

# RESCATANDO UN MEDICAMENTO INMUNOSUPRESOR EN TRASPLANTE

## RENAL

Autor Figueroa Avendaño Carlos Edgar

Residente de Cirugía General IV año

Hospital Militar Central

Universidad Militar Nueva Granada

Autor Kuan Casas Hernando

Residente de Cirugía General IV año

Hospital Militar Central

Universidad Militar Nueva Granada

Autor Luna Ruben Francisco

Cirujano de trasplantes

Clinica Abood Shaio

Profesor Postgrado Cirugia General

Grupo Trasplante Renal

Clinica Abood Shaio

Carlos Edgar Figueroa Avendaño

carlosfigueroa81@hotmail.com

celular 3144453577

# RESCATANDO UN MEDICAMENTO INMUNOSUPRESOR EN TRASPLANTE RENAL

Figueroa Avendaño Carlos Edgar, Kuan Hernando, Luna Ruben Francisco

## RESUMEN

**Introducción.** Utilizando una terapia inductora potente, Alemtuzumab, y con un protocolo inmunosupresor utilizado en los años 80: Ciclosporina A (Biosporin) Azatioprina (Imuran), Prednisolona, el rechazo agudo y la sobrevida del paciente y del injerto en los primeros seis meses y el primer año es similar al reportado actual con protocolos mas costosos que impactan negativamente el presupuesto de salud de nuestros país.

**Materiales y Métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo desarrollado por revisión de las historias clínicas de los pacientes trasplantados en la Clínica Shaio desde Septiembre 01 de 2005 a Diciembre 31 de 2008.

**Resultados** Se realizaron 38 trasplantes Donante Cadavérico (82%) ,Donante Vivo (18%), hombres (55%). Se reportaron 2 casos de rechazo agudo (5%),y uno crónico (2.5%), Disfunción del injerto (5,2%) ,Creatinina basal 8,5 pretrasplante, egreso 1,5, al mes 1,3 , a los 6 meses 1,28 , al año 1,4 mg . Infección por CMV (5,2 %), tasa infección urinaria 40%, linfocitos en el postoperatorio inmediato promedio de 197, plaquetas 88.000. Sobrevida de paciente e injerto a un año 100%.

**Conclusiones.** Este estudio sugiere que al utilizar Alemtuzumab como fármaco inductor permite usar como terapia inmunosupresora de mantenimiento

Ciclosporina, Azatioprina, Prednisolona. La tasa de infección inmediata y tardía similar a la reportada en otros protocolos. La infección por CMV es inferior a la reportada. Incidencia de rechazo agudo similar a la reportada con la utilización de Micofenolato. Porcentaje de supervivencia del injerto y paciente a doce meses del 100%. Ahorro de \$700 US aproximadamente por paciente mes.

**Palabras clave:**

Inmunosupresión, Alemtuzumab, Ciclosporina, Azatioprina, Micofenolato

## **ABSTRACT**

**Background.** Using of immunosuppressive therapies, Alemtuzumab as induction agent, and with a protocol immunosuppressor used in the 80 years : Cyclosporine (Biosporin) Azathioprine (Imuran), Prednisolone, the acute rejection in the first six months and the first year is similar to the current more expensive protocols that impact the budget negatively of health system of our countries, without deteriorating the patient's survival and allograft survival.

**Materials and Methods.** It's , descriptive retrospective study, of the transplantation patients clinical dates in the Clinical Shaio from September 01 of 2005 to December 31 of 2008.

**Results.** Thirty eight patients who received renal transplant deceased Donors (82%), and living (18%), men receptors (55%). 2 cases of acute rejection (5% were reported), and one chronic rejection (2.5%), failure of the allograft (5,2%). The basal Creatinine: 8,5 mg/dl pretransplant, Discharge of the hospital 1,5; one month: 1,3; at the 6 months; 1,28 mg/dl; at the year: 1,4 mg/dl. Infection for CMV (5,2%), the infectious complication rate was 40%, lymphocytes in the postsurgical immediate average of 197, platelets 88.000. Survival of patient and allograft to one year : 100%.

**Conclusions.** This study suggested using Alemtuzumab as induction agent allows to use as maintenance immunosuppressives, Cyclosporine, Azathioprine, Prednisolone. The rate of similar immediate and late infection to the one reported in other protocols. The infection for CMV is inferior to the one reported. Incidence of similar acute rejection to the one reported with the use of Mycophenolate. Survival patients and allograft to twelve months of 100%. I Save of \$700 US

approximately patient month.

