



**Estudio prospectivo, unicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de una pauta inmunosupresora de baja nefrotoxicidad, basada en la utilización de Anti-Human T-Lymphocyte Globulin (ATG) a bajas dosis, en pacientes con disfunción renal pre-trasplante hepático**

---

*C Dopazo<sup>1</sup>, R Charco<sup>1</sup>, M Caralt<sup>1</sup>, E Pando<sup>1</sup>, JL Lázaro<sup>1</sup>, LI Castells<sup>2</sup>, I Bilbao<sup>1</sup>*

*Departamento de Cirugía HBP y Trasplantes<sup>1</sup>*

*Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna<sup>2</sup>*

*Hospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona*

---

**Conflicto of interés:** No conflictos de interés a declarar

**Financiación:** Este estudio recibió soporte económico de *Fresenius y Neovii Biotech GMBH*. *Neovii Biotech GMBH* no ha intervenido en la recogida de datos, su análisis o interpretación.

**Clinical Trials.gov num:** NCT01453218

# Introducción

- ✓ Era MELD ➡ Aumento de los pacientes con disfunción renal en el momento del trasplante hepático (TH) (35%)
- ✓ El factor predictivo más relevante de disfunción renal a largo plazo es la disfunción renal en el primer año post-TH (50%) ➡ disminución de la supervivencia post-TH

## Factores receptor pre-TH

Sexo masculino, edad avanzada  
DM, HTA, hospitalización continuada, Alb <3g/dL, Child-Pugh C

## Factores intraoperatorios

Hipotensión, inestabilidad hemodinámica intraoperatoria  
Necesidad de transfusiones sanguíneas  
Tiempo de isquemia prolongado

**Inhibidores de la calcineurina (ICN)**  
**Rechazo**  
**Infecciones**

**Generar una ventana de recuperación de la función renal post-TH**

**Anticuerpos monoclonales**  
Inhibidores IL2 (basiliximab)

**Anticuerpos policlonales**  
Antitimocitos o antilinfocitos

**Retraso en al introducción de ICN o introducción a bajas dosis + corticoides +/- MMF**

## Objetivo

Evaluar la eficacia de un régimen basado en la utilización de ATG (Grafalon; Neovii Biotech GMBH; Germany®) a bajas dosis como terapia de inducción, en preservar la función renal y prevenir el rechazo agudo en pacientes con disfunción renal pre-trasplante hepático.

**Objetivo primario combinado:** *combinación de filtrado glomerular (FG)  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> y prevención de rechazo agudo a los 7 días y 1 mes post-TH.*

**Objetivos secundarios:** *supervivencia del paciente e injerto al año post-TH, incidencia de infecciones y efectos adversos directamente asociados a la ATG (leucopenia y trombocitopenia).*

✓ Estudio prospectivo unicéntrico de cohortes que incluyó aquellos receptores de TH que presentaban disfunción renal pre-trasplante (FG <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> según la fórmula de MDRD4).

**Grupo ATG (2012-2016):** Cohorte prospectiva que recibió ATG administrada el día 0, día 2 y día 4 post-TH a dosis de 1mg/kg ev con ajuste de dosis según niveles de CD2/CD3 ( $\geq 20\text{cel}/\mu\text{L}$ ).

Excluidos pacientes con leucopenia grave pre-TH ( $<1,2 \times 10^9/9$ ) y/o plaquetopenia ( $<50 \times 10^9/L$ ).

