

# Immunosupresión tras el trasplante hepático: más nefrones, menos hepatocarcinoma

Carlos Benítez G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 7 de abril de 2013  
Aceptado: 21 de mayo de 2013

## Correspondencia a:

Dr. Carlos Benítez Gajardo  
Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago, Chile.  
Tel. (+56 2) 23543820  
E-mail: cbenitez@med.puc.cl

## Immunosuppression after liver transplant: more nephrons, less hepatocellular carcinoma

Following liver transplantation, immunosuppressive drugs are responsible for a significant proportion of the morbidity and mortality. Thus, renal failure and hepatocellular carcinoma recurrence are critically related to the use of immunosuppressive drugs. In this article, the immunosuppressive strategies that allow preservation of the renal function and minimization of the recurrence rate of hepatocellular carcinoma are detailed.

**Key words:** Immunosuppressive drugs, calcineurin inhibitors, sirolimus, rapamicin, renal failure, hepatocellular carcinoma, recurrence.

## Introducción

Tras el trasplante hepático (TH), la inmunosupresión (IS) da cuenta de morbilidad frecuente y grave<sup>1</sup>. En el presente artículo nos referiremos a la relación de la inmunosupresión con dos problemas que comúnmente preocupan a los médicos en el cuidado de pacientes tras el TH: 1) La preservación de la función renal, y 2) Minimizar la recurrencia del hepatocarcinoma (CHC).

## Preservación de la función renal

Tras el trasplante hepático, la insuficiencia renal (IR) es una complicación frecuente y da cuenta de mortalidad asociada. Así, tras cinco años, 18% de los receptores hepáticos presenta filtración glomerular (FG) menor a 30 ml/min<sup>2</sup>. Uno de los principales factores asociados al desarrollo de IR es el tipo de IS empleada, por lo que la elección de una adecuada estrategia de IS no es trivial. Una de estas estrategias es el empleo de antagonistas del receptor de IL-2 (IL-2Ra) en el post TH inmediato para así retrasar el inicio de los inhibidores de la calcineurina (ICN)<sup>3</sup>. Se han empleado dos anticuerpos para este efecto: basiliximab y daclizumab (este último se retiró del mercado por motivos comerciales). Una revisión sistemática reciente ha demostrado que esta estrategia se asocia a una mayor FG tras un año de seguimiento *versus* una estrategia basada en ICN (diferencia de 6,29 ml/min 95% IC 1,66-10,91) y a una menor tasa de disfunción renal respecto al uso de IS convencional (que incluye ICN) (RR 0,46 95% IC 0,27-0,78)<sup>4</sup> y es, por lo tanto, una estrategia recomendable si se considera que la

función renal es un predictor independiente de supervivencia tras el trasplante<sup>5</sup>.

Otra estrategia es el uso de inhibidores mTor como sustitutos de los ICNs. Una revisión sistemática reciente no demostró un beneficio significativo de su uso sobre la función renal<sup>6</sup>, no obstante, cuando analizaron exclusivamente aquellos estudios aleatorizados, el uso de sirolimus se asoció a una mejoría de 10,38 ml/min (95%IC = 3,98-16,77) en la filtración glomerular (FG) tras un año de seguimiento. Posteriormente, otro ensayo aleatorizado (no incluido en la revisión sistemática citada), evaluó nuevamente esta estrategia y no registró ningún efecto de esta estrategia sobre la función renal<sup>7</sup>. También se ha ensayado el uso de everolimus con el fin de retirar o minimizar los ICN y así preservar la función renal. Desde 2009, 4 ensayos aleatorizados han sido publicados<sup>8-11</sup>. En 3 de ellos se registró una mejor función renal en aquellos aleatorizados al grupo everolimus (aunque en el ensayo de Fischer la diferencia sólo fue evidente al ser evaluada por la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) y no por la estimación de la FG, empleando la fórmula de Cockcroft-Gault)<sup>8,10,11</sup>. En un cuarto ensayo no se registró mejoría de la FG<sup>9</sup>. En los 3 ensayos donde se registró mejoría de la función renal, la retirada/minimización de los ICN fue precoz tras el trasplante (a las 4 sem). Por todo lo anterior, el empleo de sirolimus parece ser una estrategia, en el mejor de los casos, de utilidad controvertida. Por otro lado, la conversión precoz a everolimus parece tener una mayor eficacia para preservar la función renal.

Adicionalmente, la minimización/retirada de los ICN tras la introducción de micofenolato mofetil (MMF) es una estrategia ampliamente ensayada. Una

revisión sistemática reciente<sup>12</sup> evaluó el empleo de MMF en dos escenarios: 1) Su uso *de novo* en combinación con dosis bajas de ICN en el post TH inmediato, y 2) La conversión desde un esquema basado en ICN a uno con dosis bajas o retirada completa de estos en el post TH tardío. La estrategia *de novo* fue evaluada en dos ensayos aleatorizados y su análisis conjunto mostró una asociación a un menor riesgo de falla renal grave (RR 0,57, IC 0,41-0,78), aunque la FG fue similar en ambos grupos evaluados a los 12 meses. La conversión a MMF fue evaluada analizando 6 estudios. Si bien esta estrategia se asoció a un incremento significativo en la tasa de rechazo (RR 4,96, IC 1,75-14,07), los riesgos de muerte o pérdida del injerto no se vieron incrementados. Además, la FG se vio incrementada en el grupo intervención en 8,27 ml/min, IC 3,65-12,9, siendo el beneficio mayor en aquellos receptores con disfunción renal grave. Por lo anterior, el empleo de MMF tanto *de novo* como en la conversión desde ICN, parece una estrategia recomendable y, aunque la conversión se asocia a tasas elevadas de rechazo, esto no parece tener un efecto deletéreo sobre la supervivencia del injerto.

