



Proyecto Prometeo II

**La Función Renal Postrasplante
como Marcador de Supervivencia:
Análisis de la Evidencia**

Organizado por:



Con la colaboración de:





Proyecto Prometeo II

La función renal postrasplante como marcador de supervivencia: análisis de la evidencia



Grupo 1

Marcadores de supervivencia pretrasplante del donante y receptor



Grupo 2

Función renal inicial como marcador de supervivencia a largo plazo



Grupo 3

Inmunosupresión y función renal a largo plazo:
¿hay evidencias?

Coordinadores

Dr. Manuel Arias

Servicio de Nefrología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

Dr. Josep M^a Campistol

Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona



Proyecto Prometeo II

Marcadores de supervivencia pretrasplante
del donante y receptor

Grupo 1

Organizado por:



Con la colaboración de:





Prometeo

GRUPO 1

Marcadores de Supervivencia Pretrasplante del Donante y Receptor

Portavoz: Dr. Enrique Luna

- María Luisa Agüera Morales
- Ángel Alonso Hernández
- Carmen de Gracia Guindo
- Ana Fernández
- Antonio Franco Esteve
- Teresa García Álvarez
- Gonzalo Gómez Marqués
- Francisco Manuel González Roncero
- Francisco Llamas Fuentes
- Alicia Mendiluce Herrero
- Miguel Ángel Muñoz Cepeda
- Ana Ramos Verde

Factores dependientes del **RECEPTOR:**

Factores dependientes del **DONANTE:**

Factores dependientes del RECEPTOR:

- VARIABLES DEMOGRÁFICAS
- FACTORES FÍSICOS
- COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES
- COMORBILIDADES INFECCIOSAS
- OTRAS COMORBILIDADES
- FACTORES RELACIONADOS CON LA DIÁLISIS
- FACTORES INMUNOLÓGICOS
- ENFERMEDAD RENAL
- TRASPLANTES PREVIOS

Factores dependientes del RECEPTOR:

● INTRODUCCIÓN:

- Una de las principales causas de pérdida de injerto es la muerte con injerto funcionante.
- La muerte de causa cardiovascular es la principal causa de exitus en la población trasplantada.
- Es importante evaluar la implicación de estos factores en la supervivencia del injerto, mediante estudios censurados por muerte.
- La supervivencia de injerto censurada por muerte ha mejorado respecto a cohortes históricas.

Factores dependientes del RECEPTOR:

● VARIABLES DEMOGRÁFICAS (Edad; Género; Raza)

- La supervivencia no censurada del injerto es inferior en receptores mayores de 60 años, sin embargo la supervivencia censurada es similar a otros grupos de edad. (EVIDENCIA ALTA)
- El emparejamiento por edad de peor supervivencia de injerto es el donante mayor con receptor joven con una supervivencia de injerto censurada a 10 años de 69% vs. 85% en el grupo donde el donante es más joven que el receptor. (EVIDENCIA MODERADA)
- La mejor supervivencia censurada a 5 años se observa cuando el receptor es 20 años más joven respecto al donante. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del RECEPTOR:

● **VARIABLES DEMOGRÁFICAS (Edad; Género; Raza)**

- El género del receptor influye según el emparejamiento, siendo la peor combinación Donante mujer/Receptor hombre con supervivencia (no censurada) de injerto a 5 años (75% vs. 85 % en otras combinaciones de emparejamiento). **(EVIDENCIA MODERADA)**
- La raza asiática del receptor se ha asociado a mejor supervivencia del injerto, siendo la raza negra la de peor supervivencia. **(EVIDENCIA ALTA)**

Factores dependientes del RECEPTOR:

● FACTORES FÍSICOS (Peso, IMC, superficie corporal)

