



# **Inmunosupresión en receptores de órgano sólido para el hospitalista**

**IX Curso de Medicina Interna Hospitalaria 2019**

Juan Pablo Huidobro

Departamento de Nefrología- Pontificia Universidad Católica de Chile

Sección de Nefrología- Hospital Naval Almte. Nef

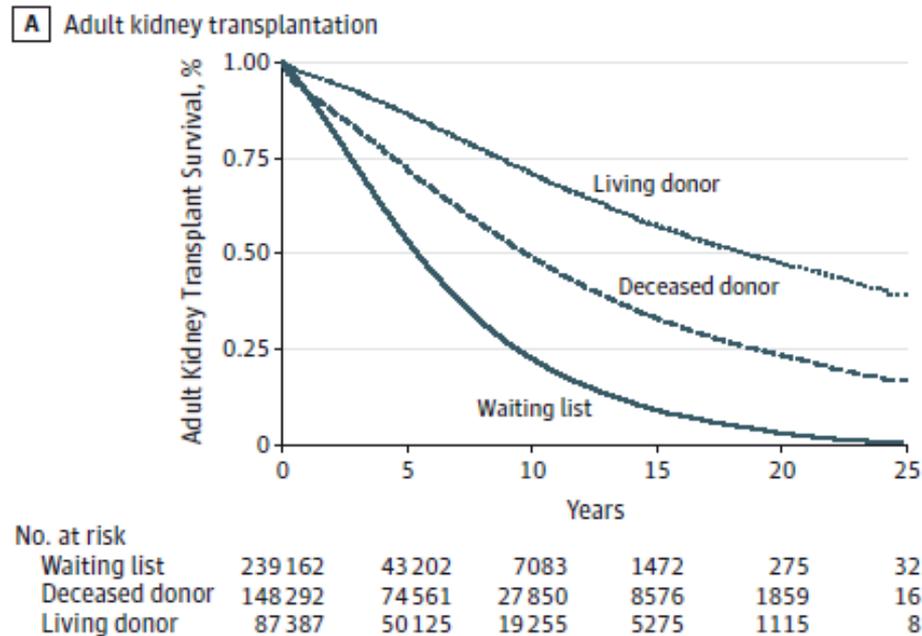
Octubre de 2019

# Temario

- **Introducción**
- **Inmunosupresores para inducción**
- **Inmunosupresores para mantención**
- **Complicaciones generales de la inmunosupresión**
- **Interacciones farmacológicas relevantes**

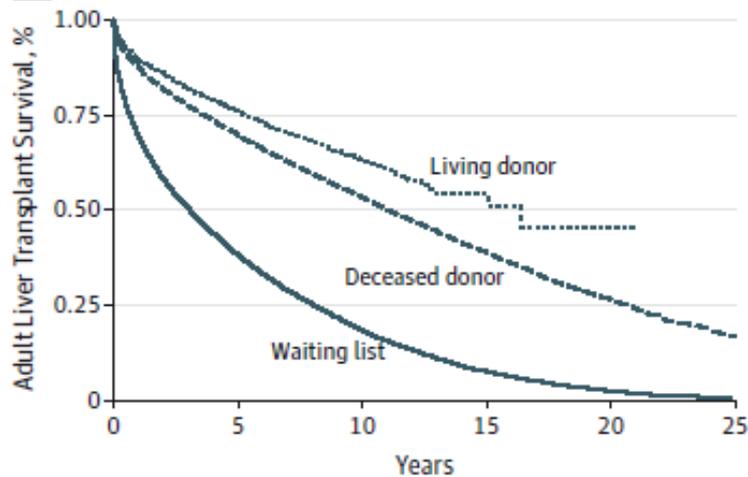
# Introducción

- El trasplante de órganos sólidos es generalmente la mejor alternativa de tratamiento para la disfunción orgánica severa.



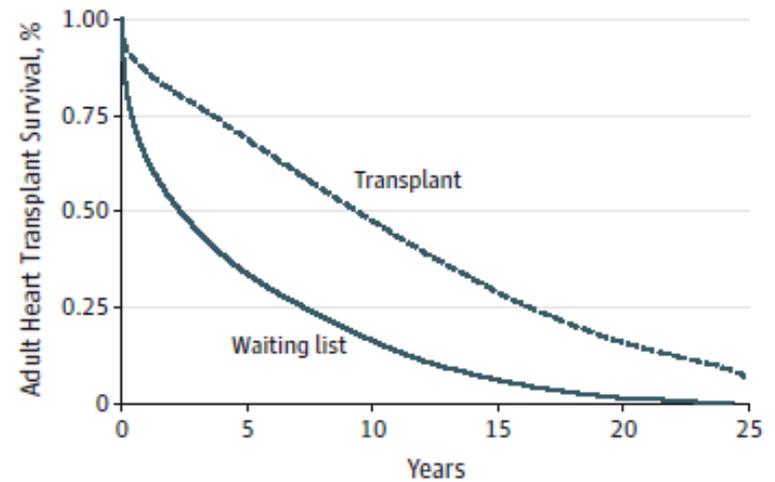
# Introducción

**B** Adult liver transplantation



No. at risk	0	5	10	15	20	25
Waiting list	69193	11764	2705	473	76	16
Deceased donor	72817	35986	15434	5339	1096	13
Living donor	2616	1426	446	16	3	0