**Words key:** Inmunosupresion, Alemtuzumab, Cyclosporine, Azathioprine, Mycophenolate

### **Introducción.**

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública mundial y a pesar de los esfuerzos médicos se ha visto un aumento en la incidencia y prevalencia de la enfermedad. En los Estados Unidos se ha visto un incremento de 86354 personas con Insuficiencia renal estadio V (IRC Estadio V) en 1973 a 506256 a Diciembre 31 de 2006 (15). El aumento de la prevalencia esta atribuido al manejo cada vez mas extenso de la terapia de reemplazo renal la cual incrementa la sobrevida de los pacientes. Los pacientes con IRC estadio V consumen de forma desproporcionada los recursos en salud. El costo del programa para el manejo de estos pacientes en Estados Unidos fue de US\$ 22.7 billones para el 2006 (15). A pesar de la magnitud de los esfuerzos en el cuidado del paciente con IRC estadio V estos pacientes continúan experimentando mortalidad y morbilidad significativamente altas y con una calidad de vida subóptima. Solo en el 2005 85790 pacientes con IRC estadio V murieron. Las posibilidades de sobrevida para

los pacientes en diálisis son al año, a los 2 años y a los 5 años de 81%, 65% y 34 % respectivamente. Mas del 50 % de los pacientes en diálisis tienen 3 comorbilidades y cada uno de ellos pasa al menos 14 dias al año hospitalizado (16). Todo paciente con insuficiencia renal crónica que no presente complicaciones severas propias de la falla renal o enfermedades graves asociadas que condicionen su supervivencia a corto plazo y tenga juicio suficiente para entender y asumir la terapéutica sería beneficiario de recibir un trasplante renal.

### **Materiales y Métodos**

Entre Septiembre 1 de 2005 a Noviembre 31 de 2008, se registraron 68 trasplantes renales, de los cuales se ha podido realizar seguimiento clínico estricto solo a 38 pacientes, los datos fueron tomados de los registros de historias clínicas pretrasplante y del seguimiento postrasplantes durante el primer año realizado por el Grupo de trasplante renal de la Clinica Abood Shaio, Bogotá, Colombia. Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes receptores de trasplante renal de la Clinica Abood Shaio, residentes en Colombia quienes se realizaran los controles mensuales durante el primer año postrasplante con el grupo de trasplante renal de la clínica Abood Shaio. Los criterios de exclusión son todos los pacientes no controlados mensualmente y en quienes no fue posible realizar seguimiento durante el primer año postrasplante.

### **Diseño del estudio**

Es un estudio descriptivo. El objetivo primario del estudio es evaluar y describir los resultados clínicos de la terapia inmunosupresora basada en inducción con Alemtuzumab y terapia inmunosupresora de mantenimiento con azatioprina ciclosporina y prednisona en receptores de trasplante renal. Los objetivos

secundarios son describir las variables demográficas y clínicas y establecer el costo de tratamiento inmunosupresor en los receptores de trasplante renal.

El protocolo del estudio se considera por el comité de ética como de carácter observacional, sin intervención en pacientes. El riesgo para los pacientes incluidos, fue solo el derivado de la toma de datos de las historia clínicas. En consecuencia, el estudio califica como investigación de riesgo mínimo.

### **Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó una base de datos en Excel. Las variables cualitativas se muestran como porcentajes y las variables cuantitativas, como promedios y tasas de eventos. La comparación de variables se realizó mediante el test T-student o análisis de la varianza (ANOVA), y para las variables cualitativas se utilizó el test de chi cuadrado.