- La obesidad (IMC >30) y el bajo peso (IMC<18) se ha asociado a peor supervivencia censurada del injerto. (EVIDENCIA ALTA)
- El desproporción de superficie corporal donde el receptor es mayor (>12%) que el donante, se relaciona con más riesgo de perdida del injerto. Este efecto es más notable en el caso de donantes con criterios expandidos. (EVIDENCIA MODERADA)
- La desproporción severa IMC Donante/Receptor teniendo el receptor IMC un 35% más que el donante se relaciona con peor supervivencia del injerto a 10 años, con un riesgo 15% mayor de pérdida de injerto. Esta asociación es especialmente importante en el caso de injertos procedentes de donantes con criterios expandidos. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del RECEPTOR:

● COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES

- La diabetes mellitus pretrasplante se asocia a más mortalidad global y cardiovascular a corto y largo plazo. (EVIDENCIA ALTA)
- La supervivencia del injerto censurada por muerte en receptores diabéticos, es similar a la de los no diabéticos. (EVIDENCIA ALTA)
- Un deficiente control glucémico pretrasplante ($HbA1c >8\%$) se han asociado a mayor riesgo de mortalidad global y cardiovascular. (EVIDENCIA MODERADA)
- No existen diferencias en la supervivencia del injerto censurada por muerte según controles de $HbA1c$ pretrasplante del receptor. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del RECEPTOR:

● COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES

- Los pacientes con enfermedad cardiovascular pretrasplante tienen más riesgo de evento cardiovascular grave y muerte postrasplante .
- La supervivencia del injerto censurada es menor, sobre todo tras un evento postrasplante. *(EVIDENCIA MODERADA)*
- Troponina T pretrasplante elevada aumenta el riesgo de eventos cardiacos mayores y mortalidad postrasplante. *(EVIDENCIA MODERADA)*

Factores dependientes del RECEPTOR:

● COMORBILIDADES INFECCIOSAS

- La infección por VHB en el receptor pretrasplante no se relaciona con peor supervivencia del injerto en los últimos años. Las terapias inmunosupresoras individualizadas y los nuevos antivirales han mejorado la supervivencia de estos pacientes. (EVIDENCIA MODERADA)
- Los pacientes VHC + tienen peor supervivencia del injerto censurada por muerte. (EVIDENCIA MODERADA)
- Los pacientes VIH + que se trasplantan tienen una supervivencia de injerto y paciente similar a VIH-. La tasa de rechazo agudo y la función renal retrasada es en general más elevada, aunque la nuevas combinaciones de antivirales ha mejorado la incidencia de rechazo agudo. (EVIDENCIA MODERADA)
- La coinfección VHC (junto a VIH+) empeora el pronóstico de supervivencia del paciente y el injerto. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del RECEPTOR:

● OTRAS COMORBILIDADES

- Niveles de fósforo $>9,5$ mgr/dl pretrasplante se ha asociado a un riesgo de mortalidad 2,4 veces mayor respecto a niveles entre 3,5-5 mgr/dl. El riesgo de mortalidad cardiovascular es 3,6 veces mayor. (EVIDENCIA MODERADA)
- Niveles de fósforo $> 7,5$ mgr/dl se han asociado a mayor riesgo de pérdida del injerto censurada por muerte con un riesgo 1,4 veces mayor. (EVIDENCIA MODERADA)
- La resistencia a factores eritropoyéticos pretrasplante se asocia a peor supervivencia del injerto y receptor. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del RECEPTOR:

● FACTORES RELACIONADOS CON LA DIÁLISIS (Tx anticipado; Tipo de diálisis; Tiempo en diálisis)

- El trasplante anticipado se asocia a una menor FRI y mejor supervivencia a largo plazo del injerto. (EVIDENCIA MODERADA)
- La técnica de diálisis previa al trasplante no influye sobre la supervivencia censurada del injerto. (EVIDENCIA MODERADA)
- La duración de la diálisis previo al trasplante tiene una influencia negativa en la supervivencia del injerto a partir del 6º mes de duración con un RR de 1,25 aumentando el riesgo por año hasta los 3 años (RR 1,4).
- El Riesgo de mortalidad del receptor es significativo desde el 1º año de diálisis (RR 1,3) aumentando progresivamente por cada año de diálisis. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del RECEPTOR:

- **FACTORES INMUNOLÓGICOS (Incompatibilidades HLA, Anticuerpos pretrasplantes/Hiperinmunizados, Tx ABO incompatibles)**