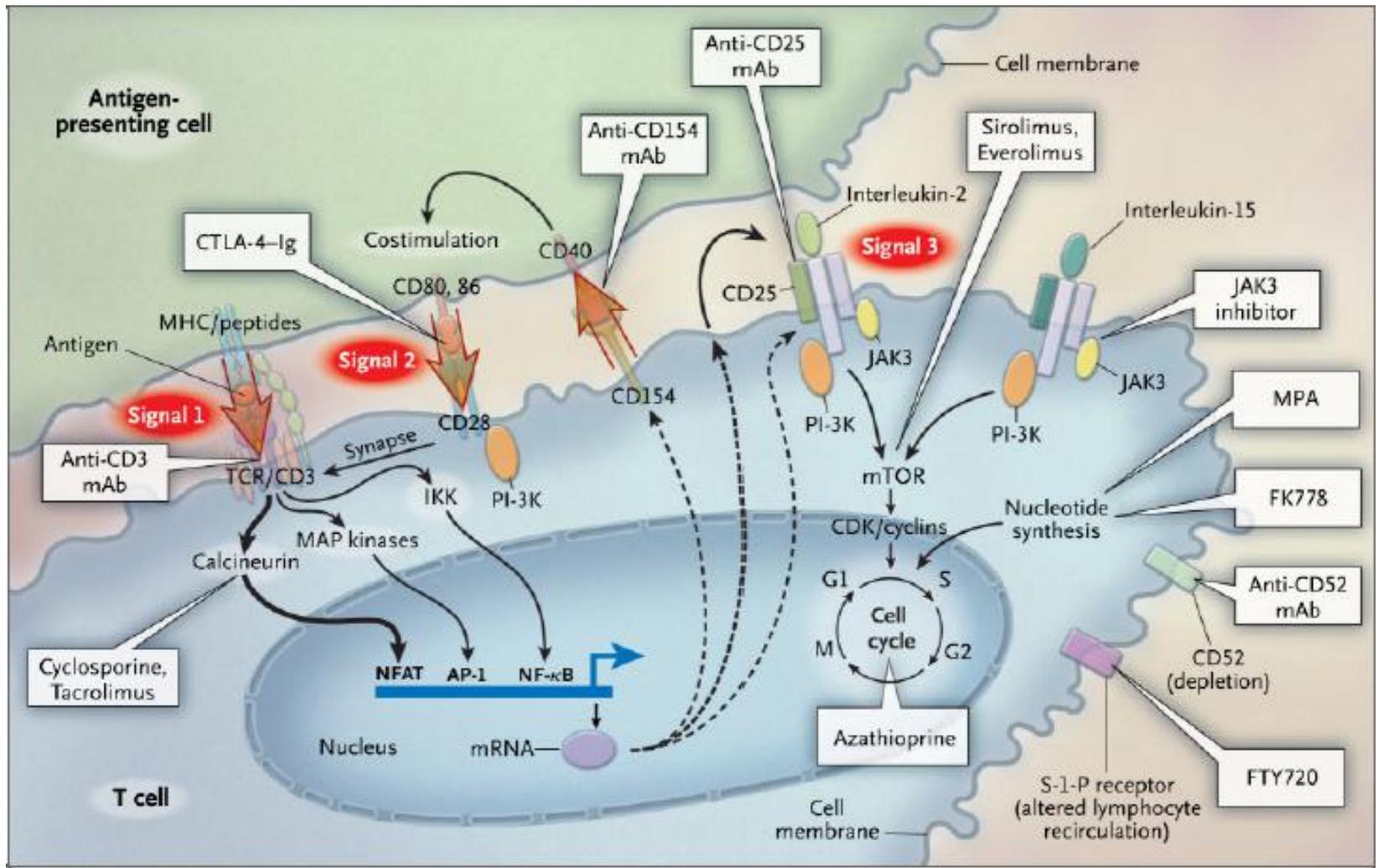
**C** Adult heart transplantation



No. at risk	0	5	10	15	20	25
Waiting list	23945	3332	1070	265	39	1
Transplant	41763	23272	11378	4080	902	12

# Introducción

- El sistema inmune, un mecanismo evolutivo para asegurar la supervivencia de especies cada vez más complejas, es la principal barrera biológica para asegurar el éxito del trasplante.
- Por provenir de otro ser humano se debe utilizar inmunosupresión que permita evitar el rechazo del injerto.
- Gracias a la inmunosupresión las tasas de rechazo agudo han disminuido (en trasplante renal desde 40-50% en los años 80 a <15% en la actualidad).



# Drogas inmunosupresoras

Existen diversas formas de clasificar los inmunosupresores. Una podría ser de acuerdo al timing de uso:

## **Inducción:**

- **Timoglobulina**
- **Anticuerpos anti-IL-2 r**
- **Alemtuzumab**
- **Rituximab/Bortezomib**
- **Eculizumab**

## **Mantenición:**

- **Anti-calcineurínicos**
- **Anti-metabolitos**
- **Inhibidores del mTOR**
- **Corticoides**

# Inducción

Figure KI 63. Induction agent use in adult kidney transplant recipients

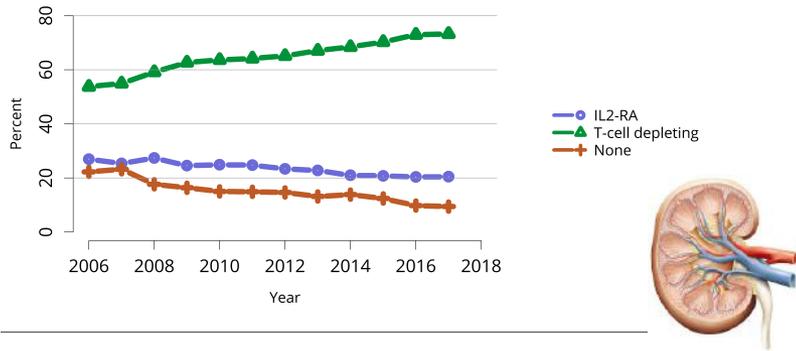


Figure LI 52. Induction agent use in adult liver transplant recipients

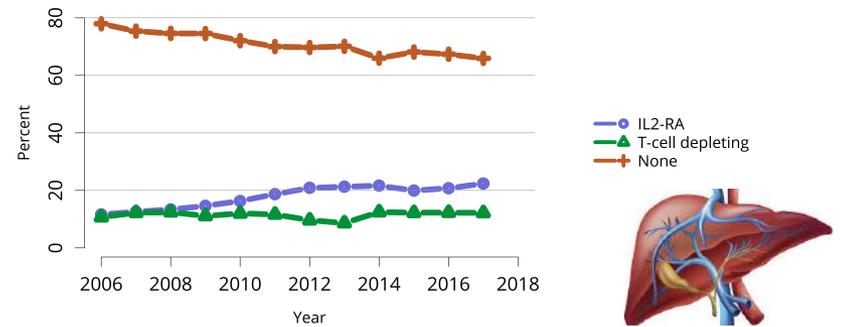


Figure HR 49. Induction agent use in adult heart transplant recipients

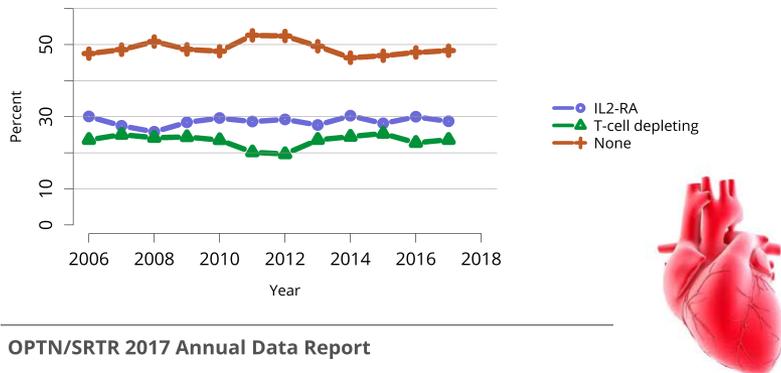
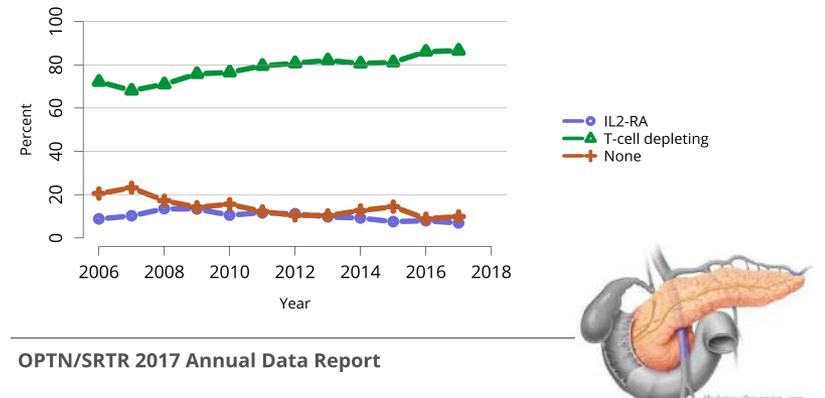


Figure PA 43. Induction agent use in adult pancreas transplant recipients



# Globulina anti-timocitos (Timoglobulina<sup>®</sup>)

- Generada a partir de sensibilización de conejos con timocitos humanos.
- Anticuerpos policlonales contra linfocitos T, pero también B, neutrófilos, plaquetas, moléculas de adhesión y complemento.
- Lisis de células mediada por complemento o apoptosis.
- Probado para disminución de rechazo celular en alto riesgo inmunológico y tratamiento del rechazo celular.
- Efectos adversos: Liberación de citoquinas, PTLD, CMV.