### **Resultados**

La clínica Abood Shaio en el periodo estipulado realizó 68 trasplantes renales, de los cuales se ha podido realizar seguimiento clínico estricto solo a 38, que son los receptores de trasplante que viven en Colombia. En todos los pacientes se realizó Terapia de Inducción con Alemtuzumab y Metilprednisolona y la terapia de mantenimiento se asigna dependiendo de si se consideraba trasplante de bajo riesgo o de alto riesgo de rechazo, siendo estos últimos los niños, los receptores de segundo trasplante, receptores de algún otro órgano sólido, o el ser receptor de donante vivo. La terapia de mantenimiento se asignó así:

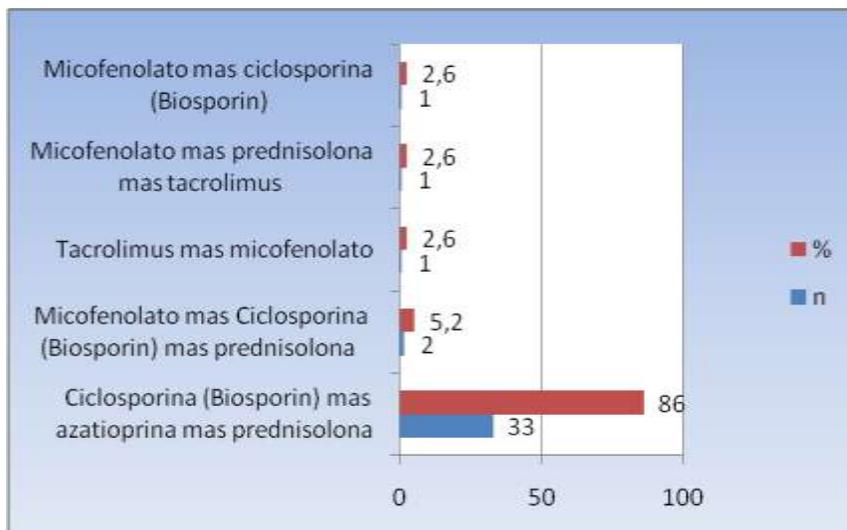
**Bajo riesgo:** Ciclosporina (Biosporin), Azatioprina y Prednisolona

**Alto riesgo:** Tacrolimus, Micofenolato y Prednisolona.

Se evidencio que la terapia inmunosupresora más usada al inicio del manejo es la Azatioprina, Ciclosporina y Pednisona con 86 % (33 pacientes) seguida por el Micofelonato, Ciclosporina y Prednisona 5,2% ( 2 pacientes). **Grafica 1.**

El 55% de los trasplantes se realizo en hombres, se evidencio que el grupo etareo de los 41 a los 62 años es el grupo más frecuentemente llevado a trasplante renal con 52%, entre los 21 y 40 años el 28 %, menores de 20 años el 13 % y mayores de 60 años el 5%.