- En n° de incompatibilidades HLA afecta negativamente a la supervivencia del injerto. Estas diferencias no son tan importantes en los últimos años debido a la mejoría de la inmunosupresión. **(EVIDENCIA ALTA)**. La compatibilidad en DR aporta un menor riesgo de pérdida de injerto.
- El PRA pretrasplante elevado es un factor de riesgo para la pérdida del injerto. **(EVIDENCIA MODERADA)**
- La presencia pretrasplante de anticuerpos antiHLA donante específicos a pesar de pruebas de citotoxicidad negativa en B y T se ha asociado a peor supervivencia del injerto a largo plazo. **(EVIDENCIA MODERADA)**

Factores dependientes del RECEPTOR:

- **FACTORES INMUNOLÓGICOS (Incompatibilidades HLA, Anticuerpos pretrasplantes/Hiperinmunizados, Tx ABO incompatibles)**

- Los pacientes pretrasplante con DSA + y prueba cruzada + que se someten a terapias de desensibilización tienen peor supervivencia del injerto que los pacientes con pruebas negativas, con mayor riesgo de rechazo mediado por anticuerpos.
- Los pacientes con trasplante ABO incompatible tiene peor supervivencia del injerto en las primeras semanas que aquellos con compatibilidad de grupo sanguíneo. A largo plazo no se ha encontrado diferencias en la supervivencia del injerto ni del paciente. *(EVIDENCIA MODERADA)*

Factores dependientes del RECEPTOR:

● ENFERMEDAD RENAL

- El registro UNOS ha demostrado una mejor supervivencia del injerto no censurada en receptores con Nefropatía lúpica y poliquistosis; intermedia con nefropatía IgA /S-Henoch y glomerulosclerosis, siendo las de peor supervivencia la nefropatía diabética y la nefropatía hipertensiva.
(EVIDENCIA ALTA)
- En receptores con nefropatía diabética, la supervivencia del injerto censurada por muerte es similar a aquellos con glomerulonefritis.
(EVIDENCIA ALTA)

Factores dependientes del RECEPTOR:

● TRASPLANTES PREVIOS (1º vs. 2º y siguientes trasplantes)

- La supervivencia del injerto censurada por muerte en receptores con segundo trasplante es peor que en receptores de un primer trasplante. *(EVIDENCIA ALTA)*
- Esta disminución de supervivencia también se ha observado en 3º y sucesivos trasplantes. *(EVIDENCIA MODERADA)*

Factores dependientes del RECEPTOR:

● Características especiales en receptores pediátricos:

- En las últimas décadas ha mejorado la supervivencia a corto plazo de los injertos trasplantados a receptores pediátricos y algo menos a medio plazo.
- Las causas de perdida suelen ser rechazo, trombosis o no función primaria.

Factores dependientes del RECEPTOR:

● Características especiales en receptores pediátricos:

- El trasplante renal es la modalidad de tratamiento sustitutivo con mejor supervivencia del paciente pediátrico (mayor del 95% a los 10 años para todas las edades).
- La supervivencia global del injerto es del 70 % a los 10 años para todas las edades.
- El trasplante renal de donante vivo ofrece una mejor supervivencia del injerto a medio y largo plazo que el de cadáver (92% versus 79% a los 5 años y 79% versus 66 % a los 10 años).

Factores dependientes del RECEPTOR:

● Características especiales en receptores pediátricos:

- Las causas de perdida del injerto dependen de la edad del receptor siendo las causas vasculares las más frecuentes en receptores menores de 5 años y las inmunológicas en adolescentes relacionadas con no adherencia al tratamiento.
- Los factores de riesgo que influyen en la pérdida del injerto son:
 - » Edad del receptor inferior a dos años
 - » Receptores adolescentes
 - » Receptores con Glomeruloesclerosis segmentaria y focal de causa no genética. El riesgo de recidiva de la enfermedad primaria es del 50 al 80 %

Factores dependientes del RECEPTOR:

● Características especiales en receptores pediátricos:

- No hay diferencias en la supervivencia del paciente: si el Tx se hace prediálisis, ni con el tipo de diálisis, ni con la duración de la misma.
- La supervivencia del injerto de donantes vivos a los 5 años es mejor en el grupo prediálisis algo menos en diálisis peritoneal y menor en hemodiálisis. Estas diferencias no se observan en donante cadáver.
- A más tiempo de diálisis peor supervivencia del injerto.
- En los trasplante vivos pediátricos si la donación esta relacionada genéticamente se asocia (vs. a no relacionados) con menos tasa de rechazo agudo y mejor supervivencia a largo plazo. **(EVIDENCIA MODERADA)** **(EVIDENCIA BAJA)**

Factores dependientes del DONANTE:

- Edad del donante
- Causa de muerte
- HTA en donante
- Biopsia de injerto pretrasplante
- Donante con criterios expandidos vs. donante con criterios estándar
- Trasplante doble de riñones de donantes con criterios expandidos
- Trasplante en bloque pediátrico
- Trasplante a corazón parado
- Trasplante donante vivo

Factores dependientes del DONANTE:

● Edad del donante

- La edad del donante influye de forma muy importante en la supervivencia del injerto a corto y largo plazo, siendo especialmente evidente en el caso de la edad avanzada en donantes cadáver. (EVIDENCIA ALTA)
- La edad >60 años tanto en donantes de cadáver como de donante vivo se ha relacionado con:
 - » más incidencia de FRI
 - » peor función a corto y largo plazo
 - » y más desarrollo de proteinuria. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del DONANTE:

● Causa de la muerte del donante

- Se ha evidenciado una peor supervivencia de los injertos procedentes de donantes fallecidos por accidente cerebro-vascular vs. traumatismo cráneo-encefálico. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del DONANTE:

● HTA en donante

- La HTA de al menos 5 años previo a la donación es un factor de riesgo de pérdida de injerto a 5 años, FRI y peor función del injerto. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del DONANTE:

● Biopsia de injerto pretrasplante

- La biopsia de injertos de donantes con criterios expandidos ayuda a definir junto a otros criterios clínicos, la viabilidad de dicho injerto al momento del trasplante e incluso si deben ser trasplantados de forma individual o doble. *(EVIDENCIA MODERADA)*
- La biopsia valora un índice según valores no uniformes de fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular, hialinosis arteriolar y diámetro de luz vascular. Existe variabilidad interobservador. *(EVIDENCIA MODERADA)*

Factores dependientes del DONANTE:

● Biopsia de injerto pretrasplante

- La edad del donante se correlaciona con lesiones histológicas más severas.
(EVIDENCIA MODERADA)
- La severidad histológica en biopsia de protocolo pretrasplante se asocia a función retrasada del injerto (FRI) y peor supervivencia del injerto.
(EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del DONANTE:

● **Donante con criterios expandidos vs. donante con criterios estándar**

- Definición de donantes con criterios expandidos: Donante > 60 años o entre 50 y 60 años con al menos dos de estas características (HTA, Cr >1,5 mgr/dl o éxitus por ACV).
- Comparados con los injertos de donantes estándar tienen más FRI y peor función a corto y largo plazo. **(EVIDENCIA MODERADA)**
- Se ha demostrado una peor supervivencia del injerto a largo plazo. **(EVIDENCIA MODERADA)**

Factores dependientes del DONANTE:

● **Trasplante doble de riñones de donantes con criterios expandidos**

- El trasplante doble es una opción para aquellos injertos con criterios expandidos y lesiones en biopsia pretrasplante severa.
- La supervivencia a largo plazo es similar a la de los simples con criterios expandidos pero menor que la de los donante estándar.

(EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del DONANTE:

● DONANTE EN ASISTOLIA

- Los injertos procedentes de donantes en asistolia tienen más FRI aunque posteriormente la función renal se iguala a la de los injertos de donantes estándar. Estos resultados pueden ser diferentes entre donantes controlados y no controlados. **(EVIDENCIA MODERADA)**
- A pesar de una mayor función renal retrasada, la supervivencia a medio y largo plazo del injerto es similar a los donantes estándar. **(EVIDENCIA MODERADA)**

Factores dependientes del DONANTE:

● Trasplante en bloque pediátrico

- Los trasplantes en bloque de donante pediátrico (especialmente aquellos < 1 año) tienen peor supervivencia a corto plazo respecto a injertos de donantes adultos. (EVIDENCIA MODERADA)
- A partir del 6º mes postrasplante la función renal suele ser mejor que la de donantes estándar. (EVIDENCIA MODERADA)
- A largo plazo la supervivencia del injerto supera a la de donantes de cadáver estándar. (EVIDENCIA MODERADA)

Factores dependientes del DONANTE:

● DONANTE VIVO

- Los injertos de donante vivo tienen mejor supervivencia a corto y largo plazo que los injertos procedentes de cadáver. (EVIDENCIA ALTA)
- Se ha observado una menor tasa de rechazo agudo y FRI en los trasplantes de vivo respecto a los trasplantes de cadáver. (EVIDENCIA ALTA)
- La supervivencia a medio plazo de los injertos procedentes de donantes no relacionados es muy similar a las de donantes relacionados. (EVIDENCIA ALTA)

Factores dependientes del DONANTE:

● DONANTE VIVO

- La nefrectomía laparoscópica en donante vivo puede favorecer una ligera peor función renal inicial que no se mantiene posteriormente, respecto a nefrectomía abierta con abordaje retroperitoneal. (EVIDENCIA ALTA)
- A medio plazo la supervivencia comparada es similar. (EVIDENCIA ALTA)



Proyecto Prometeo II

Función renal inicial como marcador de
supervivencia a largo plazo

Grupo 2

Organizado por:



Con la colaboración de:





GRUPO 2

Función renal inicial como marcador de supervivencia a largo plazo

Portavoz: Dra. Isabel Beneyto

- Ángel Alonso Melgar
- Frederic Cofan Pujol
- Pedro Errasti
- Julia Fijo López-Viota
- Alex Gutiérrez Dalmau
- Luisa Jimeno
- María Ovidia López Oliva
- Anna Manonelles
- María José Pérez Sáez
- Natalia Polanco
- Elena Román Ortiz
- Rafael Romero Burgos
- Rosa Sánchez Hernández
- Núria Serra Cabañas

Introducción

- Han sido implicados múltiples factores en la supervivencia de injerto y del paciente en los últimos años.
- La función inicial del injerto así como la función renal alcanzada en el primer año postrasplante, han sido objeto de diferentes estudios que intentan esclarecer sus implicaciones pronósticas.

Función inicial del injerto: definición y concepto

- Función Retrasada del Injerto (FRI):

- El término FRI describe la disfunción aguda del injerto renal en el periodo postrasplante inmediato.
- La definición más comúnmente utilizada es la necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante.
- Sin embargo el concepto incluye un espectro clínico más amplio en cuanto al grado de lesión y recuperación de la función renal.

Función Retrasada del Injerto (FRI): INCIDENCIA

- La incidencia global es de un 10-40% en distintas series en relación a factores dependientes del donante y del receptor
 - » < 10% en receptores de donante vivo
 - » 20-25 % en receptores de donante cadáver
 - Donantes de criterios expandidos: en torno al 32%
 - Donantes estándar: en torno al 22 %
 - » Los donantes en asistolia tienen una mayor incidencia de FRI
 - Donantes tipo II de Maastrich: Superior a un 80 %
 - Donantes tipo III de Maastrich: 35- 50%
 - » En receptores pediátricos (NAPRTCS) es muy inferior: 5% con donante vivo y 15 % en cadáver

Función Retrasada del Injerto (FRI): factores de riesgo

- Aunque diversos factores han sido implicados en su aparición los más fuertemente asociados son:
 - » Donante: Edad avanzada, tipo de donante, causa de muerte, IMC, función renal en el momento de la extracción.
 - » Receptor: Edad, retrasplante, aterosclerosis, sensibilización HLA , tiempo en diálisis.
 - » Procedimiento: Isquemia fría, tiempos quirúrgico, tipo de preservación.
- Posibilidad de estimación del riesgo individual mediante Calculador DGF.