# Globulina anti-timocitos (Timoglobulina®)

**Table 3. Efficacy End Points 12 Months after Transplantation.**

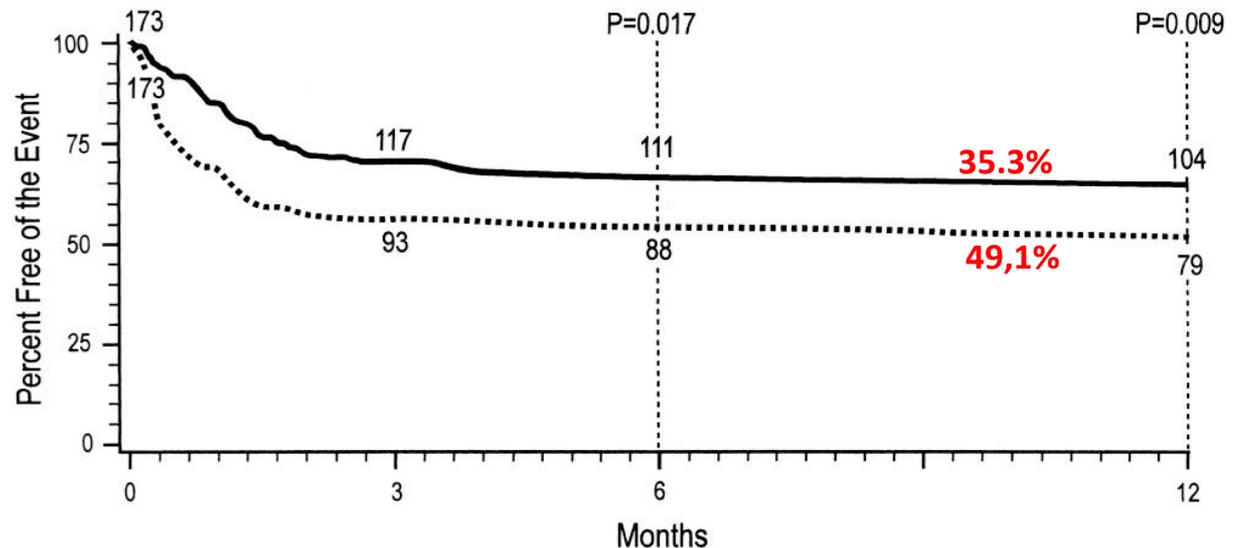
End Point	Antithymocyte Globulin (N= 141)	Basiliximab (N= 137)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>		
Composite of acute rejection, delayed graft function, graft loss, and death	71 (50.4)	77 (56.2)	0.34
Biopsy-proven acute rejection	22 (15.6)	35 (25.5)	0.02
No. of black recipients/total no. of such recipients	8/41 (19.5)	13/39 (33.3)	0.14
No. of nonblack recipients/total no. of such recipients	14/100 (14.0)	22/98 (22.4)	0.07
No. of recipients in United States/total no. of such recipients	13/91 (14.3)	21/92 (22.8)	0.07
No. of recipients in Europe/total no. of such recipients	9/50 (18.0)	14/45 (31.1)	0.12
Antibody-treated acute rejection	2 (1.4)	11 (8.0)	0.005

- Disminución del riesgo de AR a los 12 meses en pacientes con PRA>20% o alto riesgo de DGF.

# Anticuerpos anti-CD25 (receptor IL-2)

- Anticuerpo monoclonal quimérico contra CD25.

346 Pacientes :  
CsA+Esteroides



# Anticuerpos anti-CD25 (receptor IL-2)

- Menor efecto con inmunosupresión basada en TAC-MMF.

**NNT: 70**  
**53 para DV**

**TABLE 2.** Graft and patient survival in patients initially placed on TAC/MMF, by IL2ra induction use

	With IL2ra induction therapy; N (%)	No induction therapy; N (%)	Relative risk of AR (95% CI)	<i>P</i>
No. of patients with AR (%)	1676/14,482 (11.6)	1843/14,204 (13.0)	0.89 (0.84–0.95)	<0.001
	With IL2ra induction therapy (%)	No induction therapy (%)	Hazard ratio (95% CI)	<i>P</i>
1-yr graft survival	95.7	95.8	1.01 (0.90–1.13)	0.93
3-yr graft survival	87.5	87.8	1.03 (0.95–1.11)	0.50
1-yr patient survival	97.4	97.5	1.06 (0.91–1.23)	0.45
3-yr patient survival	92.8	93.2	1.07 (0.97–1.19)	0.16

IL2ra, interleukin 2 receptor antagonist; TAC, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; AR, acute rejection; CI, confidence interval.

# Anticuerpos anti-CD25 (receptor IL-2)

- Su efecto neto es poco categórico en reducir AR en TR de donante fallecido.

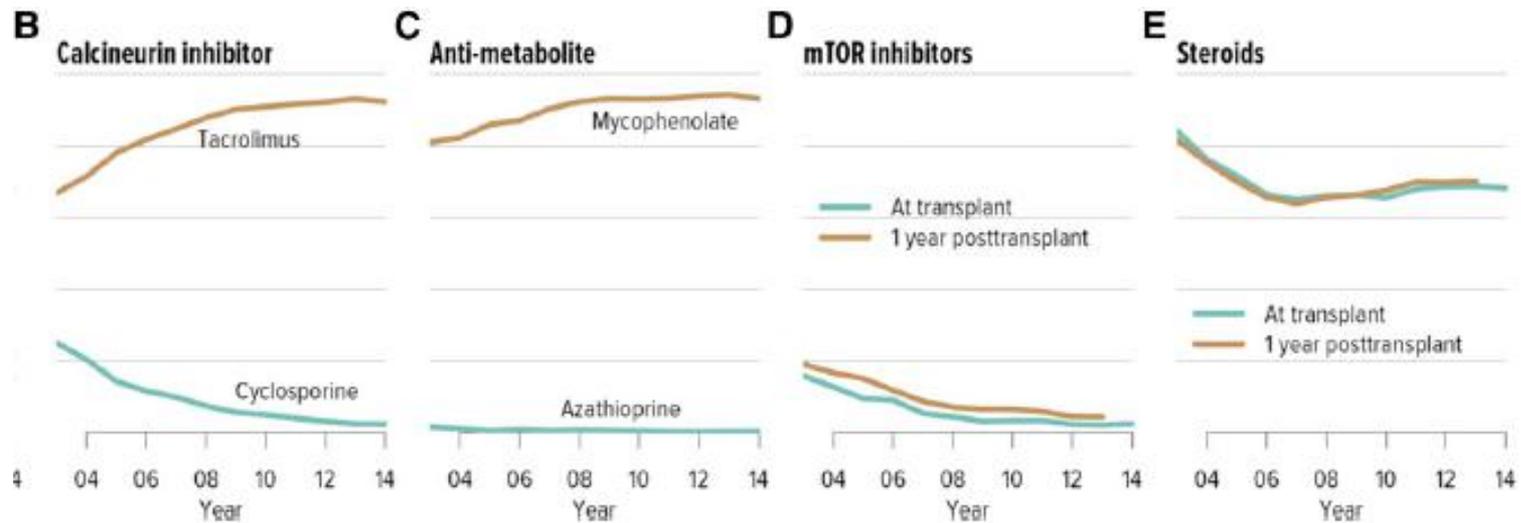
Induction Type	Overall Graft Failure within 5 yr of Transplant, %	HR <sup>a</sup>	95% CI	P Value
<b>Steroid</b>				
Cox regression <sup>a</sup>				
IL2-RA	25.9	1		
r-ATG	25.8	0.98	0.93 to 1.03	0.35
Alemtuzumab	25.7	1.06	0.94 to 1.19	0.33
No induction	28.1	1.01	0.95 to 1.07	0.84
PS-weighted Cox regression <sup>b</sup>				
IL2-RA	25.9	1		
r-ATG	25.8	0.97	0.93 to 1.02	0.29
Alemtuzumab	25.7	0.99	0.89 to 1.10	0.84
No induction	28.1	1.00	0.94 to 1.06	0.98
<b>No steroid</b>				
Cox regression <sup>a</sup>				
IL2-RA	27.4	1		
r-ATG	23.1	0.84	0.73 to 0.96	<0.01
Alemtuzumab	26.2	0.90	0.78 to 1.04	0.15
PS-weighted Cox regression <sup>b</sup>				
IL2-RA	27.4	1		
r-ATG	23.1	0.86	0.75 to 0.99	0.03
Alemtuzumab	26.2	0.93	0.81 to 1.08	0.36