**Grupo BAS (2005-2011):** Cohorte retrospectiva que recibió Basiliximab 20mg ev administrado el día 0 y 4 post-TH.

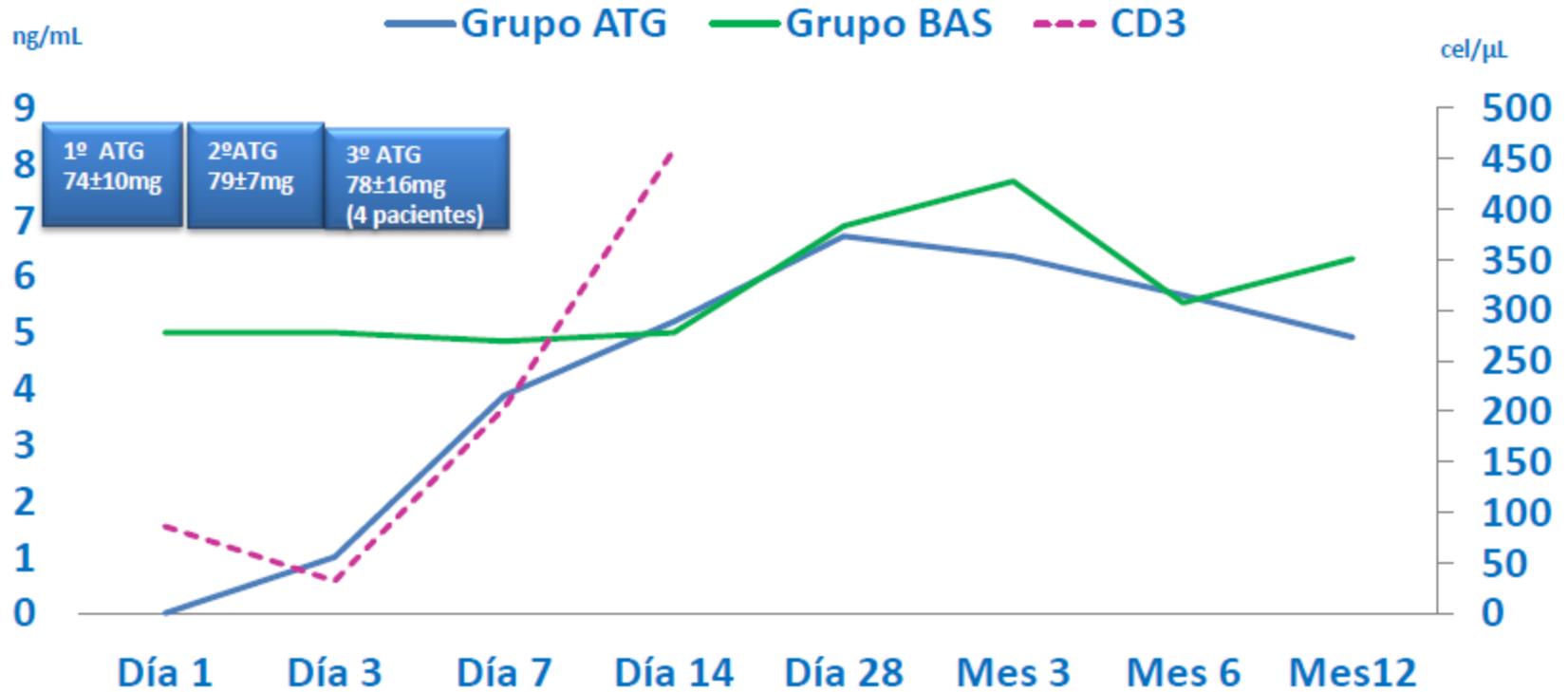
✓ En ambos grupos, se introdujo **tacrolimus (TAC) a dosis bajas** < 0,05mg/Kg dos veces al día si diuresis >50mL/h y FG $\geq$ 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, **metilprednisolona** a dosis inicial de 250mg iv y disminución progresiva hasta el 3º mes post-trasplante y **mofetil micofenolato** si plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ .

✓ **Seguimiento durante el primer año:** función renal, función hepática, incidencia de rechazo e infecciones incluida CMV (PCR>1000 copias/ $\mu\text{L}$ ), supervivencia del paciente e injerto.

# Resultados

	Grupo ATG (n=20)	Grupo BAS (n=20)	p
<b>Edad (años)</b>	60±6	57±7	0.143
<b>Masculino, n (%)</b>	18 (90%)	17 (85%)	1
<b>Indicación TH</b>			0.215
Alcohol	11 (55%)	11 (55%)	
Hepatitis C	4 (20%)	8 (40%)	
HCC	3 (15%)	1 (5%)	
Hepatitis B	1 (5%)	-	
NASH	1 (5%)	-	
<b>Hipertensión arterial preTH, n(%)</b>	6 (30%)	5 (25%)	0.723
<b>Diabetes Mellitus preTH, n(%)</b>	10 (50%)	4 (20%)	0.096
<b>Enfermedad cardiovascular preTH, n(%)</b>	4 (20%)	-	0.106
<b>FG pre TH (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	49±9	34±12	0.001
<b>MELD score</b>	20±7	26±9	0.065
<b>Tiempo isquemia fría (min)</b>	325±85	370±96	0.070
<b>Tiempo isquemia caliente (min)</b>	45±19	39±10	0.254
<b>Transfusión intraoperatoria (unidades)</b>			
Sangre total	5(0-26)	6 (4-11)	0.060
Plasma fresco	2(0-18)	8 (0-16)	0.003
Plaquetas	0(0-10)	2 (0-20)	0.068
<b>Piggy-back con shunt porto-cava</b>	11 (55%)	17 (85%)	0.082
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	20 (11-90)	15 (10-114)	0.242