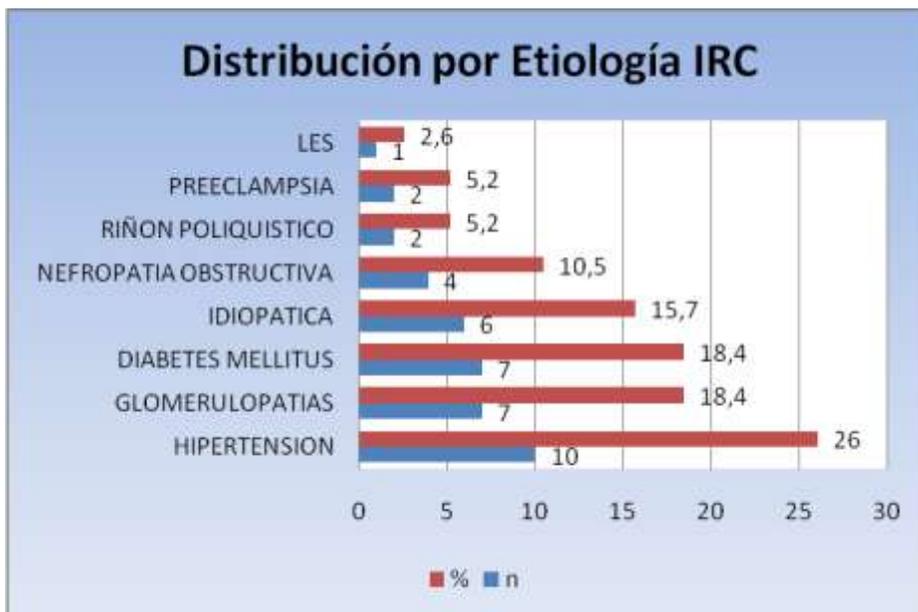
### GRAFICA 1



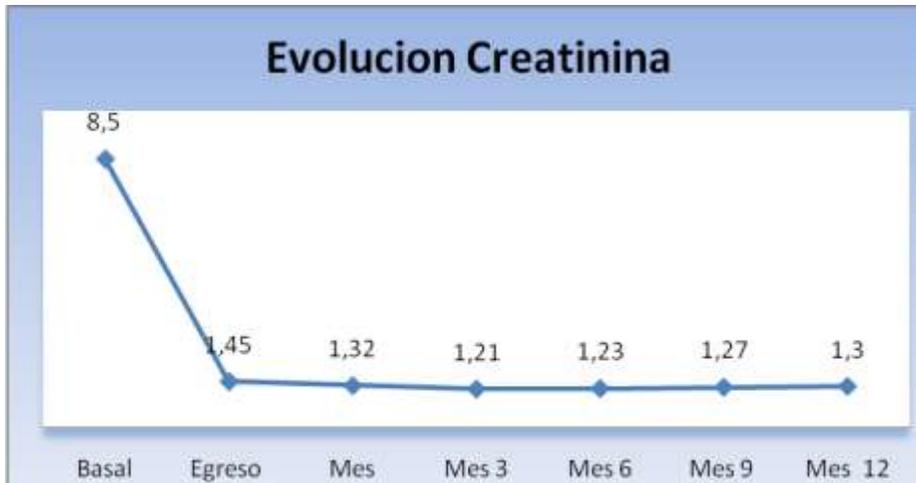
Solo un paciente fue sometido a su segundo trasplante, este último fue de donante vivo relacionado. La mayoría de los trasplantes realizados son de donante cadavérico siendo el 82% de los pacientes. El promedio de isquemia fría fue de 6 horas y el promedio de tiempo de isquemia caliente fue de 40 minutos. Se sospecho rechazo renal en 7 pacientes de los cuales solo se corrobora en 2 con biopsia renal.

La distribución por etiología de la IRC no varía mucho con respecto a publicaciones previas colombianas, la causa más frecuente de enfermedad renal estadio 5 es la hipertensión arterial con el 26%, seguido por la diabetes mellitus y Glomerulopatias con el 18 % cada una, un gran porcentaje para las calificadas como idiopáticas, 15%; causas obstructivas y riñón poliquístico cada una con 5% y LES 2%. **Grafica 2.** La evolución de la creatinina siempre tuvo un patrón descendente tendiendo a estabilizarse al tercer mes, promedio de creatinina al inicio 8,5 mg dl, siendo al egreso de menor a 1,5 mg dl y continua descendiendo hasta el tercer mes donde se estabiliza entre 1,2 y 1,3 mg dl en el promedio calculado de los pacientes. **Grafica 3.**

**GRAFICA 2**

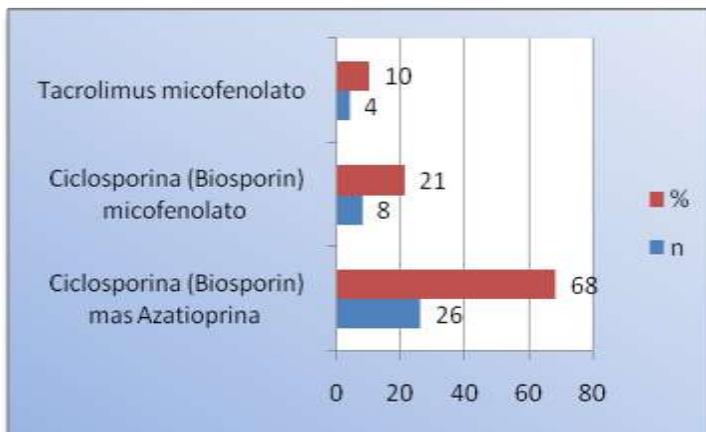


**GRAFICA 3**



Al año del trasplante la terapia de mantenimiento inicial de Azatioprina, Ciclosporina y Prednisona se mantuvo en el 68 % de los pacientes, el grupo de micofenolato y ciclosporina aumento a 21 % y el porcentaje de pacientes con Tacrolimus y micofenolato aumento del 2 al 10% con la importancia de que al año se habían destetado los corticoides del protocolo de inmunosupresión de mantenimiento. **Grafica 4.** Se reporto un total de 15 infecciones en el tiempo de análisis, se reportaron un 15 % de infecciones de vías urinarias ( 6 casos), 5 % de infección por citomegalovirus ( 2 casos), 2 % de infecciones micoticas y 5% de cuadros clínicos de varicela ( 2 casos).