### Minimización de la recurrencia de CHC

El CHC es un problema sanitario a nivel mundial, con más de 500.000 nuevos casos al año y una incidencia que se eleva en occidente<sup>13</sup>. Cerca de 30% de los casos son potenciales beneficiarios de resección, terapias ablativas o TH<sup>14</sup>. Para minimizar el riesgo de recurrencia tras el TH, los criterios de Milán<sup>15</sup> son ampliamente empleados para discriminar un grupo de receptores de bajo riesgo. Más allá de su extensión, la recurrencia post TH está determinada en buena parte por la presencia invasión microvascular y la diferenciación tumoral<sup>16</sup>. Los esquemas basados en ICN se han asociado al desarrollo de neoplasias tras el TH<sup>16</sup>. En este sentido, los niveles plasmáticos de ICN tras el TH se han asociado a una mayor tasa de recurrencia de CHC<sup>16</sup>. Así mismo el uso de esquemas basados en sirolimus otorga una menor tasa de recurrencia<sup>16</sup>. Un meta-análisis reciente evaluó el efecto de un esquema inmunosupresor basado en sirolimus *versus* uno basado en ICN sobre la recurrencia de CHC<sup>17</sup>. Este meta-análisis incluyó cinco estudios retrospectivos y prospectivos controlados no aleatorizados, sumando

un total de 474 pacientes. La tasa de recurrencia de CHC fue significativamente inferior en el grupo tratado con sirolimus, OR 0,3, 95% IC = 0,16-0,55,  $p < 0,001$ ). La mortalidad relacionada a la recurrencia fue también inferior en el grupo sirolimus (OR 0,29, 95% IC = 0,12-0,7,  $p = 0,005$ ). La mortalidad global fue también menor en el grupo sirolimus (OR = 0,35, 95% IC = 0,2-0,61,  $p < 0,001$ ). Aunque los resultados son consistentes con la hipótesis de un efecto beneficioso de sirolimus sobre la recurrencia de CHC, es importante considerar que no se incluyeron ensayos aleatorizados en este meta-análisis, por lo que los resultados del estudio SILVER, actualmente en curso, serán fundamentales para definir una conducta a este respecto. Sus resultados se esperan para el primer semestre de 2014.

### Conclusiones

El empleo de IL-2Ra y de MMF cuentan con suficiente evidencia de calidad a favor como para recomendar su empleo para preservar la función renal en receptores hepáticos. En el caso de sirolimus la evidencia es menos clara, aunque el empleo de everolimus en el post trasplante inmediato parece otorgar un beneficio consistente.

Un esquema inmunosupresor basado en sirolimus parece tener un efecto benéfico en términos de reducir la tasa de recurrencia de CHC. No obstante será importante considerar los resultados de un ensayo aleatorizado en curso antes de fijar una conducta al respecto.

### Resumen

Tras el trasplante hepático, la inmunosupresión es responsable de buena parte de la morbi-mortalidad asociada. El deterioro de la función renal y la recurrencia del hepatocarcinoma son ámbitos donde la inmunosupresión tiene un impacto significativo. En el presente artículo se abordan las estrategias inmunosupresoras que permiten preservar la función renal y minimizar la recurrencia del hepatocarcinoma tras el trasplante hepático.

**Palabras clave:** Inmunosupresión, inhibidores de la calcineurina, sirolimus, rapamicina, falla renal, carcinoma hepatocelular, recurrencia.

### Referencias

- 1.- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 101: 420-7.
- 2.- Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-40.
- 3.- Beckebaum S, Cucinnati V, Radtke A, Kabar L. Calcineurin inhibitors in liver transplantation-still champions or threatened by serious competitors?

## Artículos de Revisión

- Liver international Article first published online: 27 FEB 2013, DOI:10.1111/liv.121332.
- 4.- Goralczyk A, Hauke N, Bari N, Tsui T, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology* 2011; 54: 541-54.
  - 5.- Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol* 2001; 54: 1041-54.
  - 6.- Asrani S, Leise M, West C, Murad M, Pedersen R, Erwin P, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2010; 52: 1360-70.
  - 7.- Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E, et al. Sirolimus conversion regimen *versus* continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2012; 12: 694-705.
  - 8.- Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT. *Am J Transplant* 2012; 12: 1855-65.
  - 9.- De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl* 2009; 15 (10): 1262-9.
  - 10.- De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012; 12: 3008-20.
  - 11.- Masetti M, Montalti R, Rompianesi G, Codeluppi M, Gerring R, Romano A, et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function. *Am J Transplant* 2010; 10: 2252-62.
  - 12.- Goralczyk A, Bari N, Abu-Ajaj W, Lorf T, Ramadori G, Friede T, et al. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J transplant* 2012; 12: 2601-7.
  - 13.- Vivarelli M, Risaliti A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: strategies to avoid tumor recurrence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4741-6.
  - 14.- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
  - 15.- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzeti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
  - 16.- Welker M, Bechstein W, Zuezem S, Trojan J. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation-an emerging clinical challenge. *Transplant international* 2013; 26: 109-18.
  - 17.- Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 411-9.