## Niveles de Tacrolimus



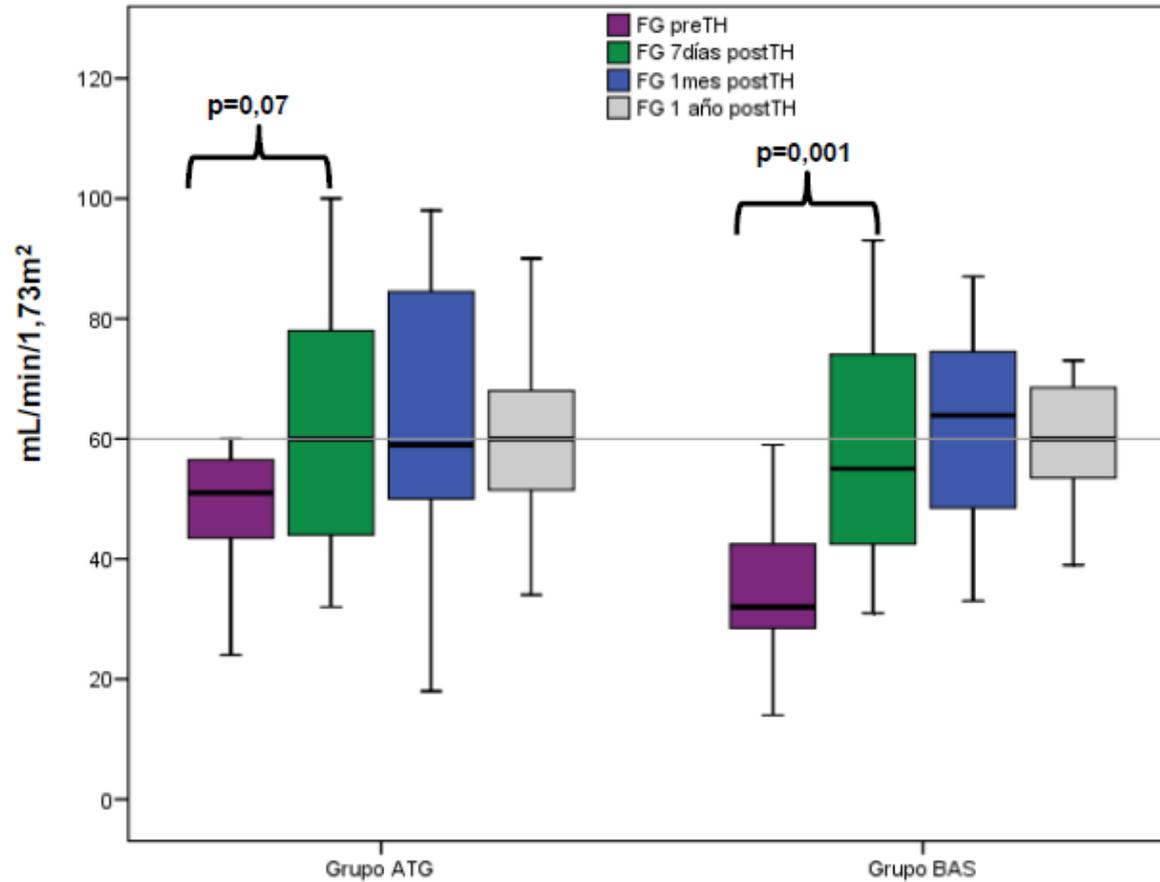
## Objetivo primario

	Grupo ATG		Grupo BAS	
	7º día post-TH	Mes 1 post-TH	7º día post-TH	Mes 1 post-TH
FG $\geq 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	10 (50%)	10 (50%)	8 (40%)	11 (55%)
Rechazo Agudo	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

