

Comunicación breve

Dosis repetidas de daclizumab para retrasar la instauración del inhibidor de la calcineurina en pacientes con trasplante cardiaco y disfunción renal postoperatoria

Ignacio J. Sánchez Lázaro^{a,*}, Luis Almenar Bonet^a, Luis Martínez Dolz^a, Francisco Buendía Fuentes^a, Josep Navarro Manchón^a, Jaime Agüero Ramón-Llin^a, José Luis Vicente Sánchez^b y Antonio Salvador Sanz^a

^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^bServicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de febrero de 2010

Aceptado el 1 de mayo de 2010

On-line el 8 de febrero de 2011

Palabras clave:

Trasplante cardiaco

Daclizumab

Inhibidor de la calcineurina

Keywords:

Heart transplantation

Daclizumab

Calcineurin inhibitor

RESUMEN

El daclizumab es un antagonista del receptor de la IL-2 usado como terapia de inducción en el trasplante cardiaco con pocos efectos secundarios y baja tasa de infecciones. La insuficiencia renal postoperatoria tras un trasplante cardiaco es frecuente y potencialmente grave. La introducción de los inhibidores de la calcineurina en el postoperatorio puede agravar esta situación. Presentamos 6 casos de pacientes sometidos a trasplante cardiaco y que desarrollaron insuficiencia renal postoperatoria. En todos ellos se administró daclizumab de forma semanal para evitar la introducción del inhibidor de la calcineurina y permitir la recuperación renal. Una vez mejorada la función renal, se introdujo el inhibidor de la calcineurina. En todos los casos se recuperó la función renal y la tasa de complicaciones fue baja. La administración de dosis repetidas de daclizumab en pacientes con insuficiencia renal tras un trasplante cardiaco puede ser una alternativa para evitar el uso de inhibidores de la calcineurina y permitir así la recuperación de la función renal.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Repeated Daclizumab Administration to Delay the Introduction of Calcineurin Inhibitors in Heart Transplant Patients With Postoperative Renal Dysfunction

ABSTRACT

Daclizumab is an interleukin-2 receptor antagonist which is used for induction therapy in heart transplant patients. It has few side effects and is associated with a low infection rate. Postoperative renal failure after heart transplantation is common and potentially fatal. The administration of calcineurin inhibitors in the postoperative period can aggravate the situation. We report the cases of six patients who underwent heart transplantation and developed acute renal failure in the immediate postoperative period. All were administered daclizumab weekly to avoid the introduction of calcineurin inhibitors and to facilitate recovery of renal function. Calcineurin inhibitors were introduced only once renal function had improved. Renal function recovered in all cases and there was a low complication rate. The administration of repeated doses of daclizumab to patients who experience acute postoperative renal failure after heart transplantation may provide an alternative therapeutic approach that enables calcineurin inhibitors to be avoided and, consequently, renal function to recover.

Full English text available from: www.revespcardiologia.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

El daclizumab es un antagonista del receptor de la interleucina-2 (IL-2) usado como terapia de inducción en el trasplante cardiaco. En términos de mortalidad no es mejor que otros tratamientos de inducción como la timoglobulina antitimocítica o el OKT3, pero tiene menos efectos adversos que éstos y se tolera mejor^{1,2}. De hecho, no

umenta la tasa de infecciones ni se han comunicado efectos adversos notables con su uso.

Actualmente, los antagonistas del receptor de la IL-2 son el tratamiento de inducción más utilizado en el trasplante cardiaco. La generalización de su uso ha propiciado un mejor conocimiento de estos fármacos y, con ello, su utilización para situaciones no habituales³.

La insuficiencia renal aguda (IRA) postoperatoria se produce con cierta frecuencia en el trasplante cardiaco y se ha relacionado con factores del paciente, situación clínica previa, tiempo de cirugía prolongado y fallo agudo del injerto. En la mayoría de los

* Autor para correspondencia: Avda. Ausias March 2, esc. 2, pta. 15. 46111 Rocafort, Valencia, España.

Correo electrónico: ignaciosanchezlazaro@gmail.com (I.J. Sánchez Lázaro).

protocolos la introducción del inhibidor de la calcineurina (ICN) suele hacerse tras 2-3 días del trasplante, lo que en determinadas situaciones de fallo renal conlleva un riesgo de agravamiento que puede empeorar el pronóstico del paciente recién trasplantado.

La hipótesis de trabajo fue que el daclizumab, a dosis repetidas semanales, podría proteger al paciente de rechazos agudos sin necesidad de administrar un ICN.

El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia con el uso del daclizumab en pacientes con IRA postoperatoria tras el trasplante cardiaco para retrasar la introducción del ICN y recuperar la función renal.

MÉTODOS

Mostramos nuestra experiencia con 6 pacientes sometidos a trasplante cardiaco en nuestro centro que desarrollaron IRA postoperatoria, motivo por el que recibieron dosis repetidas de daclizumab hasta la recuperación de la función renal.

