

Insuficiencia renal después del trasplante hepático. Alternativas a los anticalcineurínicos

JAVIER FERNÁNDEZ CASTROAGUDÍN, ESTHER MOLINA PÉREZ Y EVARISTO VARO PÉREZ

Unidad de Trasplantes Abdominales. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. La Coruña. España.

La insuficiencia renal es una complicación frecuente y potencialmente letal en los receptores de un trasplante de órgano sólido. Los fármacos inmunodepresores inhibidores de la calcineurina se consideran los principales factores etiopatogénicos de la disfunción renal. La profilaxis de la disfunción renal postrasplante hepático se basa en el control estricto de los valores sanguíneos de los inhibidores de la calcineurina, evitar el uso de nefrotóxicos y la prevención y corrección de los trastornos hemodinámicos y las situaciones de depleción de volu-

men. Son fundamentales el diseño y la aplicación, tanto en la fase de inducción, como en la de mantenimiento, de protocolos de inmunodepresión específicos basados en la reducción de las dosis de los inhibidores de la calcineurina, su introducción tardía o su sustitución por fármacos inmunodepresores no nefrotóxicos. La reciente introducción de nuevos inmunodepresores, como el everolimus, resulta prometedora para prevenir la disfunción renal postrasplante, aunque es necesaria más experiencia clínica.

Puntos clave

- La disfunción renal es una complicación frecuente y grave en los receptores de un trasplante de hígado, que se traduce en un impacto negativo en la supervivencia.
- La nefrotoxicidad de los fármacos inmunodepresores inhibidores de la calcineurina –ciclosporina y tacrolimus– es el mecanismo etiopatogénico fundamental.
- En la fase de inducción, la aplicación de protocolos de inmunodepresión basados en anticuerpos monoclonales, micofenolato de mofetilo (MMF), junto con la reducción de dosis o la introducción tardía de los inhibidores de la calcineurina, puede prevenir o limitar la progresión de la insuficiencia renal aguda postrasplante.
- La inmunodepresión con MMF asociado a dosis bajas de inhibidores de la calcineurina puede prevenir o limitar la progresión de la disfunción renal crónica postrasplante, sin que se incremente significativamente el riesgo de rechazo agudo.
- La sustitución de los inhibidores de la calcineurina por fármacos no nefrotóxicos –sirolimus y everolimus– precisa de estudios ulteriores y más experiencia clínica antes de generalizar su aplicación.

Disfunción renal postrasplante hepático

En los últimos años, se ha asistido a una mejoría progresiva de los resultados de supervivencia del trasplante de hígado, fundamentalmente consecuencia de la aplicación de los extraordinarios avances conseguidos en la técnica quirúrgica, los fármacos inmunodepresores y el tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, este incremento en el tiempo de supervivencia se ha visto acompañado de un aumento colateral de la prevalencia y de los efectos a largo plazo de las enfermedades cardiovasculares y la disfunción renal postrasplante. Se estima que el 50% de los receptores de un trasplante de hígado presenta disfunción renal en grado variable, mientras que el 8-28% presenta insuficiencia renal grave, cifras que se incrementan cuanto el período de seguimiento postrasplante es mayor¹⁻³.

El desarrollo de disfunción renal grave en el período postrasplante se asocia con un descenso significativo de la supervivencia del receptor^{1,2,4,5}. Así, se estima en un 44-50% la tasa de mortalidad global en receptores de un trasplante hepático que desarrollen insuficiencia renal aguda en el postoperatorio inmediato^{6,7}. Por otra parte, la insuficiencia renal crónica supone el 15% de las causas de mortalidad tardía en individuos trasplantados de hígado⁸.

La insuficiencia renal del trasplantado hepático es claramente multifactorial. La existencia de enfermedad renal previa, la nefrotoxicidad por los inmunodepresores, la aparición de nefropatías de novo y la repercusión renal de la diabetes mellitus

y la hipertensión arterial, son factores que se han invocado como patogénicos en el desarrollo de la disfunción renal postrasplante (tabla 1).

