

# Trasplante cardíaco sin inhibidores de la calcineurina

Daniel Chafes\*, Ramón Scola\*\*, Silvia Pérez\*\*\*, Sergio Cáceres\*\*\*, Omar Nocetti\*\*\*, Juan C. Hiriart<sup>#</sup>

## Introducción

Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) avanzada presentan frecuentemente alterada su función renal ya que, independientemente de patologías previas, la sumatoria de factores hemodinámicos a la amplia utilización de diuréticos e inhibidores de la angiotensina contribuyen a la elevación de los niveles de urea y creatinina<sup>1</sup>.

La insuficiencia renal (IR) se asocia frecuentemente como complicación luego del trasplante cardíaco (TxC) en estos pacientes y afecta, como es de suponer, la supervivencia<sup>2,3</sup>, por lo que uno de los desafíos fundamentales es preservar dicha función.

Sus causas son multifactoriales y para amortiguar su efecto hay dos premisas fundamentales que se imponen ya desde el intraoperatorio: mantener una hemodinamia estable y establecer estrategias de inmunosupresión con la menor nefrotoxicidad posible.

Presentamos el caso de un paciente cursando el postoperatorio de TxC con IR, en el que se manejó una pauta inmunosupresora sin inhibidores de la calcineurina (CNI) durante 16 días, lo cual permitió evitar procedimientos dialíticos, sin presentar episodios de rechazo y con buena evolución clínica.

## Caso Clínico

Paciente masculino de 46 años, con IC avanzada de 3 años de evolución, portador de cardiopatía isquémica previamente revascularizado, sin viabilidad miocárdica ni nuevos territorios de isquemia, con severa disminución de su función sistólica y en clase funcional (CF) IV (NYHA) bajo medicación plena.

Programa de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante

\* Médico cardiólogo. Jefe del programa

\*\* Médico cirujano. Jefe del programa

\*\*\* Médicos adjuntos

<sup>#</sup> Director de Cardiología

Centro Cardiológico Americano (CCA). Sanatorio Americano. FEMI Montevideo, Rep. del Uruguay.

**Correspondencia:** Dr. Daniel Chafes

Juan María Pérez 2831 / 901.

Montevideo. Uruguay

chafes@montevideo.com.uy

Trabajo recibido: 14/11/2006

Trabajo aprobado: 11/12/2006

Insuf Cardiac 2007; (Vol 2) 1:43-45

En los controles pretrasplante se detectó alteración leve de la función renal.

Luego de 18 meses en lista de espera, se realizó un TxC ortotópico con donante isogrupo y óptimo desde el punto de vista antropométrico y de sus condiciones hemodinámicas.

El tiempo de isquemia fue de 160 minutos y el procedimiento quirúrgico no presentó incidentes de relevancia.

Tanto a la salida de circulación extracorpórea como en todo el postoperatorio, el paciente se mantuvo estable, en ritmo sinusal, con buena perfusión periférica, tensión arterial y presiones de llenado normales, requiriendo apoyo decreciente con isoproterenol y bajas dosis de milrinona en las primeras 48 hs.

El paciente fue extubado a las 8 hs del post operatorio, presentando buen intercambio gaseoso y buena evolución hemodinámica posterior.

No se observaron complicaciones a destacar durante las primeras 48 hs bajo el siguiente plan inmunosupresor: inducción con anticuerpos monoclonales anti CD-25 (día 0 y 4); metilprednisolona durante las primeras 48 hs, seguidos por prednisona (pred), everolimus (eve) y ciclosporina (CsA). La diuresis promedio fue de 1,5 cc/kg/hs, pero el paciente fue instalando un progresivo deterioro de la función renal a partir del comienzo de la medicación con CsA, manteniendo un ritmo diurético mediante la utilización de bajas dosis de furosemida (Figura 1).

La IR fue claramente vinculable al inicio y dosis de la CsA, llegando a rangos cercanos a la necesidad de diálisis, a pesar de los niveles bajos de concentración plasmática registrados (C<sub>0</sub>: 122 y 100 ng/ml al suspender su administración).

No hubo en toda la evolución episodios de hipotensión arterial ni otros fármacos que coadyuvaran al daño renal observado.