# Mantención



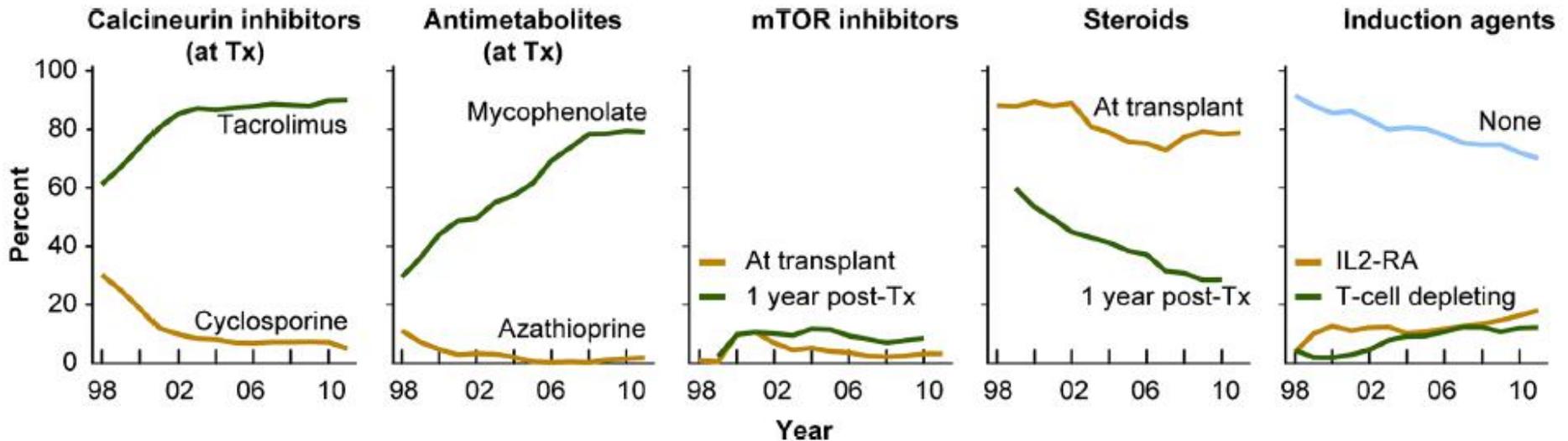
- 2.1: We recommend using a combination of immunosuppressive medications as maintenance therapy including a CNI and an antiproliferative agent, with or without corticosteroids. (1B)
- 2.2: We suggest that tacrolimus be the first-line CNI used. (2A)
  - 2.2.1: We suggest that tacrolimus or CsA be started before or at the time of transplantation, rather than delayed until the onset of graft function. (2D tacrolimus; 2B CsA)
- 2.3: We suggest that mycophenolate be the first-line antiproliferative agent. (2B)
- 2.4: We suggest that, in patients who are at low immunological risk and who receive induction therapy, corticosteroids could be discontinued during the first week after transplantation. (2B)
- 2.5: We recommend that if mTORi are used, they should not be started until graft function is established and surgical wounds are healed. (1B)
- 3.1: We suggest using the lowest planned doses of maintenance immunosuppressive medications by 2–4 months after transplantation, if there has been no acute rejection. (2C)
- 3.2: We suggest that CNIs be continued rather than withdrawn. (2B)
- 3.2: If prednisone is being used beyond the first week after transplantation, we suggest prednisone be continued rather than withdrawn. (2C)

# Esquemas más utilizados: Riñón



- En US 90% con TAC-MPA al año post-trasplante.
- Uso de mTOR ha disminuido a <5% al año post-trasplante.

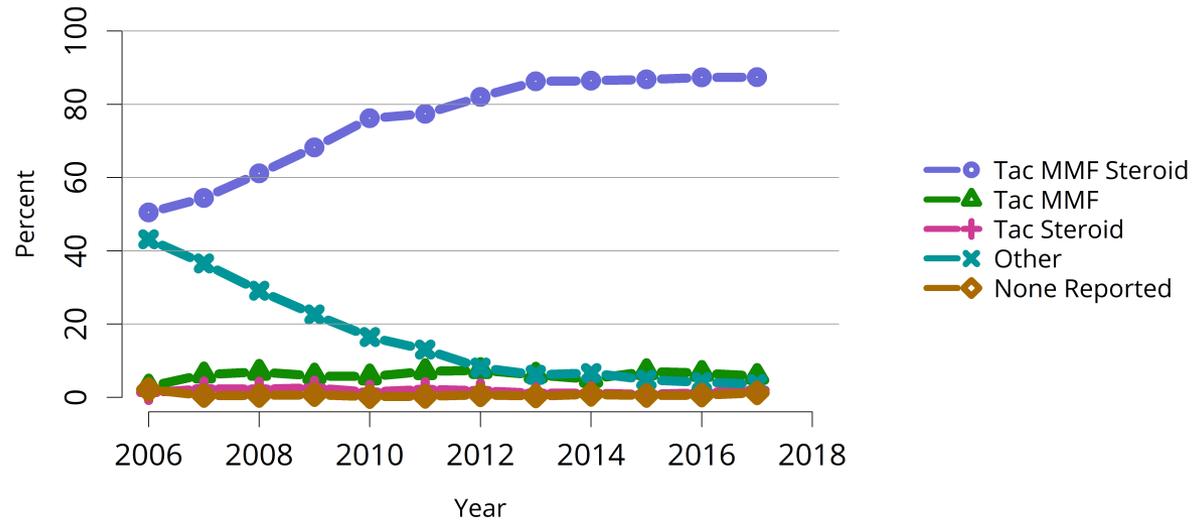
# Esquemas más utilizados: Hígado



- Menor uso de inducción.
- Uso frecuente de tacrolimus como base de la mantención.
- Retiro de corticoides frecuente.