**GRAFICA 4**



## **Discusión**

Un riñón no inmunológicamente idéntico al que no se le protege con terapia inmunosupresora va a terminar sin excepción en la pérdida del injerto por lo cual esta terapia debe ser dada prácticamente a todos los receptores de un trasplante renal. Desde los años 60 y hasta los 80 los receptores de trasplante renal fueron manejados con terapias a base de Azatioprina más Corticosteroides, estos regímenes lograban una supervivencia del paciente hasta del 90 % y una supervivencia del injerto del 50 % al año. A finales de los años 80 se introdujo la Ciclosporina después de varios estudios que demostraron su eficiencia en el mantenimiento inmunosupresor en trasplante renal (8,9), posteriormente se introdujeron el Micofenolato, el Tacrolimus, el Sirolimus, Everolimus; lo que permitió realizar combinaciones terapéuticas de manera individualizada y con menores efectos adversos. Existen 3 características para considerar en el mantenimiento de la terapia inmunosupresora: El riesgo de rechazo agudo es más alto en los tres primeros meses del trasplante, pero se ha disminuido este riesgo con terapia inmunosupresora de inducción. Los eventos adversos de la terapia inmunosupresora se correlacionan con el mantenimiento a altas dosis por lo cual la terapia debe ser monitorizada y ajustada para evitar los efectos adversos propios de la terapia. La terapia inmunosupresora debe escogerse de forma individualizada teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente. La gran mayoría de centros mundiales consideran que el régimen inmunosupresor debe consistir en una terapia triple con un Inhibidor de calcineurina (Ciclosporina o Tacrolimus), un antimetabolito (Azatioprina o Micofenolato) y corticoide (10). El

Sirulimus viene siendo usado en algunos centros como parte de la triple terapia reemplazando al inhibidor de la calcineurina o al antimetabolito. Un numero grande de ensayos multicentricos han sido publicados comparando la eficacia de la Azatioprina vs el Micofelonato y varios de estos estudios han encontrado que las tasas de rechazo son menores con micofeonato que con Azatioprina. Un estudio comparo el Micofelonato a dosis de 2 a 3 gr dia con la Azatioprina en 499 pacientes acompañados de Ciclosporina, prednisona e inmunoglobulina Antimocitica equina. Se encontró una sobrevida del injerto al año similar en los dos grupos pero una menor incidencia de rechazos en el grupo que manejo Micofelonato (11). Un estudio retrospectivo de 31000 pacientes trasplantados renales comparo la terapia triple de *Micofelonato, Ciclosporina, Prednisona* con la terapia *Azatioprina, Ciclosporina, Prednisona* encontrando una menor incidencia de perdida del injerto en el grupo de Micofelonato (12). Por otra parte se han llevado a cabo otros estudios, en los cuales también se ha probado una eficacia igual de la Azatioprina con respecto al Micofelonato, con desenlaces mas favorables a la Azatioprina. En el MYSS - Ensayo sobre Micofelonato mofetil vs Azatioprina para la prevención del rechazo agudo en trasplante renal (13), reviso 336 pacientes fueron sometidos a trasplante renal y recibieron como terapia de mantenimiento Azatioprina o Micofelonato, ambos grupos recibieron Ciclosporina y Corticoide. La incidencia de rechazo clínico fue la misma para los dos grupos. Adicionalmente los eventos adversos, pedida del injerto, creatinina serica, fueron similares en los dos grupos y el Micofelonato fue 15 veces mas costoso que la Azatioprina (7). Un seguimiento a 5 años de estos pacientes en el MYSS encontró que ambos grupos tienen tasas de filtración glomerular similares e

igualmente similar la incidencia de pérdida del injerto, de rechazo crónico y de mortalidad, siendo el protocolo con Azatioprina mas económico y concluyendo que la Azatioprina debería ser preferida sobre el Micofenolato en pacientes de riesgo bajo para rechazo (7). Durante el período de nuestro estudio se captaron 38 pacientes trasplantados renales cuya edad promedio fue de 40,5 años. El promedio observado concuerda con lo descrito en otras series de adultos de Latinoamérica y Europa y sugiere que el grupo de edad afectado por falla renal crónica y trasplantado renal no difiere de manera importante en la población estudiada con respecto a otras zonas lo cual favorece la validez externa del estudio a pesar de ser una muestra reducida de pacientes.