RESULTADOS

Las características de los pacientes en el momento del trasplante cardiaco y su evolución se muestran en la tabla 1.

Todos los pacientes menos uno (P2) fueron trasplantados en situación urgente, 4 de ellos asistidos por un oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO). Todos los pacientes desarrollaron IRA de manera precoz en el postoperatorio, sin que diera tiempo a recibir ninguna dosis de ICN según el protocolo ordinario. Los demás tratamientos inmunosupresores se administraron según lo previsto.

Tres pacientes (P1, P5 y P6) requirieron de ultrafiltración en el postoperatorio inmediato de los que uno (P5) ya fue trasplantado con esta terapia. Los demás recobraron la función renal con medidas conservadoras.

El daclizumab se administró en las primeras horas del trasplante cardiaco y semanalmente tras él (1 mg/kg/intravenoso) en todos los casos según el protocolo ordinario. Posteriormente, se administró la misma dosis cada 7 días hasta la recuperación de la función renal. La última dosis se administró el mismo día que se iniciaba la introducción del ICN a dosis bajas. Así, un paciente (P2) recibió 3 dosis de daclizumab, 4 pacientes (P1, P3, P4 y P6) recibieron 4 dosis y 1 paciente (P5), 5 dosis. Excepto en el P2 y el P6, en el resto se introdujo el ICN en la tercera semana del postoperatorio.

Tabla 1
Características de los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Etiología	Código TC	Cr pre-TC	Cr máxima	UF	Introducción ICN (día post-TC)	N.º dosis daclizumab	Cr al alta	Resultado 1.ª biopsia y día post-TC	Infecciones	Días Rea
1	57	Varón	Isquémica	Urgente, ECMO	2,1	2,6	Sí, 96 h	14	4	1	1 R (17)	No	15
2	62	Varón	Isquémica	Electivo	2,5	3,2	No	7	3	1,8	2 R (12)	No	4
3	63	Varón	Isquémica	Urgente, ECMO	1,4	2,8	No	14	4	1,5	2 R (19)	Sí, infección esternal tardía	16
4	51	Mujer	MCD alcohólica	Urgente, ECMO	2,1	3,4	No	16	4	0,7	2 R (24)	Sí, terapia anticipada CMV	17
5	53	Mujer	MCDi	Urgente, ECMO	HD pre-TC	HD	Sí, 120 h	18	5	1,2	1 R (43)	Sí, <i>Acinetobacter</i>	49
6	42	Mujer	MCH	Urgente	1,4	2,5	Sí, 96 h	12	4	1	2 R (15)	No	12

CMV: citomegalovirus; Cr: creatinina; ECMO: oxigenador de membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*); HD: hemodiálisis; ICN: inhibidor de la calcineurina; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MCH: miocardiopatía hipertrófica; Rea: unidad de reanimación; TC: trasplante cardiaco; UF: ultrafiltración. Protocolo inmunosupresor: todos los pacientes llevaron esteroides (1.º día 125 mg/8 h de metilprednisolona y después 1,2 mg/kg/día De deflazacort con descenso de 0,3 mg/kg cada semana) y micofenolato de mofetilo (2 g/día) desde el 2.º día.

Tres pacientes sufrieron complicaciones infecciosas durante su estancia hospitalaria, por lo que se redujo el micofenolato de mofetilo (MMF) a 1.500 mg/día. El P3 sufrió una infección de la herida esternal ya fuera de la unidad de reanimación; el P4, de forma asintomática, y a pesar de haber recibido profilaxis (donante +/receptor -), presentó carga viral de citomegalovirus (CMV) elevada por lo que se administró valganciclovir a dosis terapéuticas. El P5 sufrió una neumonía por *Acinetobacter* que complicó y alargó su estancia en reanimación, pero que finalmente se resolvió sin secuelas.

No hubo otras complicaciones reseñables en ninguno de los pacientes.

DISCUSIÓN

El presente trabajo apoya la utilización de un antagonista del receptor de la IL-2 como el daclizumab para enfrentarse a la IRA postoperatoria en el trasplante cardiaco. Este fármaco protege al miocardio del rechazo, lo que permite retrasar la introducción de ICN.

La IRA producida en el postoperatorio inmediato de un trasplante cardiaco es una situación frecuente, especialmente en los pacientes con trasplantes urgentes. En nuestro caso, se trasplantó a la mayoría de los pacientes con ECMO. Este dispositivo permite estabilizar, y en algunos casos mejorar, la situación clínica del paciente crítico antes del trasplante cardiaco. En esta serie la mayoría de los pacientes llegó con una creatinina ligeramente elevada. Este hecho podría contraindicar un trasplante cardiaco; sin embargo, se considero en todos los casos que se trataba de una IRA prerrenal por bajo gasto cardiaco y, por lo tanto, recuperable tras el trasplante.