# Esquemas más utilizados: Corazón

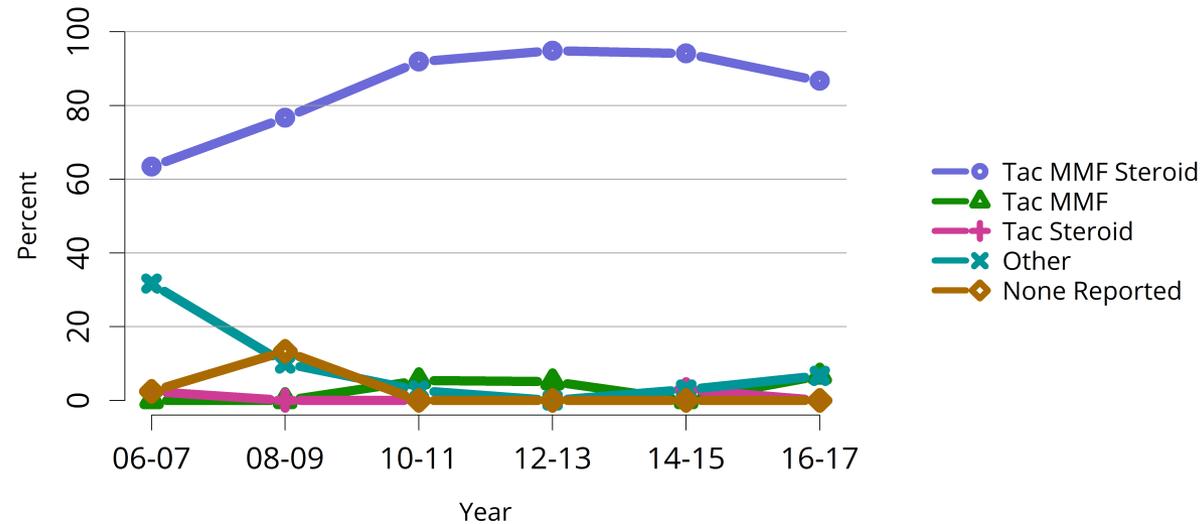
Figure HR 50. Immunosuppression regimen use in adult heart transplant recipients



- En general basado en TAC-MMF y corticoides.

# Esquemas más utilizados: Pulmón

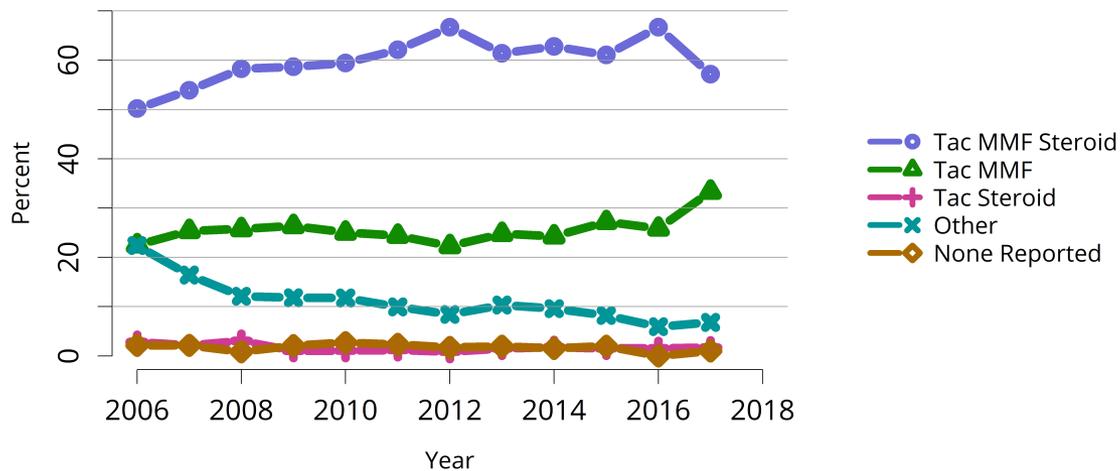
Figure LU 54. Immunosuppression regimen use in transplant recipients aged 12 years or older



- En US 90% con TAC-MPA-corticoides al año post-trasplante.

# Esquemas más utilizados: Páncreas

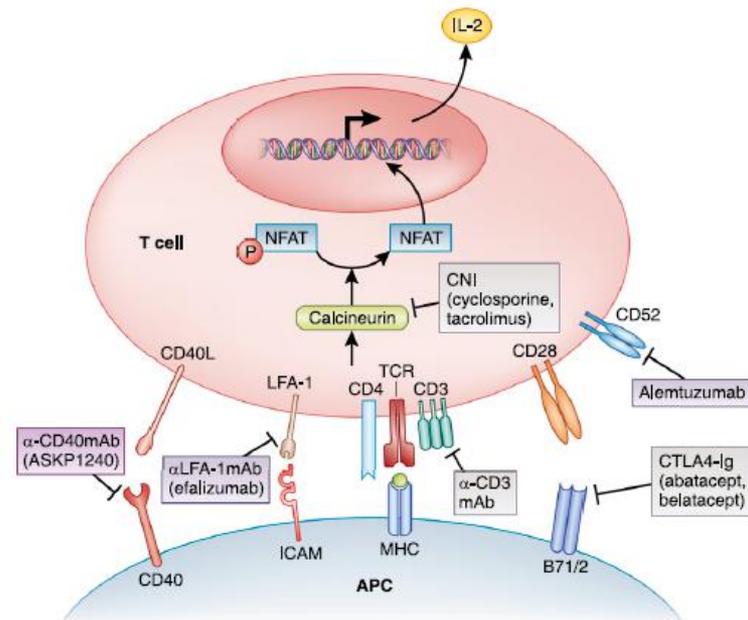
Figure PA 44. Immunosuppression regimen use in adult pancreas transplant recipients



- IS Similar a trasplante renal.

# Anti-calcineurínicos

- Ciclosporina – Tacrolimus – Voclosporina.
- Se unen a inmunofilinas (ciclofilina/FKBP-12), previniendo la desfosforilización del NFAT, impidiendo así la transcripción y posterior traducción de IL-2.
- Estudios que han intentado suspender su uso crónico han fracasado.



# Anti-calcineurínicos

## Ciclosporina:

- Revolucionó el trasplante renal en los años 80, disminuyendo significativamente la tasa de rechazo agudo.
- Dosis por niveles: típicamente 3-5 mg/Kg/día dividido en 2 dosis.
- Efectos adversos: hipertensión, dislipidemia, hiperglicemia, hiperuricemia, nefrotoxicidad, **hiperplasia gingival, hirsutismo.**

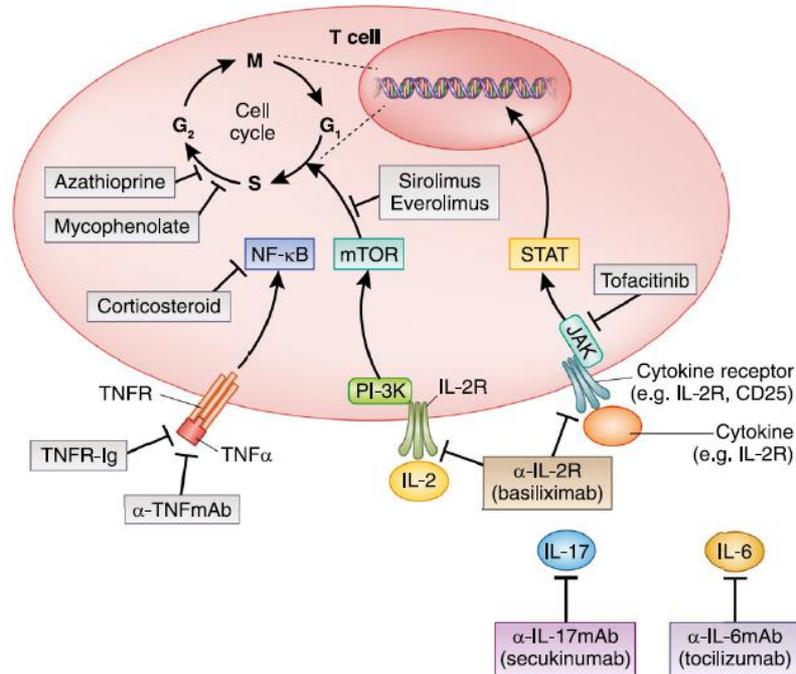
# Anti-calcineurínicos

## Tacrolimus:

- **Standard of care en mantención.** Más potente que ciclosporina en reducir tasa de rechazo agudo.
- Dosis por niveles: típicamente 0.15-0.25 mg/Kg/día dividido en 2 dosis.
- Efectos adversos: menos hipertensión y dislipidemia que CsA, pero más hiperglicemia. Nefrotoxicidad. **Temblor, neurotoxicidad y alopecia.**

