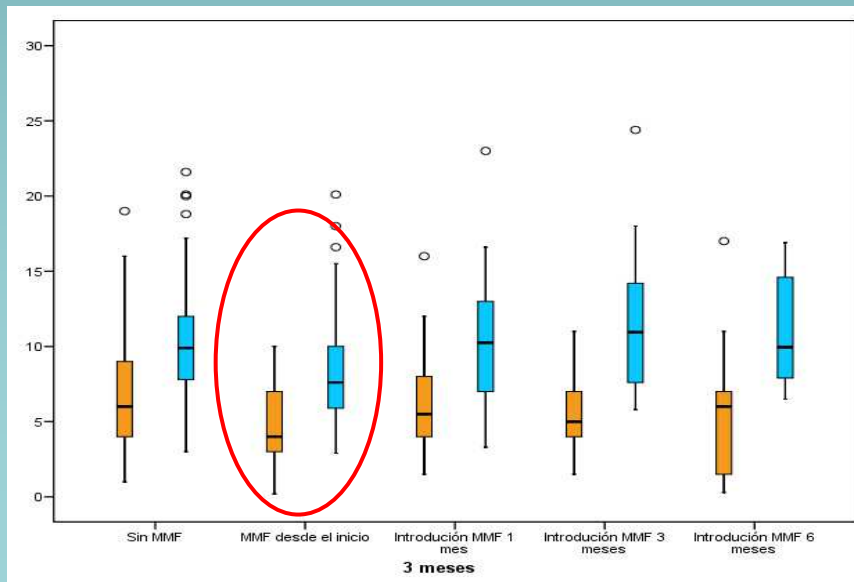
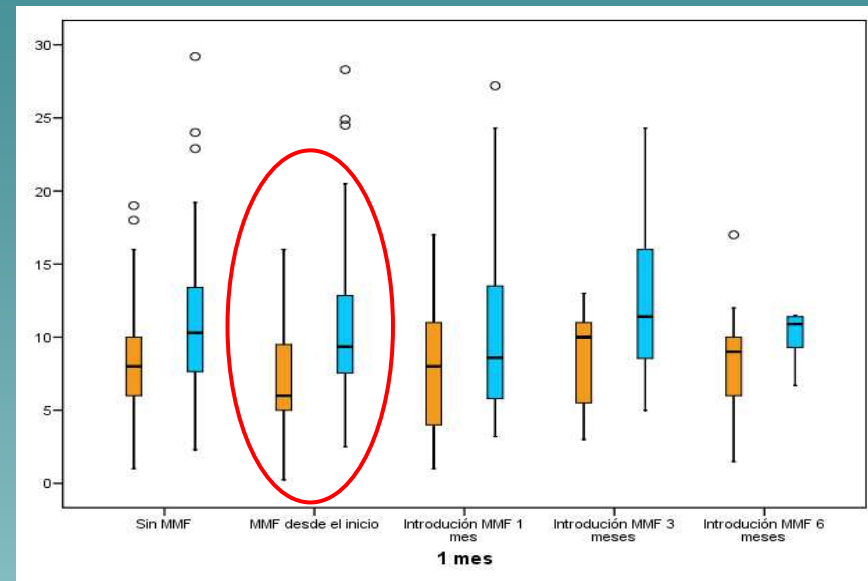
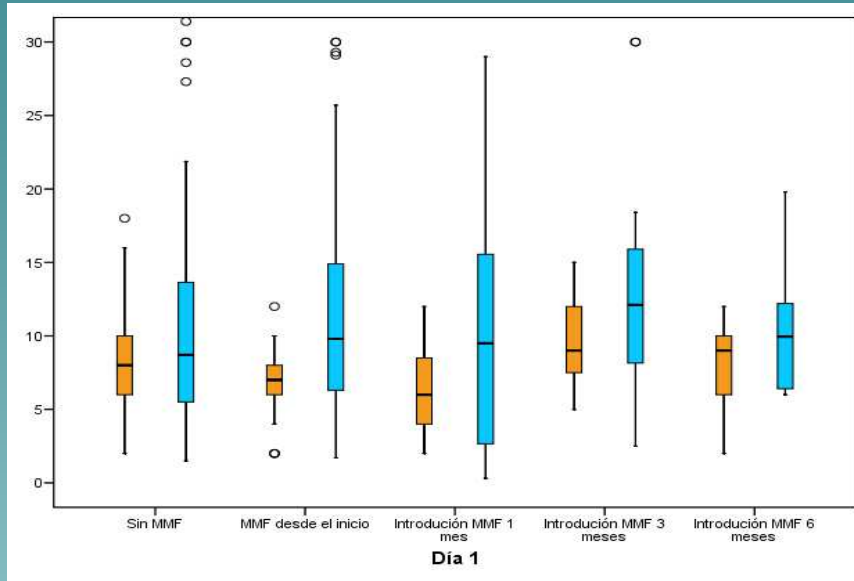
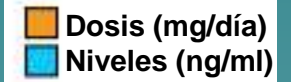
*p<0.01 respecto a basal del grupo sin MMF