El efecto tóxico renal de los fármacos inmunodepresores inhibidores de la calcineurina –ciclosporina y tacrolimus– se ha considerado como el mecanismo patogénico fundamental. Ambos fármacos producen una vasoconstricción intensa de la arteriola aferente, acompañada de una disminución de las prostaglandinas vasodilatadoras, aumento de la endotelina 1, inhibición de la óxido nítrico sintasa, aumento del tono adrenérgico y alteración del sistema renina-angiotensina⁹. Esta vasoconstricción arteriolar conduce a una disfunción glomerulotubular traducida en un aumento de la retención de sodio y agua, aumento de la secreción de potasio y disminución de la reabsorción de magnesio, de la secreción de ácido úrico y de la absorción de bicarbonato. Por otra parte, la afectación de las células endoteliales y de la capa muscular arteriolar –hialinosis arteriolar– conduce a fenómenos de esclerosis glomerular, atrofia tubular, arteriopatía obliterante y fibrosis intersticial (fig. 1).

Las alteraciones funcionales agudas inducidas por la vasoconstricción arteriolar son inicialmente reversibles y dependientes de la dosis. Sin embargo, el establecimiento de lesiones isquémicas, con esclerosis glomerular, atrofia de los túbulos y fibrosis progresiva del intersticio, conduce a un daño renal irreversible. Adicionalmente, ambos inhibidores de la calcineurina pueden inducir, de forma infrecuente, un fenómeno de microangiopatía trombótica en las primeras semanas postrasplante, que se manifiesta en forma de síndrome hemolítico urémico⁹.

Profilaxis de la insuficiencia renal postrasplante hepático

Medidas generales

La principal acción encaminada a prevenir el desarrollo de disfunción renal en el período postrasplante consiste en evitar la exposición a los factores predisponentes. Es fundamental un seguimiento cuidadoso de los valores sanguíneos de ciclosporina o tacrolimus. Se evitará en lo posible administrar

otros nefrotóxicos o fármacos que puedan interferir en el metabolismo de los inhibidores de la calcineurina, y se debe prestar especial atención a situaciones de deterioro hemodinámico y/o depleción de volumen (deshidratación, hemorragia, insuficiencia cardíaca). Debe instruirse adecuadamente al paciente acerca de la posología de los fármacos inmunodepresores, para evitar una sobredosificación accidental. No debe olvidarse asegurar un control adecuado de los trastornos metabólicos –diabetes mellitus, dislipemia– y cardiovasculares –hipertensión arterial– postrasplante. Durante el seguimiento ambulatorio, se controlarán de modo estricto y periódico los parámetros de función renal, aclaramiento de creatinina y sedimento urinario.

En caso de desarrollo de disfunción renal, debe hacerse el máximo esfuerzo en evitar su progresión. Aquí siguen siendo válidas todas las medidas profilácticas reseñadas anteriormente. En caso de que se sospeche toxicidad por tacrolimus o ciclosporina, se recomienda reducir de forma cuidadosa la dosis hasta el límite inferior del rango terapéutico (ciclosporina C₀: 150–250 ng/ml; tacrolimus: 5–6 ng/ml). Sin embargo, en muchas ocasiones será necesario aplicar pautas específicas de inmunodepresores con fármacos no nefrotóxicos¹⁰ (tabla 2). En este sentido, los espectaculares avances experimentados en el campo de la inmunosupresión en los últimos años han permitido el diseño y la aplicación de nuevas estrategias basadas en la protección renal mediante la reducción, la introducción tardía o incluso la ausencia o la retirada de los inhibidores de la calcineurina en receptores de un injerto hepático, tanto en la fase de inducción, como en la de mantenimiento a largo plazo.