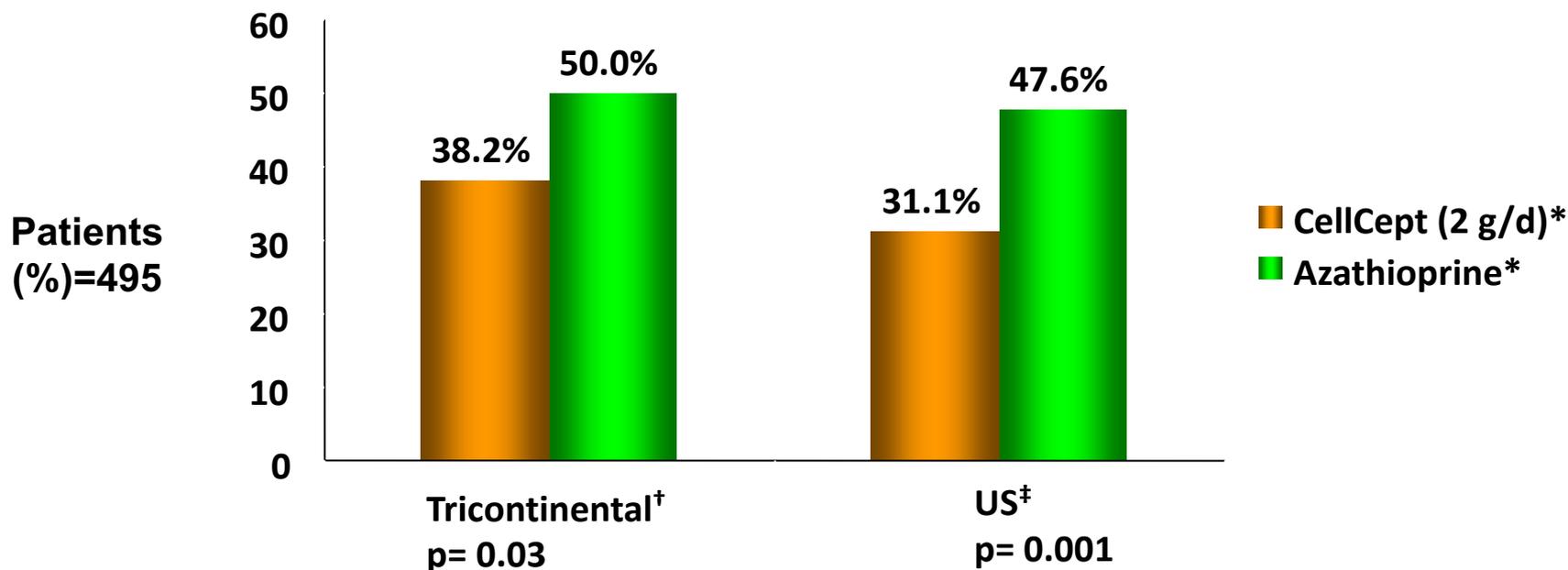
# Anti-proliferativos

- **Anti-metabolitos:** Azatioprina – Micofenolato.
- **Inhibidores de mTOR:** Sirolimus – Everolimus.



# Anti-metabolitos

**Ácido micofenólico:** Principio activo de micofenolato sódico y mofetil. Inhibe síntesis de purinas.



- Fracaso de tratamiento o rechazo a 6 meses fueron significativamente más frecuentes en grupo de azatioprina comparado con micofenolato.

# Anti-proliferativos

## Ácido micofenólico:

- Dosis habituales entre 1.5-2 gramos al día de micofenolato mofetil (varía según raza y exposición a tacrolimus vs ciclosporina).
- Equivalente a 1080-1440 mg de micofenolato sódico.
- Efectos adversos más frecuentes: síntomas gastrointestinales, leucopenia, trombocitopenia y anemia.

# Anti-proliferativos



## Inhibidores de mTOR:

- Inicialmente obtenido del hongo *Streptomyces higroscopicus*, de Isla de Pascua.
- Potentes inhibidores de la proliferación celular, de G1 a S, aguas abajo de activación del receptor de IL-2.
- Ubicuo en economía celular, lo que determina efectos adversos.

# Anti-proliferativos

## Inhibidores de mTOR:

CNI withdrawal + mTORi versus standard dose CNI for kidney transplant recipients					
Patient or population: kidney transplant recipients Intervention: CNI withdrawal + mTORi Comparison: standard dose CNI					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Risk with standard dose CNI	Risk with CNI withdrawal + mTOR			
Death Follow-up: range 6 months to 5 years	Study population		RR 0.99 (0.69 to 1.40)	5427 (23)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>1234</sup>
	26 per 1,000	26 per 1,000 (18 to 36)			
Acute rejection Follow-up: range 6 months to 5 years	Study population		RR 1.43 (1.15 to 1.78)	5903 (30)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>1345</sup>
	134 per 1,000	191 per 1,000 (154 to 238)			

- Múltiples trials: CONVERT, ZEUS, CENTRAL, ORION, Spare-the-Nephron.
- Mayor riesgo de rechazo celular agudo con conversión. Menor riesgo de infección por CMV.

# Anti-proliferativos

## Inhibidores de mTOR:

Table 4. Adverse events (safety population)

Adverse Event	Everolimus (n=1014)	MPA (n=1012)	RR (Everolimus versus MPA) (95% CI)
Any adverse event, n (%)	993 (97.9)	984 (97.2)	1.01 (0.99 to 1.02)
Any serious adverse event, n (%)	557 (54.9)	568 (56.1)	0.98 (0.91 to 1.06)
Any adverse event leading to study drug discontinuation, n (%)	233 (23.0)	120 (11.9)	1.94 (1.58 to 2.37)
Adverse events occurring more frequently in the everolimus group, n (%) <sup>a</sup>			
Hyperlipidemia	340 (33.5)	188 (18.6)	1.86 (1.59 to 2.17)
Interstitial lung disease	11 (1.1)	3 (0.3)	3.66 (1.02 to 13.08)
Peripheral edema	373 (36.8)	262 (25.9)	1.42 (1.25 to 1.62)
Stomatitis and mouth ulceration	78 (7.7)	21 (2.1)	3.71 (2.31 to 5.95)
Thrombocytopenia	82 (8.1)	40 (4.0)	2.05 (1.42 to 2.96)
Thrombotic and thromboembolic events	119 (11.7)	84 (8.3)	1.41 (1.08 to 1.84)
Wound healing events/complications	201 (19.8)	164 (16.2)	1.22 (1.01 to 1.47)
Hypokalemia	144 (14.2)	82 (8.1)	1.75 (1.36 to 2.27)
Proteinuria	128 (12.6)	57 (5.6)	2.24 (1.66 to 30.2)
Adverse events occurring more frequently in the MPA group, n (%) <sup>a</sup>			
Diarrhea	219 (21.6)	316 (31.2)	0.69 (0.60 to 0.80)
Nausea	177 (17.5)	214 (21.1)	0.83 (0.69 to 0.99)
Vomiting	110 (10.8)	141 (13.9)	0.78 (0.62 to 0.98)
Tremor	98 (9.7)	137 (13.5)	0.71 (0.56 to 0.91)
Leukopenia	94 (9.3)	192 (19.0)	0.49 (0.39 to 0.62)
Insomnia	91 (9.0)	130 (12.8)	0.70 (0.54 to 0.90)
Infections, n (%)			
Any infection	527 (52.0)	605 (59.8)	0.87 (0.80 to 0.94)
Any serious infection	272 (26.8)	305 (30.1)	0.89 (0.78 to 1.02)
Any viral infection	174 (17.2)	296 (29.2)	0.59 (0.50 to 0.69)
CMV infection	36 (3.6)	135 (13.3)	0.27 (0.19 to 0.38)
BK virus infection	44 (4.3)	81 (8.0)	0.54 (0.38 to 0.77)
Any bacterial infection	353 (34.8)	381 (37.6)	0.92 (0.82 to 1.04)
Any fungal infection	69 (6.8)	46 (4.5)	1.50 (1.04 to 2.15)

<sup>a</sup>Events captured by standard adverse event reporting, or prespecified events of interest, which occurred in  $\geq 10\%$  of patients in either group and for which the 95% CI of the RR did not include 1.0 (excluding prespecified events of interest).

# Anti-proliferativos

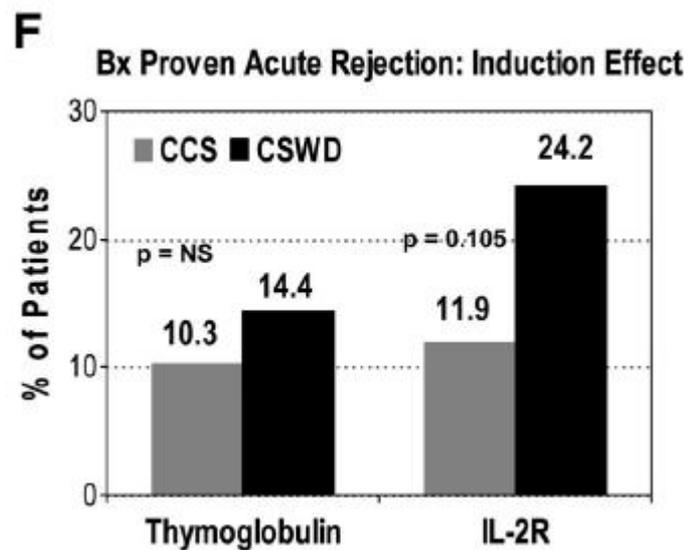
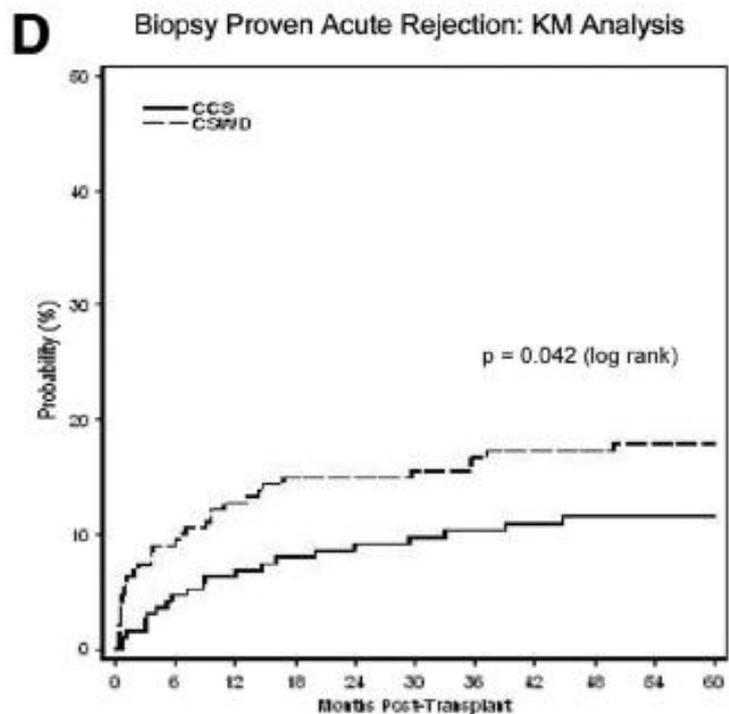
## Inhibidores de mTOR:

- Considerar suspensión previo a cirugía electiva y reinicio posterior a la cicatrización de la herida.

# Corticoides

- Se unen al receptor intracelular de glucocorticoides, modulando una infinidad de funciones celulares.
- A nivel de inmunosupresión su rol deriva del bloqueo de producción de citoquinas inflamatorias al inhibir factores de transcripción.
- Esto lleva a depleción de linfocitos T, apoptosis de eosinófilos y disfunción macrofágica. Escaso efecto en linfocitos B y función de neutrófilos.

# Corticoides



- Sin diferencias en supervivencia del paciente o injerto ni en función renal a 5 años.

# Corticoides

- Sin diferencias en efectos adversos (infecciones, hipertensión arterial, dislipidemia, Framingham score, cataratas o aumento de peso), salvo **necrosis avascular y/o fracturas**.

# Corticoides

Steroid withdrawal versus steroid maintenance for kidney transplant recipients					
Patient or population: kidney transplant recipients					
Intervention: steroid withdrawal					
Comparison: steroid maintenance					
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Steroid maintenance	Steroid withdrawal			
<b>Mortality</b> Follow-up: 1 year	22 per 1000	15 per 1000 (8 to 29)	RR 0.68 (0.36 to 1.3)	1913 (10)	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>1,2</sup>
<b>Graft loss (excluding death)</b> Follow-up: 1 year	32 per 1000	38 per 1000 (23 to 62)	RR 1.17 (0.72 to 1.92)	1817 (8)	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>2,3</sup>
<b>Acute rejection</b> Follow-up: 1 year	152 per 1000	268 per 1000 (182 to 396)	RR 1.77 (1.2 to 2.61)	1913 (10)	⊕⊕⊕○ <b>moderate</b> <sup>1</sup>
<b>NODAT</b> Follow-up: 5 years	57 per 1000	44 per 1000 (28 to 69)	RR 0.77 (0.49 to 1.21)	1439 (6)	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>2,4</sup>
<b>CMV Infection</b> Follow-up: 5 years	100 per 1000	104 per 1000 (80 to 137)	RR 1.04 (0.8 to 1.36)	1758 (5)	⊕⊕○○ <b>low</b> <sup>2,5</sup>

# Complicaciones de la inmunosupresión

- **Diabetes post-trasplante (NODAT)**
- **Hipertensión arterial**
- **Insuficiencia renal crónica**
- **Cáncer**
- **Infecciones**

# Complicaciones de la inmunosupresión

## Diabetes post-trasplante (NODAT)

- Mayor incidencia en primeros 3 meses post-trasplante.
- Uso de tacrolimus y corticoides relacionados a su ocurrencia.
- Asociado a infección por VHC.
- Asociada a peores resultados a largo plazo (pérdida del injerto y mortalidad general).