El trasplante renal de donante cadaverico, fue del 81 % lo cual refleja la mayor tasa de trasplante renal cadavérico, y es igual, cuando se compara con las tasas de Estados Unidos y Europa.

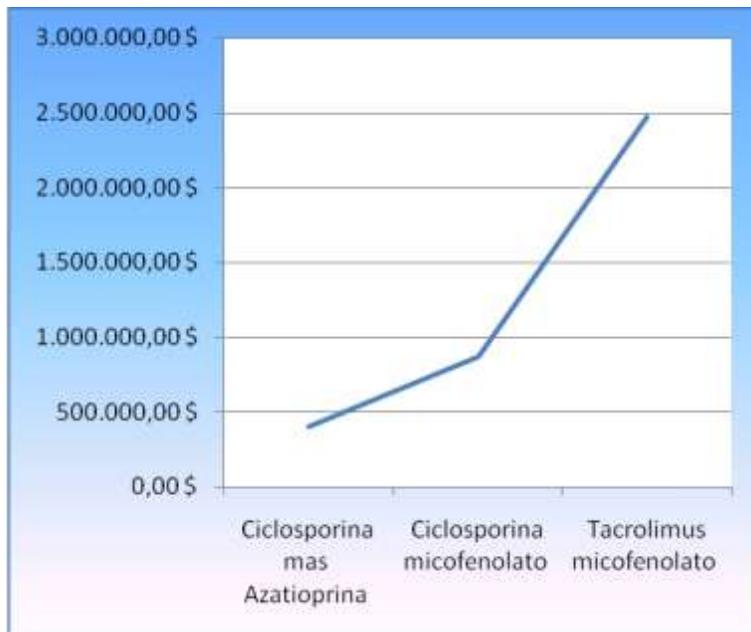
En nuestro trabajo hemos reportado una tasa de rechazo renal del 7 %. Actualmente la tasa de rechazo agudo reportada en el Sistema de Datos renales de EUA es menos del 10%. La infección de vías urinarias es la infección más frecuente, los reportes mundiales hablan de que se acepta una incidencia menor del 20 % (14). Nosotros reportamos una tasa de infección urinaria del 15%, ninguno de estos episodios requirio soporte en UCI u hospitalizacion de mas de 5 dias. La infección por Citomegalovirus esta en el orden del 30 al 78 % y la enfermedad por citomegalovirus es aproximadamente del 5 % segun la literatura mundial, nosotros hemos reportado un 5 % de incidencia de enfermedad por Citomegalovirus con evolucion favorable de todos los pacientes afectados. Despues del MYSS se genero la propuesta de volver a usar la Azatioprina en vez

de Micofelonato con la garantía de una inmosupresion eficiente a un mucho menor costo lo cual podría ser atractivo en un país como el nuestro. El micofelonato es 15 veces mas costoso que la Azatioprina (Tabla 1) por tableta, lo que se traduce, en un esquema acompañado de Ciclosporina, en un gasto del doble tanto mes a mes como al año (\$870000 vs 399000 mes y 10440000 vs 4788000 al año). **Graficas 5 y 6.**

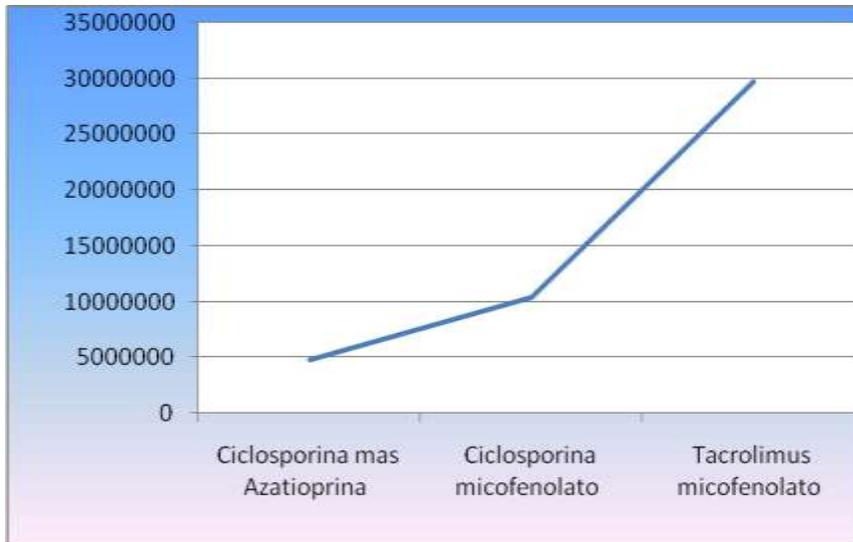
Al comparar un esquema basado en Azatioprina y Ciclosporina con uno basado en Micofelonato y Tacrolimus podrías hablar de un ahorro de hasta \$ 24919200 pesos anuales .