^e p<0.01 respecto a basal del grupo sin MMF

^f p<0.05 respecto al mes en que se le añadió al tratamiento MMF

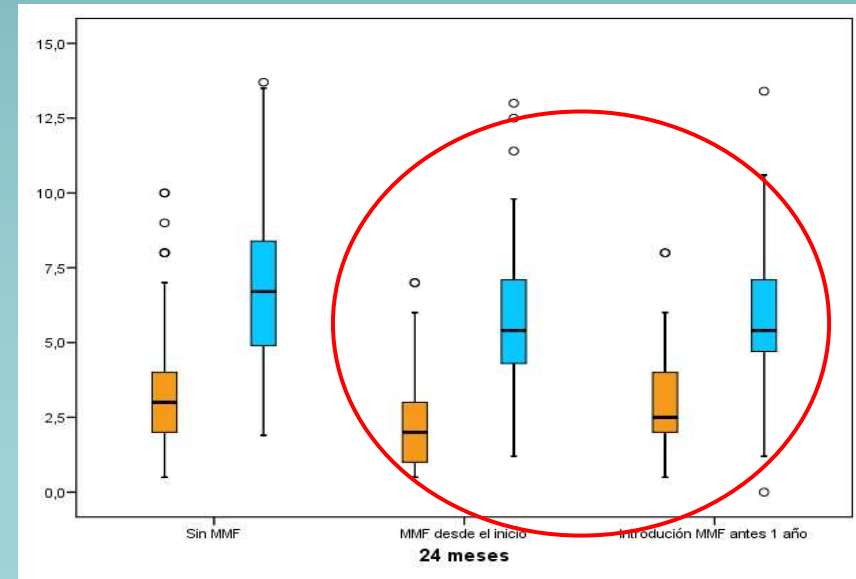
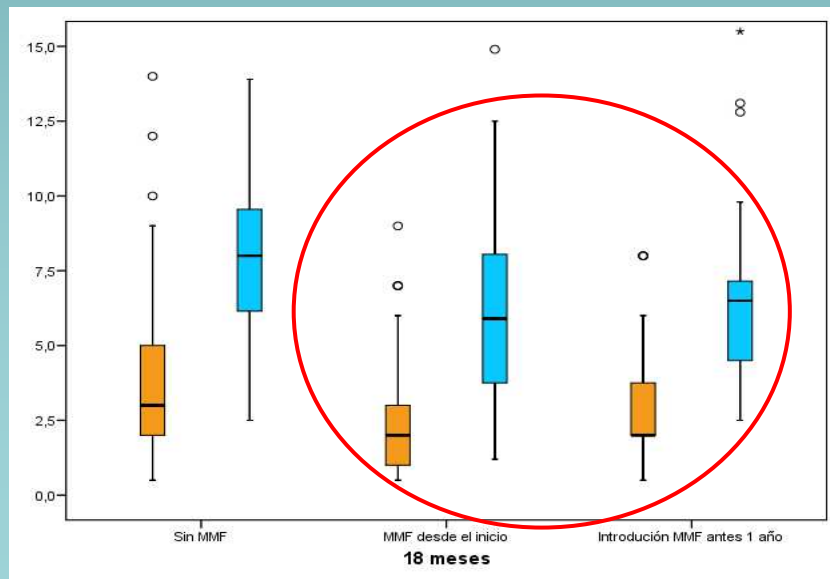
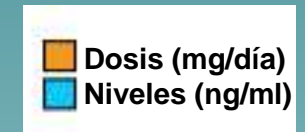
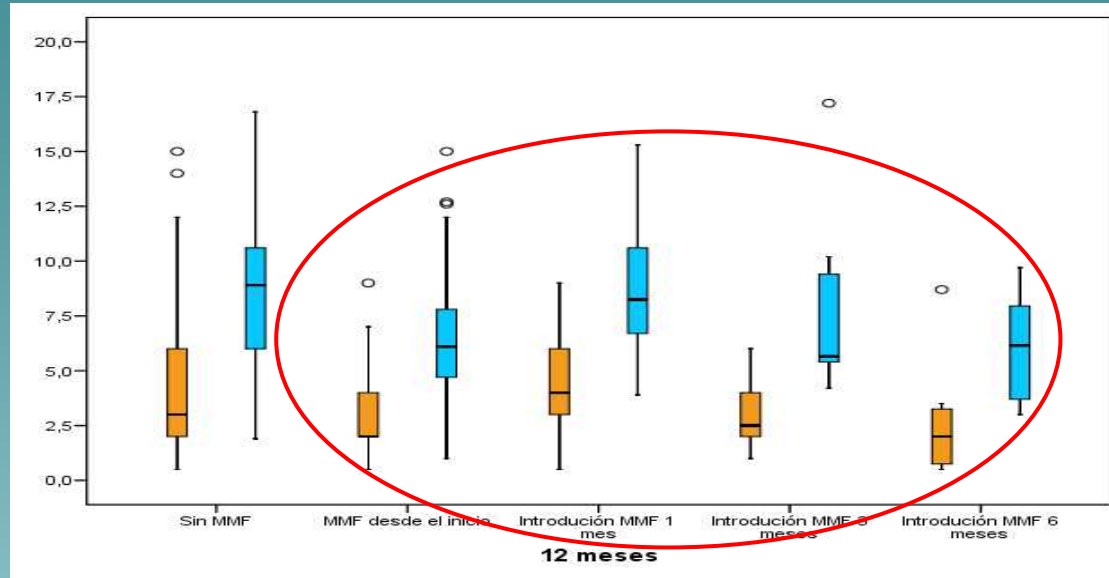
Resultados