(Irish WD et al. Am J Transplant. 2010 Oct; 10:2191-2)

FRI, tipo de donante y supervivencia del injerto

- Donantes de criterios expandidos (DCE) vs. donantes estándar (DE): los primeros presentan mayor tasa de FRI y menor supervivencia del injerto.
- Donantes en asistolia vs. donantes en muerte cerebral
 - » La FRI en los donantes en muerte cerebral se asocia a una menor supervivencia del injerto a largo plazo.
(EVIDENCIA BAJA)
 - » Sin embargo en los donantes en asistolia a pesar de incidencias elevadas de FRI no se aprecia un impacto negativo en la supervivencia a largo plazo.
(EVIDENCIA BAJA)

FRI, tipo de donante y supervivencia del injerto

- El riesgo de FRI tanto en donantes en asistolia como en DCE se reduce (OR 0,5-0,6) si se realiza la preservación mediante máquina de perfusión vs. preservación en frío.
(EVIDENCIA ALTA)
- Por el momento permanece en discusión si ello se traduce en una clara mejoría en la supervivencia del injerto.
(EVIDENCIA MODERADA)

FRI y supervivencia del paciente

- Algunos estudios han encontrado una menor supervivencia a los 6-12 meses de los pacientes que presentan FRI.

FRI y rechazo agudo

- La FRI se asocia a una incremento (29- 47%) de la incidencia de rechazo agudo en el primer año de evolución.
(EVIDENCIA MODERADA)

Función renal a los 12 meses

- La FRI es un factor de riesgo para presentar peor función renal a los 12 meses. La FRI se asocia a una incremento (29- 47%) de la incidencia de rechazo agudo en el primer año de evolución.
(EVIDENCIA BAJA)
- Los incrementos de creatinina en los primeros meses (incluso de pequeña magnitud) y especialmente la peor función renal al año son un importante factor predictivo de menor supervivencia del injerto a los 5 y 10 años.
(EVIDENCIA MODERADA)

Conclusiones

- La función retrasada del injerto tiene un origen multifactorial y tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto.
- La función renal a los 12 meses postrasplante es un potente factor predictivo de supervivencia del injerto.

Ambos aspectos ponen de manifiesto la importancia de intentar preservar la función del injerto en sus primeras fases.



Proyecto Prometeo II

Inmunosupresión y función renal a largo plazo:
¿hay evidencias?

Grupo 3

Organizado por:



Con la colaboración de:





Prometeo

GRUPO 3

Inmunosupresión y función renal a largo plazo: ¿hay evidencias?

Portavoz: Dr. José Francisco Crespo Albiach

- Juan José Amenábar Iríbar
- Gema Ariceta Iraola
- Carmen Bernis Carro
- Natividad Calvo Romero
- Laura Cañas Solé
- Patricia Delgado Mallén
- Roberto Gallego Samper
- Francesc Moreso Mateos
- Manuel Ángel Rodríguez Martínez
- M^a Luisa Suárez Fernández

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) (EVIDENCIA ALTA) pero influye menos en los resultados a largo plazo (Supervivencia de injerto y paciente a largo plazo) donde intervienen otros factores: anticuerpos donante-específicos, adherencia al tratamiento, nefotoxicidad de algunos inmunosupresores, riesgo vascular, desarrollo de diabetes mellitus postrasplante, infecciones y cáncer del receptor. (EVIDENCIA MODERADA)

Tratamiento de inducción

- Los antagonistas del receptor de la IL-2 (basiliximab y daclizumab), en receptores de riesgo inmunológico bajo o moderado, permiten conseguir una mejor función renal a los 6 meses del trasplante, tanto en comparación a placebo como a ATG (globulinas antitimocíticas). Sin embargo estas diferencias no se mantienen en momentos temporales posteriores. **(EVIDENCIA ALTA) (RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- No se han demostrado diferencias entre basiliximab y daclizumab. Tampoco entre ATG procedentes de diferentes especies animales. Tampoco había diferencias según se combinaran con ciclosporina A (CsA) o tacrolimus. **(EVIDENCIA ALTA) (RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Inmunosupresión y función renal a largo plazo: ¿hay evidencias?