No se registro mortalidad en los pacientes analizados con un seguimiento a 1 año, no se registro ninguna perdida de injerto.

#### **GRAFICA 5**



#### **GRAFICA 6**



**TABLA 1**

Azatioprina	\$ 1300
Ciclosporina tab x 100 mg	\$ 12000
Ciclosporina tab x 25 mg	\$ 3920
Micofenolato x 250 mg	\$ 7500
Micofenolato x 500 mg	\$ 17000
Tacrolimus x 5 mg	\$ 65520

### Conclusiones

Para establecer con seguridad en un estudio las ventajas de forma contundente de la Azatioprina sobre el Micofenolato o viceversa se requiere una población de al menos 3000 pacientes enrolados y analizados. A pesar de la gran cantidad de moléculas que han surgido, como parte del manejo inmunosupresor de mantenimiento, en los pacientes sometidos a trasplante renal existen datos recientes que impulsan un renacer de la Azatioprina como parte del manejo en la

terapia de mantenimiento con una eficiencia bastante aceptable sin ocasionar mayor incidencia de rechazo en un grupo selecto de pacientes. Entendemos que es un estudio observacional con una pequeña población de pacientes, pero en la actualidad nuestro grupo de trasplantes, sigue empleando la Azatioprina de forma permanente, cuando esta indicada, lo que da pie para un seguimiento ulterior pudiendo mostrar resultados mas sólidos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Danovitch G. Handbook of Kidney Transplantation. Third Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2003
2. Remuzzi G Et als. Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Prevention of Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplantation: The MYSS Follow-Up Randomized, Controlled Clinical Trial. J Am Soc Nephrol. 2007 Jun;18(6):1973-85. Epub 2007 Apr 25.
3. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. Meier-Kriesche HU; Li S; Gruessner RW; Fung JJ; Bustami RT; Barr ML; Leichtman AB Am J Transplant. 2006;6(5 Pt 2):1111-31
4. Meier-Kriesche HU; Et als. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. (Am J Transplant 2003 Jan;3(1):68-73).
5. Srinivas TR; Et als. The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. . Transplantation 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S-20).
6. Remuzzi G Et als. Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Prevention of Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplantation: The MYSS Follow-Up Randomized, Controlled Clinical Trial. J Am Soc Nephrol. 2007 Jun;18(6):1973-85. Epub 2007 Apr 25.
7. Show me the money immunosuppression in kidney transplantation Burke GW; Ciancio G Lancet 2004 Aug 7;364(9433):481-3.
8. Carpenter, CB. Immunosuppression in organ transplantation. N Engl J Med 1990; 322:1224.
9. TI - Chronic immunosuppression of the renal transplant patient. - Helderman JH; Van Buren DH; Amend WJ Jr; Pirsch. J Am Soc Nephrol 1994 Feb;4(8 Suppl):S2-9

10. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? Wong W; Venetz JP; Tolckoff-Rubin N; Pascual M. *Transplantation* 2005 Aug 15;80(3):289-96.
11. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999 Aug;34(2):296-303.
12. Role of maintenance immunosuppressive regimen in kidney transplant outcome. Goldfarb-Rumyantzev AS; Smith L; Shihab FS; Baird BC; Habib AN; Lin SJ; Barenbaum LL. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 May;1(3):563-74. Epub 2006 Apr 5.
13. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. Remuzzi G; Lesti M; Gotti E; Ganeva M; Dimitrov BD; Ene-Iordache B; Gherardi G; Donati D; Salvadori M; Sandrini S; Valente U; Segoloni G; Mourad G; Federico S; Rigotti P; Sparacino V; Bosmans JL; Perico N; Ruggenenti P. *Lancet* 2004 Aug 7;364(9433):503-12
14. Danovitch GM. *Kidney transplantation*. 3 edit. 10 254 – 258. Marban.
15. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2009; 1(Supl 1).