Dosis/niveles de tacrolimus



Resultados

Dosis/niveles de tacrolimus



Resultados

Dosis/niveles de tacrolimus

Grupos de tratamiento		TACROLIMUS						
		basal	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Sin MMF desde el inicio	Dosis (md/día)	8 (6;8)	7,5 (6,5;10)	6,5 (4,5;8)	5 (3,5;7,5)	3 (2;6)	3 (2;5)	3 (2;4)
	Niveles (ng/mL)	8,9 (6,3;14,1)	10,3 (7;13,5)	9,9 (7;12,5)	9,3 (7,3; 12)	8,7 (6,2;11,1)	8 (6,1;9,6)	6,7 (4,8;8,4)
Con MMF desde el inicio	Dosis (md/día)	7 (5,5;8)	6 ^a (5;9,5)	4,5 ^a (3,5;7)	4 ^a (3;4,5)	2 ^a (2;3,5)	2 ^a (1;3)	2 ^a (1;3)
	Niveles (ng/mL)	9,5 (5,9;13,7)	8,2 ^a (6;14,2)	7,6 ^a (5,4;9,8)	7,8 ^a (6,2;10,8)	6,1 ^a (4,8;7,7)	5,9 ^a (3,7;8,1)	5,4 ^a (4,3;7,1)
Introducción de MMF durante el primer año postrasplante	Dosis (md/día)	8,5 (6;11,5)	8,5 (4,5;11)	6 (3,5;7,5)	4,5 ^a (3;10)	2,5 ^a (1,5;5,5)	2 ^a (2;4)	2,25 ^a (1,9; 4)
	Niveles (ng/mL)	10,2 (4,6;15,1)	11 (6;16,4)	11 (7;14)	10,2 (7,6;14,7)	7,1 ^a (4;11,3)	6,5 ^a (4,2;7,2)	5,4 ^a (4,5;7,2)

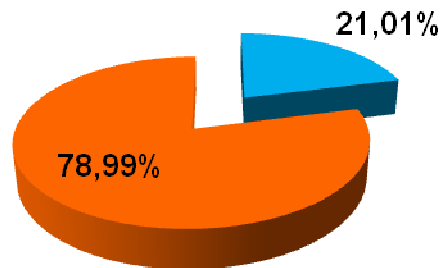
Mediana (P₂₅ ; P₇₅)