Esta situación obligó a replantear el plan de inmunosupresores suspendiendo los CNI, manteniendo dosis elevadas de corticoides, aumentando las dosis de inhibidores mTor y agregando transitoriamente micofenolato (MMF) ya desde los primeros días del TxC (Figura 2).

La CsA se redujo a partir del día 5, tratando primero de ajustar sus dosis, y luego suspendiéndola definitivamente por 16 días sucesivos hasta lograr recuperar la función renal con buen margen de seguridad.

No se requirió procedimiento dialítico, y se otorgó el alta hospitalaria a los 12 días.

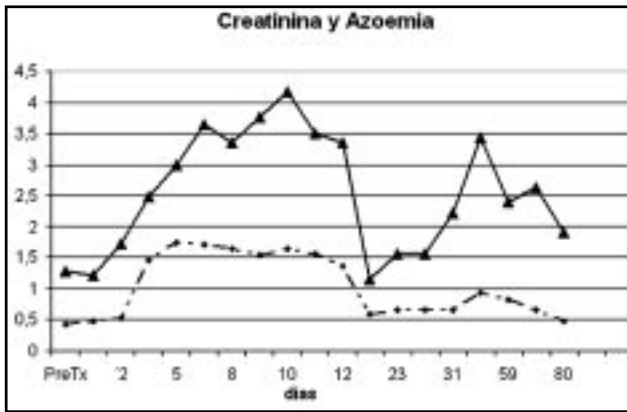


Figura 1

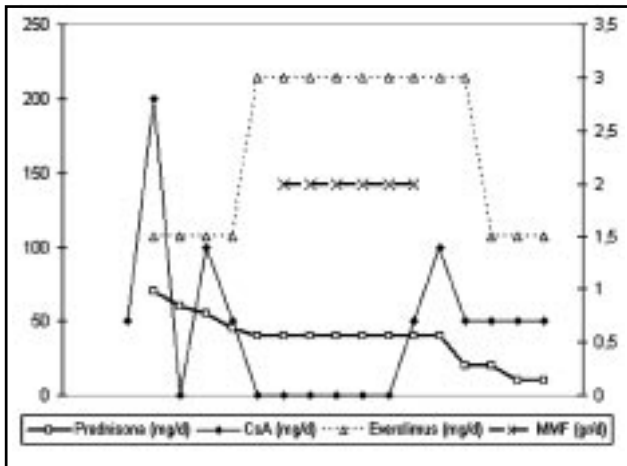


Figura 2

La reintroducción de la CsA se hizo a partir del día 26 del post operatorio, presentando hipertensión arterial (HTA) con cifras de hasta 190/120 mm Hg, que motivó el inicio de tratamiento con diltiazem.

Los niveles de CsA plasmáticos fueron difíciles de estabilizar, tolerando finalmente sólo niveles muy bajos en sangre luego de varios ajustes de dosis entre CNi y los bloqueantes cálcicos.

El ecocardiograma se mantuvo con diámetros y espesores dentro de los valores normales, así como su fracción de eyección, tiempo de relajación isovolumétrico y llenado diastólico durante la internación y en los controles sucesivos.

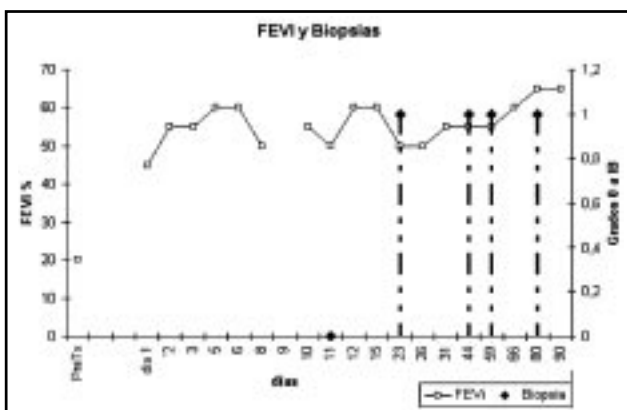


Figura 3

No se evidenció rechazo tratable en las biopsias endomiocárdicas (BEM) de seguimiento (BEM Gr 0 a IB) (Figura 3).

Hasta la fecha el paciente lleva 3 meses de trasplantado en forma estable, muy bien subjetivamente y en CF I (NYHA) (Tabla 1).