Los ICN son los fármacos de elección en la terapia inmunosupresora de mantenimiento. De forma aguda, los ICN producen vasoconstricción de la arteriola aferente en el glomérulo renal y reducción del flujo sanguíneo renal. El deterioro global de la función renal tras la introducción de los ICN se traduce en un ligero aumento de la creatinina que suele ser temporal y dependiente de la dosis. Ahora bien, en una situación de bajo gasto cardiaco y/o deterioro renal previo, el efecto deletéreo en la función renal puede ser mayor y complicar la evolución del paciente.

El daclizumab tiene un potente efecto como fármaco de inducción, pero se desconoce su eficacia como terapia de mantenimiento. Los estudios iniciales se realizaron sobre una

terapia de 5 dosis cada 2 semanas tras el trasplante cardiaco, además de la terapia inmunosupresora habitual. La tendencia actual es reducir el número de dosis, ya que hay estudios que apuntan a que 2 dosis serían suficientes⁴. Estudios unicéntricos en otros órganos apuntan a que el uso de daclizumab podría ayudar a retrasar la introducción del ICN en el contexto de IRA⁵. Se consideró de forma empírica que una protección adecuada del paciente se conseguiría con una dosis de daclizumab de 1 mg/kg semanal en dosis única.

La estrategia que seguimos en los pacientes citados consistió en mantener el resto de la inmunosupresión a las dosis habituales (MMF y esteroides). No obstante, ante la evidencia de infección se redujeron las dosis de MMF. El efecto inmunosupresor del daclizumab permitió retrasar la introducción del ICN. En la serie presentada, la segunda dosis se administró a los 7 días del trasplante cardiaco.

Las complicaciones que se presentaron (tabla 1) eran controlables y no deterioraron de forma importante la condición física de los pacientes. Desde el trasplante, se realizó a todos los pacientes ecocardiografía diaria mediante un ecocardiógrafo portátil para valorar signos indirectos de rechazo, que no se observaron en ningún caso.

Hubo 4 pacientes que mostraron rechazo 2R en la primera biopsia y fueron tratados con bolos de corticoides. En todos los casos, se realizó biopsia de control que mostró la resolución del rechazo. Ningún paciente sufrió rechazo clínico y la ecocardiografía al alta fue normal en todos los casos.

Las complicaciones infecciosas fueron bajas para el tipo de pacientes expuestos. Así, sólo el P5 (que fue también el paciente que llegó al trasplante en peor situación) sufrió una complicación infecciosa de importancia que complicó su postoperatorio. Las otras infecciones fueron una asintomática por CMV (donante +/receptor –) a pesar de recibir profilaxis de forma adecuada, y una tardía de la herida esternal.

Pensamos que el protocolo de dosis repetidas de daclizumab que seguimos con los pacientes expuestos puede ser una alternativa real en los casos en que se desarrolla una IRA en el postoperatorio inmediato. Las complicaciones que surgieron en el postoperatorio fueron todas controlables, y algunas de ellas más

atribuibles a la mala situación de los pacientes que al protocolo utilizado. El rechazo observado en las biopsias de 4 pacientes sí puede atribuirse a un menor efecto inmunosupresor del daclizumab, pero en ningún caso hubo afectación clínica ni deterioro hemodinámico.

Recientemente, el daclizumab ha dejado de comercializarse, por lo que el único antagonista del receptor de la IL-2 disponible es el basiliximab. Experiencias recientes han demostrado que este fármaco serviría igualmente para evitar el ICN durante un tiempo⁶.

Con estos datos, pensamos que el uso de dosis repetidas de daclizumab en el contexto de una IRA tras el trasplante cardiaco, para evitar la introducción del ICN, puede ser una alternativa real para favorecer la recuperación de la función renal sin una tasa de complicaciones relevantes.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Møller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Interleukin-2 receptor antagonists as induction therapy after heart transplantation: systematic review with meta-analysis of randomized trials. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:835–42.
2. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB, et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2005;352:2705–13.
3. Potter B, Giannetti N, Cecere R, Cantarovich M. Long-term calcineurin inhibitor “holiday” using daclizumab in a heart transplant patient with acute renal dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1126–8.
4. Ortiz V, Almenar L, Martínez-Dolz L, Zorio E, Chamorro C, Moro J, et al. Induction therapy with daclizumab in heart transplantation—how many doses? *Transplant Proc*. 2006;38:2541–3.
5. Post M, Raszeja-Wyszomirska J, Jarosz K, Lubikowski J, Wasilewicz M, Mydlowska M, et al. Immunosuppression with low-dose daclizumab in liver transplant recipients with impaired kidney function: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2009;41:3107–9.
6. Anselm A, Cantarovich M, Davies R, Grenon J, Haddad H. Prolonged basiliximab use as an alternative to calcineurin inhibition to allow renal recovery late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1043–5.