Prevención de la insuficiencia renal aguda postrasplante hepático

Los protocolos de inmunosupresión de protección renal en la fase de inducción se basan fundamentalmente en el empleo de corticoides, anticuerpos monoclonales y micofenolato de mofetilo (MMF) –estos últimos aislados o en combinación– junto con la reducción de la dosificación de los inhibidores de la calcineurina o su introducción tardía (tabla 3).

En un estudio realizado en nuestro centro en 25 pacientes con insuficiencia renal aguda postrasplante, la reducción de

Tabla 1. Factores patogénicos en la insuficiencia renal crónica postrasplante hepático

Enfermedad renal preexistente (nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, glomerulonefritis, poliquistosis hepatorenal, etc.)
Nefrotoxicidad (inhibidores de la calcineurina, aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos)
Nefropatías de novo (glomerulonefritis)
Enfermedad vascular renal
Repercusión orgánica de la diabetes mellitus (nefropatía diabética postrasplante)
Repercusión orgánica de la hipertensión arterial (nefropatía hipertensiva postrasplante)

Tabla 2. Nefrotoxicidad de los inmunodepresores

Fármaco	Nefrotoxicidad
Prednisona	–
Azatioprina	–
Ciclosporina	+++
Tacrolimus	++
Micofenolato de mofetilo	–
Ácido micofenólico	–
Sirolimus	–
Everolimus	–
Anti-CD25	–

Anti-CD25: daclizumab/basiliximab.