^a p < 0,05 respecto al grupo sin MMF desde el inicio

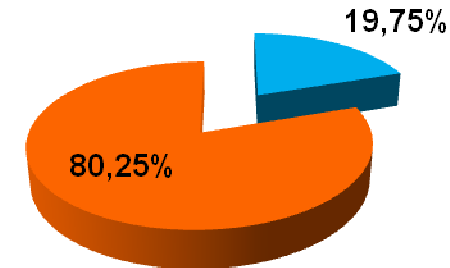
Resultados

Rechazo Agudo

Sin tratamiento con MMF desde el inicio

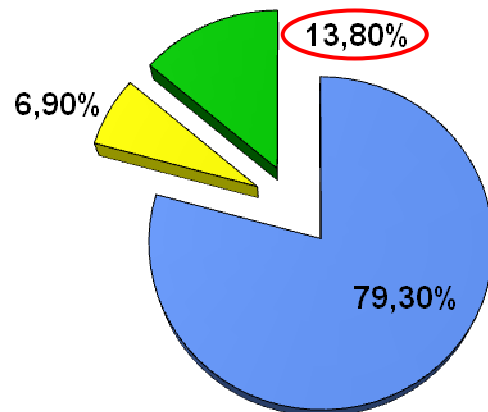


Con tratamiento con MMF desde el inicio

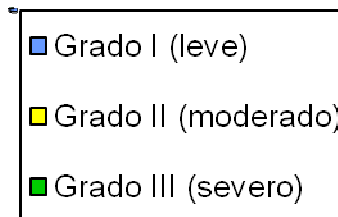
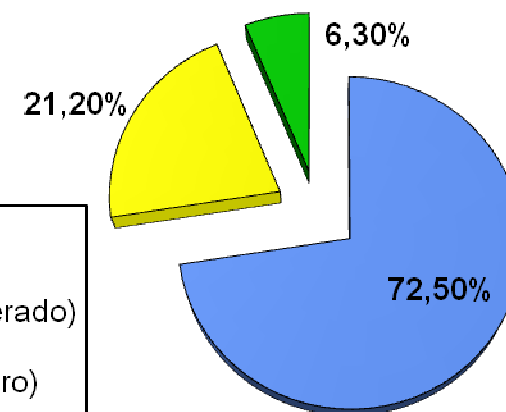


