

UABDIVULGA

BARCELONA RECERCA I INNOVACIÓ

09/2007

Mejorar la calidad de vida después de un transplante de hígado



Después de un transplante de hígado, se utilizan fármacos inmunosupresores para evitar que el cuerpo rechace el órgano. Los medicamentos que se utilizan habitualmente pueden provocar, a lo largo de los años, efectos adversos como toxicidad en los riñones, hipertensión arterial o diabetes. En esta investigación se ha examinado

cómo evolucionan los pacientes que pasan del fármaco habitual a otro alternativo.

Hoy en día la mayoría de las pautas inmunosupresoras tras el trasplante hepático están basadas en fármacos anticalcineurínicos (ACN) de gran potencia inmunosupresora, como son el Tacrolimus y la Ciclosporina Neoral. Su uso continuado a lo largo de los años puede producir la aparición de diversos efectos adversos, con la subsiguiente disminución de la calidad de vida. La nefrotoxicidad es con mucho el efecto adverso mas relevante, siguiéndole la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipemia. Además sabemos que la correcta función renal al año del trasplante es indicativo de supervivencia prolongada. De ahí la importancia de buscar estrategias terapéuticas que minimicen estos efectos adversos. A finales de la década de los 90 surgió el Mofetil Micofenolato (MMF), un fármaco inmunosupresor que inhibe la biosíntesis de las purinas, fundamental en la proliferación de linfocitos involucrados en el rechazo celular agudo. Presenta como efectos adversos, trastornos gastrointestinales (náusea, vómitos y diarrea), así como hematológicos (leucopenia y trombopenia), no presentando ninguno de los efectos adversos típicos de los ACN.

En este estudio quisimos evaluar nuestra experiencia en la conversión de pautas basadas en ACN a pautas basadas en MMF, en pacientes con efectos adversos a los ACN. De todos los pacientes trasplantados desde 1991 a 2002 con supervivencia superior a 1 año post-trasplante (323 pacientes), el 17% (56 pacientes) cambiaron de pauta inmunosupresora: 24 fueron convertidos a MMF en monoterapia y 32 a pautas dobles basadas en MMF y dosis bajas de ACN. La causa principal de conversión fue la insuficiencia renal crónica (IRC) en todos los casos. En 10 pacientes existía también HTA y en otros 7 existía IRC, HTA y otros efectos adversos. La decisión de convertirlos a monoterapia o doble terapia dependió de la severidad de la IRC, siendo mayor para el grupo convertido a MMF monoterapia. La mitad de los pacientes provenían de pautas basadas en Tacrolimus y la otra mitad en Ciclosporina Neoral. La conversión de un fármaco a otro fue progresiva a lo largo de 2-3 semanas. El MMF fue introducido a dosis iniciales bajas, alcanzando la dosis plena de 1g cada 12 horas en el periodo mencionado. Al mismo tiempo la dosis de ACN era reducida (niveles sanguíneos de Tacrolimus 5ng/ml y niveles de Ciclosporina de 50-75 ng/ml) o eliminada. Todos los pacientes convertidos eran estables, ya que el tiempo medio entre el trasplante y la conversión fue de 58 ± 38 meses (r: 6-197). El tiempo medio entre la aparición de la IRC y la conversión fue de 39 ± 30 meses (r:2-101).

Tras el cambio de inmunosupresión los valores de urea, creatinina, y aclaramiento de creatinina, mejoraron globalmente. Cuando analizamos ambos grupos de forma independiente, pudimos observar que en el grupo de MMF monoterapia, la mejoría requería de un plazo de 6 meses para ser evidente, sin mejoras tangibles posteriores. En cambio en el grupo de doble terapia, aunque la mejoría acontecía básicamente en los tres primeros meses, seguía progresando en el seguimiento con diferencias significativas. El hecho que el grupo de monoterapia pura, partiera de una disfunción renal mas severa que el grupo de doble terapia, induce a pensar que cuando la función renal está muy establecida las lesiones son irreversibles y la mejoría ya no es posible. De ahí que en concordancia con la opinión de otros autores, creemos conveniente hacer conversiones a pautas exentas de toxicidad renal de forma precoz, antes del 1º año post-trasplante.

Otro aspecto importante de este estudio fue la constatación del riesgo que representa la conversión desde pautas potentes a pautas menos potentes. Así, un porcentaje no despreciable de pacientes (19%), presentó rechazo agudo, la mayoría tardíos (3 meses post-conversión), siendo 2 del grupo de monoterapia severos. Probablemente la desaparición de los depósitos corporales de ACN, que en pacientes estables contribuyen a la homeostasis inmunosupresora, y el exceso de confianza a partir del tercer mes post-conversión, con espaciado de los controles, puede ser la explicación a este fenómeno. Por ello recomendamos un control exhaustivo de estos pacientes durante el primer año post-conversión.

Nuestro trabajo no fue concluyente en la mejora de otros efectos adversos de los ACN, debido al escaso número de pacientes convertidos por otras causas. Tampoco ningún paciente tuvo que abandonar la conversión por efectos adversos inherentes al MMF, lo que demuestra la seguridad de este fármaco en la fase de mantenimiento de pacientes estables. Aunque no se demostró una correlación entre los niveles en sangre y la aparición de rechazo, es recomendable la monitorización de los mismos, ya que sí podría correlacionarse con la toxicidad propia del fármaco.

En conclusión podemos decir que, en pacientes trasplantados hepáticos estables con insuficiencia renal crónica, recomendamos cambiar o convertir la pauta inmunosupresora de forma precoz. La conversión a pautas dobles basadas en MMF y dosis bajas de ACN sería el primer paso a realizar. Si a pesar de ello el efecto adverso persiste, la supresión total del ACN de forma progresiva y la utilización de MMF en monoterapia sería el segundo paso a realizar. La supresión total de los ACN obliga por otra parte, a una monitorización muy estrecha de los pacientes, ya que, el riesgo de rechazos tardíos es muy alto, si consideramos que estamos ante pacientes trasplantados hepáticos estables.

Itxarone Bilbao Aguirre

Unitat de Trasplantament Hepàtic Hospital de la Vall d'Hebron.

ibilbao@vhebron.net

Referencias

"Immunosuppression based on mycophenolate mofetil in stable liver transplanted patients".
Itxarone Bilbao, Luis Castells, Luis Rojas, Jorge Cancino, Cristina Dopazo, Ernest Castro, Leonor Pou, Ricardo Andino, Carlos Margarit. INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY
2006 December 20 ; 6 (13-14) : 1977-83.

[View low-bandwidth version](#)