Portavoz: Dr. José Francisco Crespo Albiach

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) obtuvo una mejor función renal al año, mejor 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. (EVIDENCIA ALTA) (RECOMENDACIÓN FUERTE)

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 5 años postrasplante. (EVIDENCIA ALTA) (RECOMENDACIÓN FUERTE)

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 (RA) y 1 pérdida de injerto (PI). En receptores de alto riesgo inmunológico, evitaría 17 episodios de RA y 3 PI. **(EVIDENCIA ALTA)**
- Por contra, aparecen 5 casos extra de diabetes mellitus (DM) dependientes de insulina cada 100 pacientes tratados. **(EVIDENCIA ALTA)**
- El máximo beneficio en RA con el mínimo coste en DM se obtiene con niveles sanguíneos moderados, no muy elevados, de tacrolimus. **(EVIDENCIA ALTA)**

Inhibidores m-TOR

- Despues de 3 meses de terapia triple inicial con ciclosporina, sirolimus y esteroides, en los pacientes que se retiró la ciclosporina se obtuvo una mejor función renal comparativamente con la rama que mantuvo ciclosporina, sirolimus y esteroides (sin MMF), manteniéndose esta diferencia en el tiempo. **(EVIDENCIA ALTA)**
- Además se consiguió una mejor supervivencia del injerto a 4 años. **(EVIDENCIA MODERADA)**

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.
(EVIDENCIA ALTA)
- La combinación de dosis bajas de un inhibidor de la calcineurina (ICN) con un inhibidor de m-TOR podría preservar mejor la función renal que en los protocolos en que el ICN se utiliza a dosis/niveles más elevados, sin diferencias en la tasa de rechazo agudo o la supervivencia del injerto.
(EVIDENCIA BAJA)

Conversiones a I. m-TOR

- La conversión precoz (2º trimestre postrasplante) de un inhibidor de la calcineurina (ICN) a un I. m-TOR condiciona una mejoría de la función renal. Se registra una tasa mayor de rechazos en la rama sin ICN, pero sin influencia en la supervivencia del injerto ni del paciente. (EVIDENCIA ALTA)
- En la conversión precoz de un ICN a un I. m-TOR, sin inducción con ATG, se desaconseja la suspensión tardía de esteroides, por el alto riesgo de RA. (EVIDENCIA MODERADA)

Conversiones a I. m-TOR

- La conversión tardía (> 6 meses postrasplante) de ICN a I. m-TOR, sólo es beneficiosa a nivel de función renal para el subgrupo de pacientes con buena función renal (FG > 40 mL/min) y sin proteinuria o mínima proteinuria (< 500 u 800 mg/24h, según estudios). **(EVIDENCIA ALTA)**
- La mala función renal y/o proteinuria significativa tal como se definen en el punto anterior contraindican la conversión tardía a I. m-TOR, pues son predictores de mala evolución. **(EVIDENCIA ALTA)**

Belatacept

- Belatacept, en pacientes de bajo riesgo inmunológico y donante estándar, en combinación con 2 g./día de Micofenolato y esteroide, se asocia a una mejor función renal a 1, 3 y 5 años, en comparación con un régimen de ciclosporina. (EVIDENCIA ALTA) (RECOMENDACIÓN FUERTE)
- Ocurre lo mismo cuando el donante lo es con criterios extendidos, pero en este caso las diferencias de función renal a 1, 3 y 5 años son menores. (EVIDENCIA MODERADA) (RECOMENDACIÓN FUERTE)

Protocolos sin esteroides o suspensión muy precoz de esteroides (estrategias “avoidance”)

- Los protocolos sin esteroides o con suspensión muy precoz de los mismos (antes de los 7-14 días postrasplante) son seguros a nivel de función renal si se apoyan en inducción con anticuerpos mono o policlonales y una combinación de un inhibidor de la calcineurina (ICN) con un micofenolato. (EVIDENCIA ALTA)
- Es más segura con tacrolimus que con ciclosporina. (EVIDENCIA ALTA)