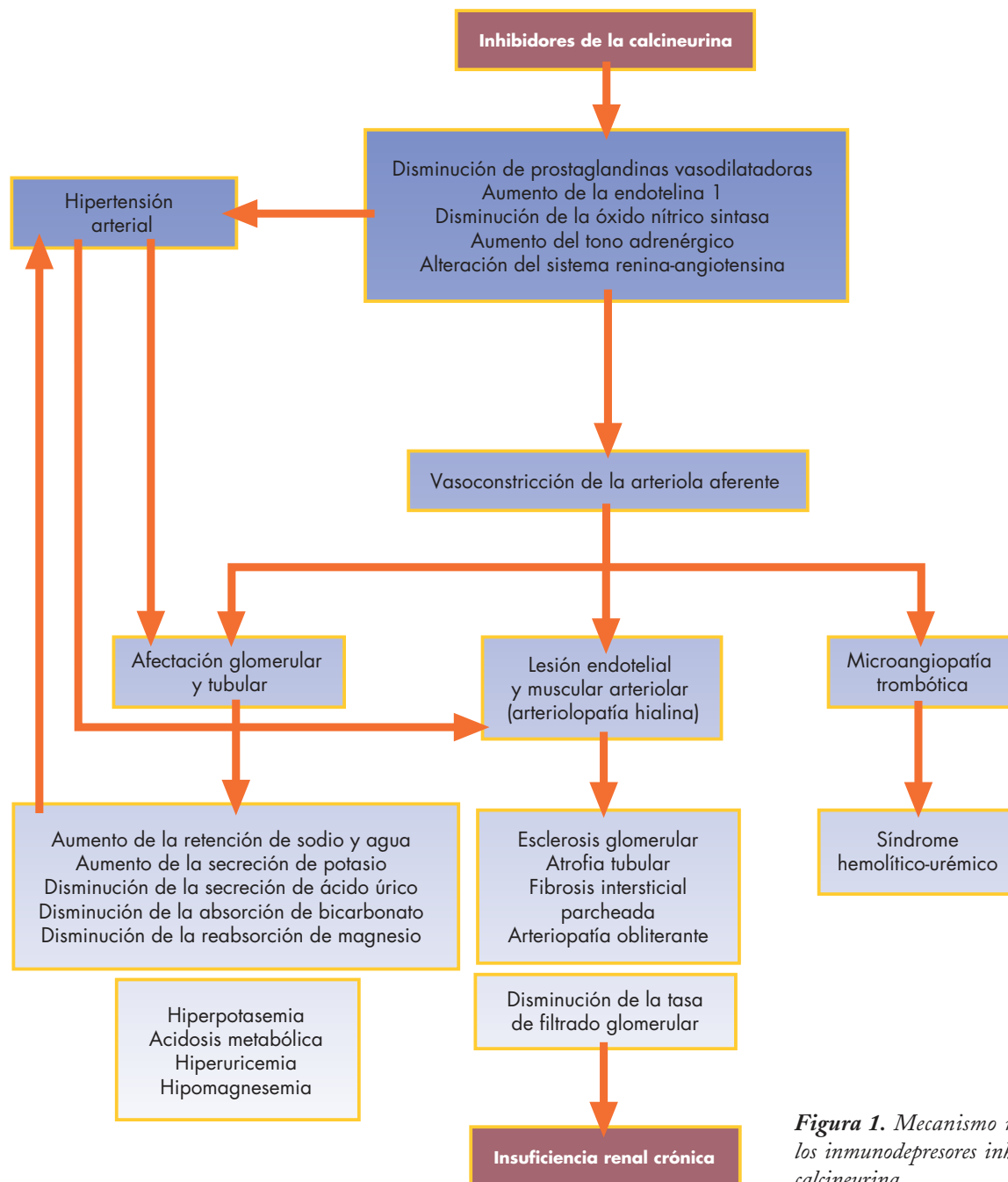


Figura 1. Mecanismo nefrotóxico de los inmunodepresores inhibidores de la calcineurina.

Tabla 3. Pautas de inmunodepresión de protección renal postrasplante hepático (fase de inducción)

<p>Dosis bajas de inhibidores de la calcineurina: 35-70% de inhibidor de la calcineurina + corticoides + anti-CD25/ATG 50% de inhibidor de la calcineurina + MMF</p> <p>Introducción tardía de inhibidores de la calcineurina (a los 3-7 días): Corticoides + anti-CD25/ATG + MMF Corticoides + MMF</p> <p>Pautas sin inhibidores de la calcineurina: Sirolimus + MMF + corticoides con/sin anti-CD25/ATG</p>

Anti-CD25: daclizumab/basiliximab; ATG: globulina antitímocítica; MMF: micofenolato mofetil.

las dosis de tacrolimus (valores diana de 4-5 ng/ml) y la administración de basiliximab en los días 0 y +4, se tradujo en la normalización de la función renal en el 80% de los pacientes a los 3 meses del trasplante. La tasa de rechazo agudo fue del 28%, sin que se observara ningún caso de rechazo resistente a los corticoides¹¹.

La eficacia de protocolos basados en la administración de corticoides, daclizumab, MMF y la introducción tardía de los inhibidores de la calcineurina, se evaluó en 25 pacientes con insuficiencia renal aguda postrasplante en un estudio de Emre et al¹². En comparación con 2 series históricas tratadas, respectivamente, con OKT3 y reducción de la dosificación de tacrolimus, el grupo de estudio presentó una recuperación más rápida de la función renal y requerimientos menores de tratamiento renal sustitutivo, y se reintrodujo el inhibidor de

calcineurina a los 3,5 días postrasplante. En otro estudio, en el que se comparó un protocolo de inducción basado en daclizumab, MMF y corticoides con introducción tardía (a los 4-6 días) de tacrolimus (n = 72) frente a protocolo estándar con tacrolimus y corticoides (n = 76), el primer grupo presentó mejores tasas de filtrado glomerular, sin que se observaran diferencias en la tasa de rechazo ni en la supervivencia¹³.

En resumen, las pautas inmunodepresoras basadas en el empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD25, MMF y corticoides junto con la reducción de la dosificación o la reintroducción tardía (antes del 7.º día postrasplante) del inhibidor de la calcineurina, proporcionan un efecto beneficioso, al menos inicial, en la función renal tras el trasplante hepático, sin un aumento apreciable de la tasa de rechazo agudo. Sin embargo, todavía se desconoce el impacto de estas pautas inmunosupresoras en la función renal y la supervivencia a largo plazo del receptor del trasplante hepático.