Grado de rechazo agudo

Sin tratamiento con MMF desde el inicio



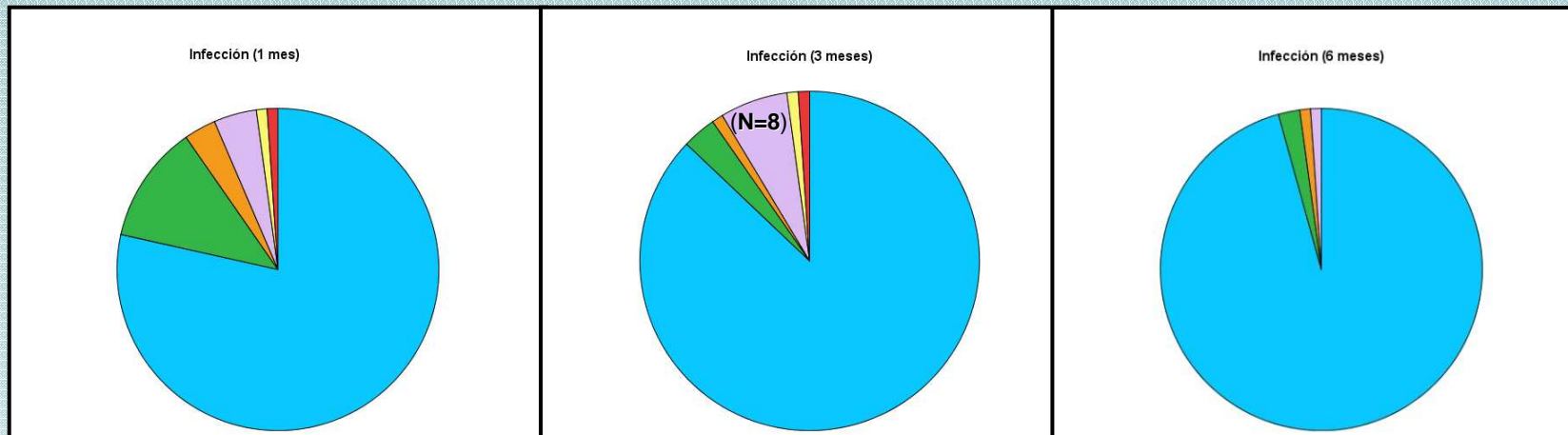
Con tratamiento con MMF desde el inicio



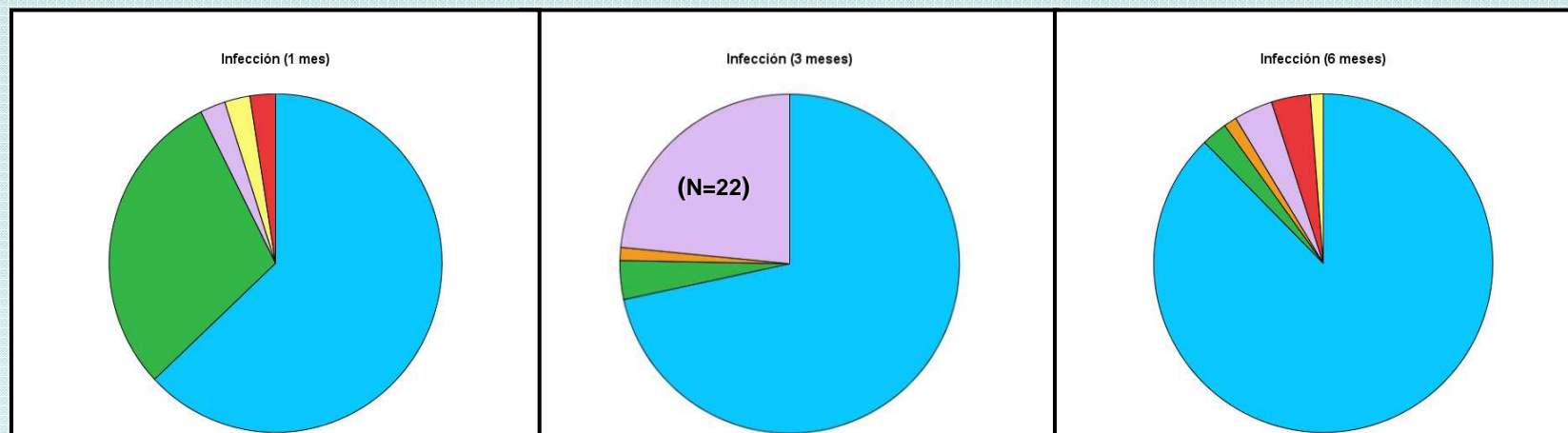
Resultados

Infecciones

Sin MMF desde el inicio



Con MMF desde el inicio



Resultados

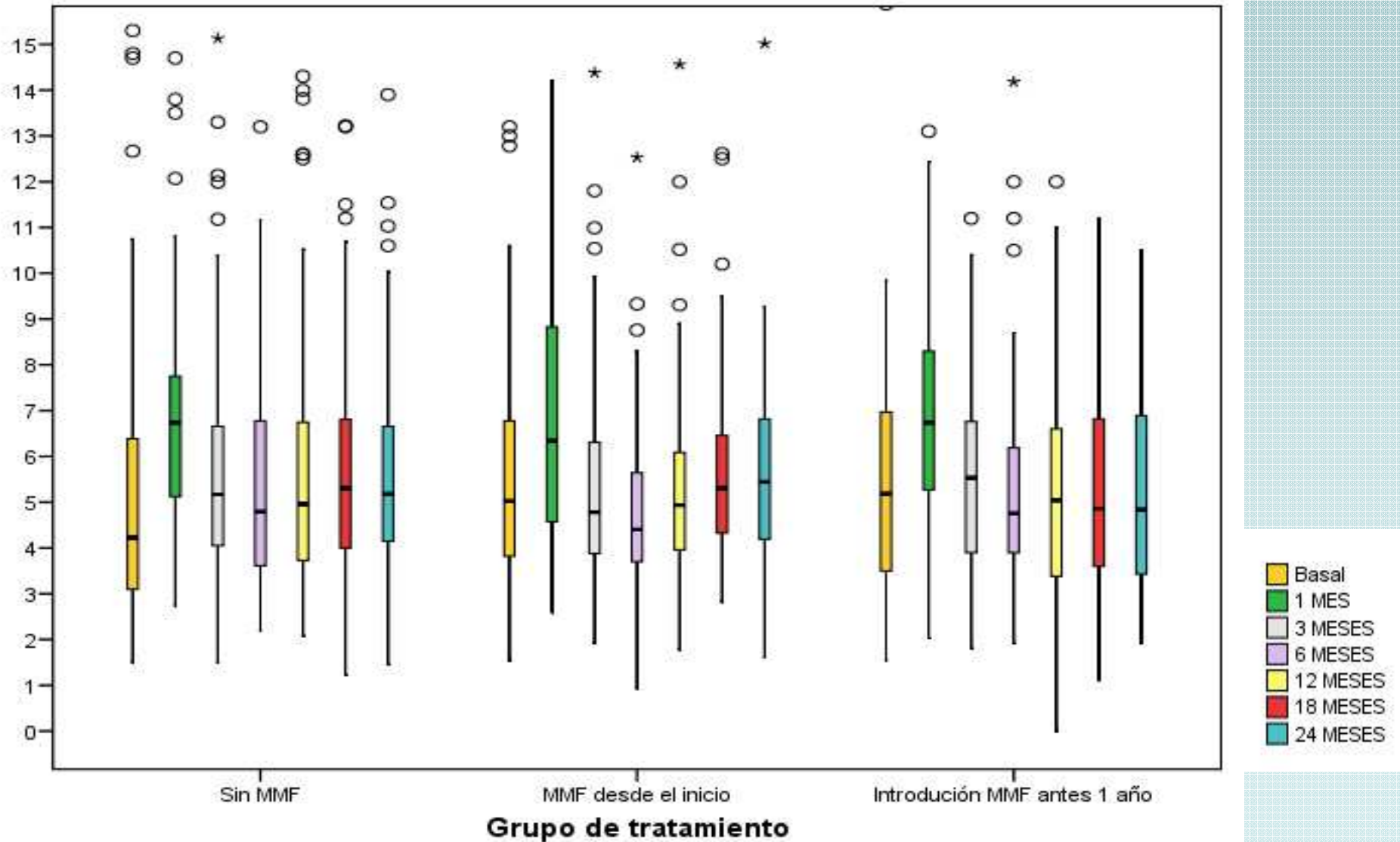
Infecciones

Grupos de tratamiento		INFECCIONES		
		1 mes	3 meses	6 meses
Sin MMF desde el inicio	Frecuencia total de infecciones	22,4%	13,7%	3,6%
	Bacteriana	65,4%	41,8%	50%
	Fúngica	3,4%	4,1%	16,6%
	Vírica	21,9%	50%	33,3%
	No filiada	9,3%	4,1%	0
Con MMF desde el inicio	Frecuencia total de infecciones	40,1%^a	26,8%^a	11,5%^a
	Bacteriana	78,2%	17%	33,3%
	Fúngica	1,8%	7,3%	13,3%
	Vírica	14,5%	73,3% ^a	33,3%
	No filiada	5,5%	2,4%	20,1%

^a p < 0,05 respecto al grupo sin MMF desde el inicio

Resultados

Leucocitos ($\times 10^9/L$)



Resultados

Leucocitos (x10⁹/L)

Grupos de tratamiento	Leucocitos (x10 ⁹ /L)						
	basal	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Sin MMF desde el inicio	5,04 (3,84;6,85)	6,34 ^a (4,52;9,1)	4,78 (3,89;6,28)	4,41 (3,65;5,63)	4,94 (3,97;6,1)	5,35 (4,33;6,5)	5,44 (4,19;6,82)