Protocolos de suspensión tardía de esteroides

- La suspensión tardía de esteroides, a partir de los 3-6 meses postrasplante se puede hacer de manera segura a nivel de función renal, si se apoya en la combinación de un inhibidor de la calcineurina (ICN) con alguno de los 2 micofenolatos. No requiere inducción con anticuerpos mono o policlonales. **(EVIDENCIA ALTA)**
- Hay menos experiencia, aunque positiva, en la combinación de un ICN con un I. m-TOR. **(EVIDENCIA MODERADA)**
- La suspensión de esteroides en pacientes con CsA, sin apoyo de otro inmuno-supresor, es menos segura. **(EVIDENCIA ALTA)**
- La suspensión de esteroides es más segura con tacrolimus que con ciclosporina. **(EVIDENCIA ALTA)**

Ahorro de esteroides y raza negra

- Los pacientes de raza negra deben considerarse de alto riesgo inmunológico a efectos de la utilización de protocolos que conlleven ahorro o suspensión de esteroides. (EVIDENCIA BAJA)

No adherencia

- La no adherencia al tratamiento inmunosupresor determina la aparición de rechazo mediado por anticuerpos y la pérdida del injerto.
(EVIDENCIA MODERADA)

Inhibidores de mTOR (imTOR): Sirolimus y Everolimus

- La minimización excesiva de la inmunosupresión puede conllevar riesgo de rechazo y pérdida del injerto. (EVIDENCIA MODERADA)
- Es obligada la individualización del tratamiento inmunosupresor según el riesgo inmunológico del paciente. (EVIDENCIA MODERADA)

Inmunosupresión y función renal a largo plazo: ¿hay evidencias?

Portavoz: Dr. José Francisco Crespo Albiach

| Periodo posTx | 1º mes | 2º-3º mes | 2º Trimestre | 2º Semes. | >1º año |
|---------------|-------------|-------------|--------------|------------|------------|
| Tac+MF±E | 8-12 | 8-10 | 7-10 | 5-10 | 5-8 |
| Tac±E | NUH | NUH | 8-10 | 7-10 | 5-10 |
| Tac+mTOR±E | 7-10/3-6 | 7-9/3-6 | 6-8/4-6 | 5-7/5-7 | 4-6/5-8 |
| CsA+MF±E | 150-250 | 150-200 | 150-200 | 100-150 | 75-125 |
| CsA±E | NUH | NUH | 175-225 | 150-200 | 100-150 |
| CsA+mTOR±E | 150-200/3-6 | 150-200/3-6 | 100-150/4-6 | 75-125/5-7 | 50-100/5-8 |
| SRL+MF±E | 8-12 | 8-10 | 7-10 | 5-10 | 5-8 |
| EVR+MF±E | 8-10 | 6-8 | 6-8 | 5-7 | 3-6 |
| SRL±E | NUH | NUH | 8-10 | 7-10 | 6-10 |
| EVR±E | NUH | NUH | 6-10 | 6-8 | 5-8 |
| MF±E | NUH | NUH | NUH | 2000/1440 | 2000/1440 |

Tx: trasplante renal; Semes.:semestre; >:después; Tac: tacrolimus; MF: micofenolatos de mofetilo o de sodio; E: esteroides; mTOR: inhibidor m-TOR, sirolimus o everolimus; SRL: sirolimus; EVR: everolimus. CsA: Ciclosporina A. Unidades en nanogramos/mililitro salvo dosis de MF en miligramos; NUH: No usado habitualmente.

Individualización de la inmunosupresión

- El protocolo de inmunosupresión, posibles cambios del mismo, el rango de dosis y niveles sanguíneos de los inmunosupresores, así como la frecuencia de monitorización de los mismos deberá individualizarse teniendo muy en cuenta el riesgo inmunológico del paciente y, en especial, la presencia de anticuerpos donante-específicos. (EVIDENCIA ALTA)





Organizado por:



Con la colaboración de:

