

## **INMUNOSUPRESIÓN EN TRASPLANTE RENAL: MONITOREO DE LA FUNCION DEL INJERTO EN PACIENTES TRATADOS CON BELATACEPT**

**Autores:** Alvarez M.S, Occhiuzzi, Garay E, Bologna A, Miralles M, Zorzi E, Cobos M, Tanús R, Raimondi JC, Servicio de trasplante – Hospital Español de La Plata-FuDIT.

**Introducción:** el Belatacept es una droga inmunomoduladora que se utiliza como parte del tratamiento farmacológico de mantenimiento en algunos casos de trasplante renal. Su mecanismo de acción es a través del bloqueo de la señal de coestimulación de los linfocitos T. Se une selectivamente a Cd80 y Cd86 de la célula presentadora de antígeno, inhibiendo la activación de las mencionadas células T. Si bien se trata de uno de los fármacos más nuevos dentro del universo de inmunomoduladores, su utilización ha ido en aumento. Su indicación debe considerarse en pacientes de bajo riesgo inmunológico; receptores en los que se desee inmunosupresión nefroprotectora por otros riesgos (cardiovascular, diabetes, edad del injerto); situaciones de *switch* (neoplasias, nefrotoxicidad por otros fármacos, enfermedad crónica del injerto). Está contraindicado en receptores VEB no reactivos. Puede combinarse con otros fármacos, incluso en algunos centros se utiliza como parte del esquema inmunosupresor *de novo*. Presentaremos un análisis retrospectivo de nuestra experiencia en cuanto a la función renal de receptores de trasplante de este órgano, que cuenten con al menos un año de tratamiento con la droga.

**Material y Métodos:** del universo de pacientes que se encuentran en seguimiento postrasplante actualmente 25 reciben Belatacept como parte del esquema inmunomodulador de mantenimiento desde hace, al menos, 1 año. La indicación de tratamiento se ve fundada en las recomendaciones vigentes, administrándose por vía endovenosa durante 60 minutos y bajo el siguiente protocolo:

- De novo: 10 mg/kg/dosis los días 0, 5, 14, 28, 42, 56, 84 y luego 5 mg/kg/dosis cada 28 días.
- Switch de IS previa: 5 mg/kg/dosis cada 14 días durante los primeros 2 meses, luego cada 28 días.

Se diseñó una tabla de seguimiento consignando: datos filiatorios; etiología de la enfermedad renal que motivó el trasplante; tipo de donante (vivo relacionado o fallecido); esquema de inmunosupresión y causa de *switch*, fecha del mismo; parámetros bioquímicos de filtrado glomerular (urea, creatinina, clearance de creatinina previos al uso de Belatacept, así como a los 3, 6 y 12 meses); efectos adversos desarrollados; infecciones; neoplasias; nuevas comorbilidades; fallecimientos y causa.

**Resultados:** el universo analizado comprende 10 mujeres y 15 hombres con un rango etario entre 28 y 74. Las causas de enfermedad renal que motivaron el trasplante fueron: poliquistosis renal (7 pacientes); glomerulonefritis (6); SUH (4); nefroangioesclerosis (4); nefropatía por reflujo (1); hipoplasia renal (1); DBT (1); desconocida (1).

En cuanto al tipo de donante 18 fueron fallecidos (DF) y 7 vivos relacionados (DVR).

Sólo 3 de los pacientes recibieron Belatacept como parte del esquema inmunomodulador de novo. En todos los casos restantes (22) por indicación de *switch* durante su evolución, a saber: 7 de los receptores presentaron nefrotoxicidad; 5 de los pacientes desarrollaron diabetes (DBT); 3 de ellos por nefropatía crónica; en 2 de los casos se evidenció proteinuria; nefropatía crónica (2); toxicidad pulmonar por ImTor (1); neuropatía periférica (1); rechazo del injerto (1).

Respecto a los marcadores bioquímicos de filtrado glomerular encontramos que al cumplir un

año de tratamiento con Belatacept los valores de urea y creatinina habían descendido, acompañados por un ascenso en el clearance de creatinina. El 88% (22) del total de los pacientes iniciaron Belatacept como switch; de ellos el 31% (7 pacientes) mantuvieron la función renal, 59% (13 pacientes) la mejoraron y solo el 10% (2 pacientes) deterioraron la misma.

De los pacientes que recibieron la droga en un esquema *de novo* observamos que la creatinina aumentó en uno (1) de ellos, mientras que se mantuvo en valores similares (normales) en los otros dos (2) casos. El valor de creatinina promedio antes del uso de Belatacept fue 1.91 mg/dl, con un rango entre 0.63 y 3.84 mg/dl. A los 12 meses de tratamiento encontramos un promedio de 1.88 mg/dl. En cuanto al filtrado glomerular calculado a través del clearance de creatinina resultó en un valor promedio de 54.8 ml/min, siendo que 15 pacientes presentaron mejoría, mientras que se mantuvo estable en 8 y empeoró en 2 de ellos.

No se registraron efectos secundarios durante la infusión de Belatacept. Solo una de las pacientes manifestó palpitations que se autolimitaron. El 12% (3) desarrolló neoplasias (2 carcinomas basocelulares y 1 linfoma B); 56% (14) presentó infecciones (neumonía, infección urinaria, infección de partes blandas, herpes zoster, HPV perianal, infección intestinal, tuberculosis pulmonar, criptococosis pulmonar y cerebral). Registramos 10 fallecimientos (40%), 8 debidos a causas infecciosas y los 2 restantes por eventos cardiovasculares relacionados a enfermedad renal crónica. Es importante destacar que una de las pacientes cursó dos embarazos bajo tratamiento con Belatacept, sin complicaciones para ella, sus hijas, ni su injerto.

En lo que respecta al desarrollo de nuevas comorbilidades con el uso de Belatacept, la incidencia encontrada ha sido del 21.9% siendo cada caso diferente y singular, a saber: HPV perianal, diabetes, obesidad, hipotiroidismo, mielodisplasias y tuberculosis pulmonar.

**Conclusiones: los marcadores bioquímicos de función renal presentaron mejoría y/o estabilidad en la mayoría de los pacientes tratados con Belatacept a los 12 meses de su inicio. No se registraron efectos secundarios de relevancia. Podemos decir que, en nuestra experiencia, el uso de Belatacept como parte del esquema inmunosupresor en trasplante renal ha resultado en un filtrado glomerular optimizado en la mayoría de los pacientes. Estos hallazgos coinciden con la bibliografía actualizada en la temática. Pese a la mortalidad en la población que describimos, es importante destacar que la causa cardiovascular no fue la más frecuente y esto concuerda con el efecto protector a nivel cardiovascular descrito con este tipo de inmunosupresión.**