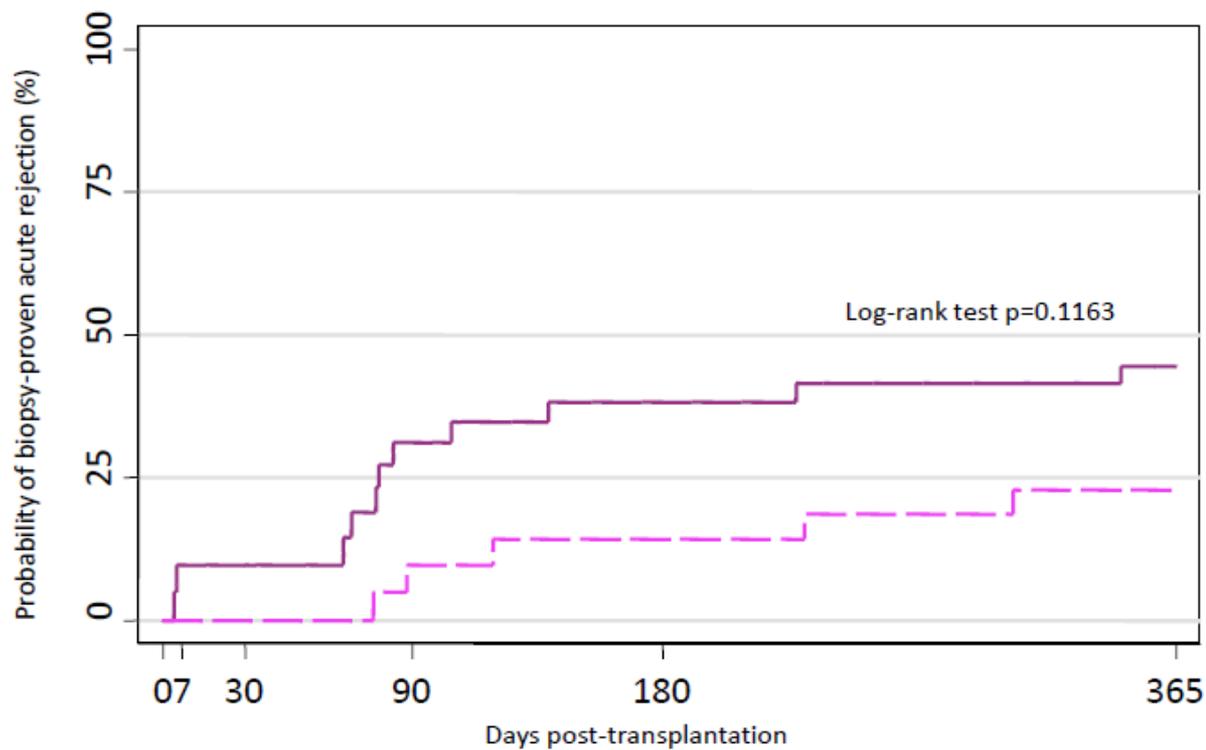
## Objetivo primario combinado (FG $\geq 60+$ ausencia de rechazo agudo)

	7º día post-TH	Mes 1 post-TH	p
Grupo ATG	9 (45%)	10 (50%)	1
Grupo BAS	8 (40%)	11 (55%)	1

## Función renal en el seguimiento al año



## Rechazo agudo en el seguimiento al año



### Patients at risk

ATG group	(0) 20	(5) 19	(2) 19	(2) 19
BAS group	(0) 20	(2) 20	(1) 20	(2) 19



## Objetivos Secundarios

	Grupo ATG (n=20)	Grupo BAS (n=20)	p
<b>Supervivencia paciente e injerto a un año</b>	95%	95%	1
<b>Infecciones</b>	6 (30%)	7 (35%)	0.510
- Colangitis (Bacilos Gram Negativos)	3	1	
- Diarreas (Clostridium difficile)	3	-	
- Neumonía (Klebsiella pneumoniae)	-	2	
- Infección tracto urinario (E Coli)	-	2	
- Infección por MARSA	-	1	
- Candidiasis oral	-	1	
<b>Infección por CMV</b>	9 (45%)	7 (35%)	0.519
<b>Efectos adversos relacionados con ATG</b>			
Trombocitopenia	3 (15%)		
Trombocitopenia+ Leucopenia	1 (5%)		

## Coste del tratamiento de inducción

### Grupo ATG

Dosis por paciente: 1,96 mg/kg (r:0,65-4,16)  
Dosis total por paciente: 160 mg (r:50-300)  
Coste de tratamiento/paciente: 403€ (r:126-756)

### Grupo BAS

Dos dosis de 20mg por paciente

Coste de tratamiento/paciente: 2.524€

**p=0,001**

- ✓ Las terapias de inducción con dosis bajas de ATG o antiCD25 en pacientes cirróticos con disfunción renal pre-trasplante son estrategias seguras y eficaces en preservar la función renal post-TH, siendo significativamente más bajo el coste de la terapia con anticuerpos policlonales.
- ✓ Debido a los efectos hematológicos causados por el ATG, no se recomienda la terapia de inducción con anticuerpos policlonales en pacientes con severa trombocitopenia o leucopenia pre-TH.