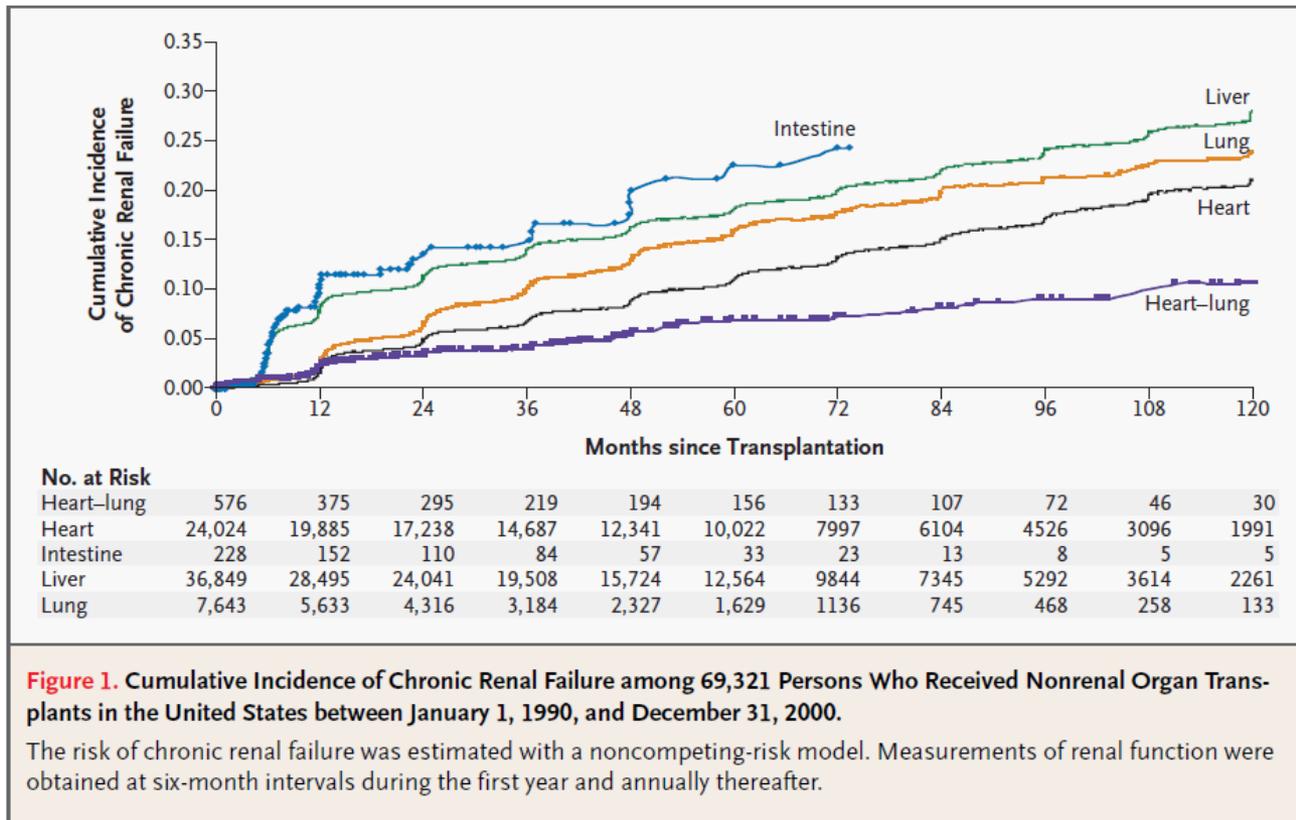
# Complicaciones de la inmunosupresión

## Hipertensión arterial

- Mayor riesgo de pérdida de injerto.
- Asociado a uso de calcineurínicos y corticoides.
- Tratamiento ideal: CCB – diuréticos.

# Complicaciones de la inmunosupresión

## Insuficiencia renal crónica



# Complicaciones de la inmunosupresión

## Cáncer

**Table 4.** Risk of Selected Cancers In Subgroups of Transplant Recipients

	Cancer Site			
	Non-Hodgkin Lymphoma	Lung Cancer	Liver Cancer	Kidney Cancer
	Standardized Incidence Ratio (95% CI)			
Sex				
Male	7.11 (6.68-7.57)	1.82 (1.71-1.95)	10.78 (10.02-11.58)	4.39 (4.03-4.77)
Female	8.54 (7.82-9.32)	2.33 (2.12-2.56)	16.06 (13.86-18.50)	5.50 (4.77-6.30)
Age at transplant, y				
0-34	45.86 (41.54-50.51)	2.62 (1.26-4.83)	27.55 (18.16-40.09)	16.63 (12.60-21.55)
35-49	8.87 (8.02-9.79)	2.74 (2.41-3.11)	12.09 (10.53-13.81)	8.39 (7.45-9.41)
≥50	4.78 (4.43-5.15)	1.85 (1.74-1.96)	11.15 (10.33-12.02)	3.28 (2.97-3.62)
Transplanted organ				
Kidney	6.05 (5.59-6.54)	1.46 (1.34-1.59)	1.08 (0.80-1.43)	6.66 (6.12-7.23)
Liver	7.77 (6.99-8.61)	1.95 (1.74-2.19)	43.83 (40.90-46.91)	1.80 (1.40-2.29)
Heart	7.79 (6.89-8.79)	2.67 (2.40-2.95)	1.02 (0.54-1.74)	2.90 (2.32-3.59)
Lung	18.73 (15.59-22.32)	6.13 (5.18-7.21)	2.04 (0.56-5.22)	1.49 (0.64-2.94)

# Complicaciones de la inmunosupresión

- Infecciones
  - Diarrea
  - Infecciones urinarias (ITU)
  - Citomegalovirus
  - Virus BK

# Complicaciones de la inmunosupresión

## Diarrea

- De las infecciones más comunes post-trasplante.
- La mayor parte está asociada a medicamentos.
- El norovirus es un agente frecuente y puede producir diarrea aguda y crónica.
- Otras causas: *C. difficile*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, CMV.
- **No apresurarse en bajar MMF si el paciente está estable.**

# Complicaciones de la inmunosupresión

## ITU

- Considerar aún en ausencia de sintomatología urinaria baja.
- No existe evidencia concluyente acerca de la utilidad de tratar las bacteriurias asintomáticas más allá de los 2 meses post-trasplante.
- Manejo inicial según epidemiología local y gravedad del paciente.

# Interacciones relevantes

Droga	Niveles	Aumentan [ ]	Disminuyen [ ]
<b>Anti-calcineurínicos</b>		Anti-fúngicos (azoles), macrólidos, inhibidores proteasa, BBC, jugo de pomelo	Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, nevirapina, hierba de San Juan
Tacrolimus	3-12 ng/mL		
Ciclosporina	100-150 ng/mL		
<b>Anti-proliferativos</b>		Anti-fúngicos (azoles), macrólidos, inhibidores proteasa, BBC, jugo de pomelo	Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, nevirapina, hierba de San Juan
Sirolimus	3-10 ng/mL		
Everolimus	3-10 ng/mL		
Micofenolato			Colestiramina, antiácidos
Azatioprina		Alopurinol	
<b>Corticoides</b>			
Prednisona			

# Conclusiones

- El uso de inmunosupresión ha permitido el éxito del trasplante de órganos sólidos.
- La inmunosupresión de mantención standard se basa en combinación de fármacos con diferentes efectos sobre la inmunidad celular y efectos adversos.
- El hospitalista debe conocer los fármacos utilizados en inmunosupresión, sus efectos adversos, necesidad de monitorización e interacciones farmacológicas.



# **Inmunosupresión en receptores de órgano sólido para el hospitalista**

**IX Curso de Medicina Interna Hospitalaria 2019**

Juan Pablo Huidobro

Departamento de Nefrología- Pontificia Universidad Católica de Chile

Sección de Nefrología- Hospital Naval Almte. Nef

Octubre de 2019