Con MMF desde el inicio	4,27 (3,1;6,39)	6,78 ^a (5,21;7,89)	5,19 (4,12;6,83)	4,85 (3,68;6,8)	5,14 (3,79;6,78)	5,35 (4,0;6,93)	5,41 (4,23;6,74)
Introducción de MMF durante el primer año postrasplante	4,90 (3,5;6,92)	6,79 ^a (5,29;8,3)	5,53 (3,8;6,83)	5,17 (3,95;6,32)	5,04 (3,49;6,52)	4,86 (3,55;6,83)	4,84 (3,42;7,1)

^a p < 0,05 respecto al valor basal del mismo grupo

Mediana (P₂₅ ; P₇₅)

Conclusiones

- Terapias con tacrolimus y libres de MMF, provocan un daño inicial en la función renal que se mantiene a los dos años de evolución.
- El uso de MMF desde la inducción o su inclusión en los primeros meses postrasplante preservan la función renal, ya que permiten menores necesidades dosis/niveles de tacrolimus.
- Las terapias que combinan MMF con otros fármacos inmunosupresores son eficaces, ya que no producen un aumento en la tasa de rechazos agudos.
- La introducción de MMF desde la inducción presenta una mayor incidencia de infecciones, principalmente de origen vírico, en los primeros meses postrasplante.