Prevención del desarrollo y progresión de la insuficiencia renal crónica postrasplante hepático

Micofenolato de mofetilo

La sustitución de los inhibidores de la calcineurina por MMF en monoterapia se ha evaluado en series cortas de pacientes, en los que se ha observado una mejoría significativa de la función renal¹⁴⁻¹⁸. No obstante, estos resultados se han visto ensombrecidos por un incremento de la prevalencia de rechazo agudo hasta el 12-28%^{14,16,18}. Inversamente, en un estudio realizado por Neau-Cransac et al¹⁹ no se observó mejoría significativa de la función renal en pacientes con trasplante hepático con disfunción renal crónica tras la sustitución de ciclosporina o tacrolimus por MMF o azatioprina, pero sin que se apreciara un incremento en la incidencia de rechazo.

Diversos estudios, en su mayor parte retrospectivos, han analizado los resultados del tratamiento inmunodepresor basado en la combinación de MMF con dosis reducidas de inhibidores de la calcineurina, en un intento de disminuir el impacto nefrotóxico de estos últimos. La mayoría de los estudios muestran que esta combinación conduce a una mejoría de la función renal con un riesgo de rechazo agudo del 8-19%²⁰⁻²⁵. Un aspecto destacable es el hecho de que la introducción temprana del MMF se asocia con un incremento mayor de la mejoría del funcionalismo renal, lo que traduce, probablemente, un mayor grado de reversibilidad cuanto menor es el tiempo de evolución de la disfunción renal crónica²³. Finalmente, en un estudio reciente²⁶, el empleo de MMF en combinación con tacrolimus y corticoides, se asoció a una mayor supervivencia a 4 años (81%) respecto al grupo tratado con tacrolimus y corticoides (77%).

Sirolimus (rapamicina)

Varios estudios han evaluado la eficacia del sirolimus como sustituto de los inhibidores de la calcineurina en la inmunodepresión del trasplantado hepático con deterioro de la función renal²⁷⁻³¹. La retirada del inhibidor de la calcineurina condujo a una mejoría de la función renal entre el primer y tercer mes de tratamiento, pero sin modificaciones apreciables a largo plazo. Además, una proporción importante de individuos no experimentaron ninguna mejoría de su funcionalismo renal, o incluso presentaron un deterioro mayor de éste.

Estos resultados, junto con un riesgo incrementado de rechazo agudo tras la conversión a sirolimus y la alta incidencia de episodios adversos (dislipemia, mielotoxicidad, retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica), han conducido a que los protocolos de inmunosupresión con este fármaco en trasplante hepático no se hayan generalizado.

Everolimus

El diferente mecanismo de acción del everolimus respecto a los inhibidores de la calcineurina conduce, por un lado, a un efecto sinérgico, en el que se potencian la protección contra el rechazo cuando se administra conjuntamente con estos últimos, y, por otro, a la ausencia de nefrotoxicidad³². Aunque el everolimus ha demostrado su eficacia y seguridad en receptores de trasplante cardíaco y renal, la experiencia clínica en el trasplante hepático es escasa³³ y precisa todavía estudios prospectivos posteriores.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*. 2001;72:1934-9.
2. Moreno JM, Cuervas-Mons V, Rubio E, Pons F, Herreros de TA, Turrion S, et al. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant Proc*. 2003;35:1907-8.
3. Pawarode A, Fine DM, Thuluwath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2003;9:741-7.
4. ●● Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *NEJM*. 2003;349:931-40.
5. Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, et al. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant*. 2004;18:94-9.
6. Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*. 1998;66:59-66.
7. Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro JL, Hidalgo E, Llopart L, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant*. 1998;12:123-9.
8. Moreno Planas JM, Rubio Gonzalez E, Herreros de Tejada A, Pons Renedo F, Sanchez Turrion V, Velayos Jimenez B, et al. Late mortality in patients with liver transplantation: causes and risk factors. *Transplant Proc*. 2003;35:707-8.
9. Campistol JM, Sacks SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation*. 2000;69:S5-S10.
10. Varo Pérez E, Otero Antón E. Trasplante hepático: Avances en inmunosupresión y tolerancia. *Drug Update*. 2003;1-20.
11. Varo E, López A, Castroagudín JF, Delgado M, Conde R, Ferrer E, et al. Alternative immunosuppression for acute renal failure in liver transplantation: role of ultra-low tacrolimus and basiliximab. *Transplant Proc*. 2002;34:1567-8.
12. Emre S, Gondolesi G, Polat K, Ben-Haim M, Artis T, Fishbein TM, et al. Use of daclizumab as initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl*. 2001;7:220-5.
13. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Knetemann NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl*. 2005;11:1064-72.
14. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Giralda M, Gomez-Manero N, Pardo F, et al. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:414-20.
15. Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Boker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2000;69:1886-90.

16. Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, Schmidt HH, Emmanoulidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet*. 2001;357:587-91.
17. Detry O, De Roover A, Honore P, Delwaide J, Jacquet N, Meurisse M, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in stable liver transplant recipients with progressive renal failure. *Transplant Proc*. 2002;34:782-3.
18. Moreno JM, Rubio E, Gomez A, Lopez-Monclus J, Herreros A, Revilla J, et al. Effectiveness and safety of mycophenolate mofetil as monotherapy in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:1874-6.
19. Neau-Cransac M, Morel D, Bernard PH, Merville P, Revel P, Potaux L, et al. Renal failure after liver transplantation: outcome after calcineurin inhibitor withdrawal. *Clin Transplant*. 2002;16:368-73.
20. Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, Uhl M, Neuhaus R, Settmacher U, et al. Mycophenolate mofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients. *Transplantation*. 2003;76:130-6.
21. Cantarovich M, Tzimas GN, Barkun J, Deschenes M, Alpert E, Tchervenkov J. Efficacy of mycophenolate mofetil combined with very low-dose cyclosporine microemulsion in long-term liver transplant patients with renal dysfunction. *Transplantation*. 2003;76:98-102.
22. Raimondo ML, Dagher L, Papatheodoridis GV, Rolando N, Patch DW, Davidson BR, et al. Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Transplantation*. 2003;75:186-9.
23. Koch RO, Graziadei IW, Schulz F, Nachbaur K, Konigsrainer A, Margreiter R, et al. Long-term efficacy and safety of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction. *Transpl Int*. 2004;17:518-24.
24. ● Fisher RA, Stone JJ, Wolfe LG, Rodgers CM, Anderson ML, Sterling RK, et al. Four-year follow-up of a prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with cyclosporine microemulsion or tacrolimus following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18:463-72.
25. ● Reich DJ, Clavien PA, Hodge EE. MMF Renal Dysfunction after Liver Transplantation Working Group. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: randomized, prospective, multicenter, pilot study results. *Transplantation*. 2005;80:18-25.
26. ● Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon D, Lake JR. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl*. 2005;11:750-9.
27. Heffron TG, Smallwood GA, Davis L, Martinez E, Stieber AC. Sirolimus-based immunosuppressive protocol for calcineurin sparing in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34:1522-3.
28. Nair S, Eason J, Loss G. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2003;9:126-9.
29. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G, Meyer D, Berney T, Safdar K, et al. Sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients with calcineurin inhibitor related chronic renal insufficiency. *Transplant Proc*. 2003;35:3029-31.
30. Fairbanks KD, Eustace JA, Fine D, Thuluvath PJ. Renal function improves in liver transplant recipients when switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus. *Liver Transpl*. 2003;9:1079-85.
31. Sanchez EQ, Martin AP, Ikegami T, Uemura T, Narasimham G, Goldstein RM, et al. Sirolimus conversion after liver transplantation: improvement in measured glomerular filtration rate after 2 years. *Transplant Proc*. 2005;37:4416-23.
32. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6 month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant*. 2004;4:625-35.
33. ● Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transpl*. 2006;12:1640-8.