## Discusión

Luego de años de puesta a punto de las técnicas quirúrgicas que hicieron posible el inicio del TxC, la década de los '80 marcó, con la introducción de la CsA, la era moderna de la trasplantología y su posterior desarrollo.

El manejo en la prevención y tratamiento del rechazo y posteriormente el de la incidencia de infecciones hicieron creíble y viable esta terapéutica en la asistencia de pacientes portadores de IC terminal.

La permanente investigación en inmunomodulación y la aplicación de nuevas estrategias de combinación de drogas han logrado mejorar las curvas de supervivencia a 1 y 5 años, aunque la falla primaria del injerto sigue siendo una pesada materia pendiente responsable de casi el 50% de la mortalidad precoz así como la enfermedad vascular del injerto de la mortalidad tardía<sup>4-6</sup>.

En los '90, la introducción del MMF en reemplazo de la azatioprina y la aplicación de un nuevo inhibidor de la CNi, tacrolimus (FK) como opción a la CsA, junto al uso de esteroides en bajas dosis o con su supresión precoz, dieron lugar a numerosos ensayos exitosos y a su posterior uso clínico.

En los últimos tiempos, la combinación de inhibidores del factor de crecimiento celular o mTor (sirolimus y posteriormente everolimus) asociados a inhibidores de la CNi (CsA y FK) prometen disminuir aún más la morbimortalidad en el paciente trasplantado<sup>7</sup>.

Sin embargo, para la primera etapa del trasplante, sigue siendo esencial inhibir la formación de interleuquina 2, por lo que todos los planes de inmunomodulación incluyen CNi como factor clave para disminuir la carga de linfocitos activados.

Así, en la práctica diaria y, a pesar de las distintas estrategias que puedan implementarse, todos los grupos de TxC utilizan siempre CsA o FK (grupo CNi) en sus protocolos al menos durante los primeros meses del post trasplante, ya que, aunque son bien conocidos sus efectos colaterales, el balance riesgo beneficio es, en general, muy favorable.

La nefrotoxicidad de los CNi está ampliamente estudiada así como su relación con la dosis y niveles en plasma<sup>8</sup>. Estos producen vasoconstricción renal en la arteriola aferente provocando disminución del filtrado glomerular, mecanismo por el cual la HTA también se asocia muy frecuentemente con su utilización.

En las grandes series de pacientes trasplantados, se registra una incidencia de IR en el primer y quinto año del 25,7 % y 32,4%, siendo necesario sostener en diálisis al 4,6% y 7,7% de ellos, respectivamente. Se reporta inclusive que un 1,2% de estos fueron al trasplante renal en la evolución con una supervivencia media de sólo 4,9 años<sup>4</sup>.

Tabla 1. Seguimiento del paciente y plan terapéutico.

	Pre	día																	
	Tx	1	2	3	5	6	8	9	10	11	12	15	23	26	31	44	59	66	80
<b>Azoemia</b>	0,42	0,48	0,53	1,45	1,73	1,71	1,64	1,54	1,64	1,56	1,36	0,59	0,65	0,66	0,66	0,93	0,82	0,66	0,47
<b>Creatininemia</b>	1,27	1,21	1,72	2,49	3	3,65	3,36	3,76	4,18	3,5	3,36	1,14	1,55	1,55	2,23	3,43	2,41	2,63	1,9
<b>CICr</b>	85				27					28,9									
<b>GB</b>	7,8	14,5	21,9	22,7	15,2	13,2	9,8	10,2	8,7	8	8,5	9,2	6,1	6	6,3	6,4	9,7	8	6,5
<b>Linfocitos %</b>	40	4,9	6	10	10	10	9,6	11,5	9,5	10,3	10,4	14	7,7	8,3	10	20,7	20	18	25
<b>Hto %</b>	41	26,5	33	29	29	31	27,3	26,9	27,6	26	25,6	28	29	31	30	30,5	29	30	32
<b>Hb</b>	14,3	10,2	11,4	9,9	8,5	9,6	8,3	9,4	9,5	9,1	8,6	9,5	9,7	10,3	9,8	10,3	9,8	10	10,5
<b>BiT</b>	0,6		0,8	1,1		0,8	0,7				0,6	0,7	0,95			0,8	0,7		0,51
<b>TGP</b>	15			20			21				19	20	22			27	29		44
<b>TGO</b>	12			27			24				15	26	27			23	21		41
<b>Na+/pl</b>	131	138	139	129	128	128	122	124	126	128	130	134	133		138	141	137	135	134
<b>K+/pl</b>	4,1	3	3,4	4,9	5,4	4,8	4,4	4,6	4,1	3,9	3,5	2,9	4,1		3,3	3,6	3,4	3,8	4
<b>Basiliximab (mg/d)</b>		20			20														
<b>Metilprednisolona (mg)</b>	500	125 c/8	125 c/8																
<b>Prednisona (mg/d)</b>				70	60	55	45	40	40	40	40	40	40	40	40	20	20	10	10
<b>CsA (mg/d)</b>			50	200	Susp	100	50	Susp	Susp	Susp	Susp	Susp	Susp	50	100	50	50	50	50
<b>CsA (ng/ml)</b>					122		100								331	208	211	34	46
<b>Everolimus (mg/d)</b>				1,5	1,5	1,5	1,5	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1,5	1,5	1,5
<b>EVE (ng/ml)</b>					3,25			3,2			3,6		3,5			14	7,7	7,7	
<b>MMF (gr/d)</b>									2	2	2	2	2	2					
<b>DTZ (mg/d)</b>																si	si	si	si
<b>BEM</b>									0					IA		IB	IA		IA

La IR severa es difícil de manejar una vez instalada y en aquellos que es necesario mantenerlos en diálisis su riesgo relativo de muerte a los 5 años se eleva a casi un 50% (RR 1,49)<sup>4</sup>.

La inducción con anticuerpos mono o policlonales permite en parte diferir unos días el inicio de los CNi, sin embargo su indicación para prevenir la IR por nefrotoxicidad no tiene respaldo sólido que lo avale.

En esta revista, se ha publicado un consenso sobre la utilización de everolimus que incluye en sus recomendaciones su uso secundario potencial cuando hay marcada nefrotoxicidad por CNi, asociado a dosis bajas y con rangos controlables de los mismos<sup>9</sup>.

No hay trabajos que validen un plan sin CNi en los primeros días que siguen al TxC, por lo que es correcto no poder sugerir con firmeza la utilización de everolimus sin asociarlos a CNi en esta etapa inicial.

El caso que presentamos quizás pueda ilustrar uno de los mayores desafíos a los que nos enfrentamos en esta práctica: tomar decisiones saliendo de las pautas y la necesidad de establecer estrategias artesanales cuando la evolución lo impone.

La sustitución de CsA como principal droga inmunosupresora durante más de 2 semanas por everolimus como inhibidor de la mTor y esteroides en altas dosis junto a MMF nos permitió, al menos en este paciente, lograr una buena evolución en el fino equilibrio que hay entre rechazo-infección y función renal durante el manejo inicial del TxC.

## Agradecimiento

Al Dr. Sergio V. Perrone por su asesoramiento y permanente apoyo.

## Referencias bibliográficas

- Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4(2):125-30.
- Al Aly Z, Abbas S, Moore E, Diallo O, Hauptman PJ, Bastani B. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clin Transplant* 2005;19(5):683-9.
- Senchal M, Dorent R, du Montcel ST, et al. End-stage renal failure and cardiac mortality after heart transplantation. *Clin Transplant* 2004;18(1):1-6.
- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report. 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(8):945-55.
- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(8):869-79.
- Almenar Bonet L. [Spanish Registry of Heart Transplantation. 15th Official Report of the Working Group on Heart Failure, Heart Transplantation and Other Therapeutic Alternatives of the Spanish Society of Cardiology (1984-2003)]. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(12):1197-204.
- Lehmkuhl H, Ross H, Eisen H, Valantine H. Everolimus (certican) in heart transplantation: optimizing renal function through minimizing cyclosporine exposure. *Transplant Proc* 2005;37(10):4145-9.
- Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999;353(9158):1083-91.
- Bocchi E, Ahualli L, Amuchastegui M, et al. Recomendaciones para el uso de everolimus en pacientes con trasplante cardíaco. Resultado de las Jornadas latinoamericanas de Consenso. *Insuf Cardíaca* 2006;1(2):66-71.