Impacto de los Niveles de Tacrolimus en el Rechazo al Injerto y la Tasa de Filtración Glomerular en Pacientes con Trasplante Hepático realizado en la FCI-IC entre 2009 y 2014

Camila Olarte Parra

Para optar por el título de:

Maestría en Epidemiología

Universidad del Rosario – Universidad CES

Grupo de Trabajo

Investigador Principal	**Camila Olarte Parra** Médica Cirujana Especialista en Epidemiología Universidad del Rosario – Universidad CES	
Coinvestigadores	**Alejandra Pedraza Carvajal** Médica Hospitalaria Fundación Cardioinfantil	**Carlos A Benavides Viveros** Cirujano de Trasplantes Fundación Cardioinfantil
	Gilberto A Mejía Hernandez Cirujano de Trasplantes Fundación Cardioinfantil	**Jairo E Rivera Baquero** Cirujano de Trasplantes Fundación Cardioinfantil
Asesora Metodológica	**Libia M Rodriguez Padilla** Bacterióloga Maestría en Epidemiología Universidad Pontificia Bolivariana	

Formulación del Problema

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Necesidad de inmunosupresión

Incidencia de rechazo 14-25%

Tacrolimus: medicamento de elección

Dosis de tacrolimus guiada por niveles

Rango terapéutico

Osorio G et al. Rev Colomb Gastroenterol. 2013;28(2):109–13.
Staatz CE et al. Liver Transpl 2004;10:506 –512

Formulación del Problema

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Estudios en pacientes con trasplante renal

Niveles = concentración sanguínea

Mayores niveles, más efectos adversos

Rodriguez-Peralvarez M et al. Am J Transplant 2012; 12: 2797–2814

Formulación del Problema

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Mayor inmunosupresión por riesgo de rechazo

Menores niveles para evitar nefrotoxicidad

Rodriguez-Peralvarez M et al. Am J Transplant 2012; 12: 2797–2814

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Formulación del Problema

¿Existe relación entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo al injerto?

¿Existe relación entre los niveles de tacrolimus y los cambios en la TFG en pacientes con trasplante de hígado?

Marco Teórico
Rechazo al injerto

Diferencia inmunológica entre donante y receptor

Inflamación de la vía biliar y endotelio

Rechazo Clínico vs Subclínico

14% con rechazo subclínico requieren tratamiento

<5% evolucionan a rechazo crónico o pérdida del injerto

Demetris AJ et al. Hepatology. 1997;25(3):658–63.
Bartlett AS et al. Liver Transpl. 2002;8(12):1147–53.

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Marco Teórico
Tacrolimus y Monitoreo de Niveles

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

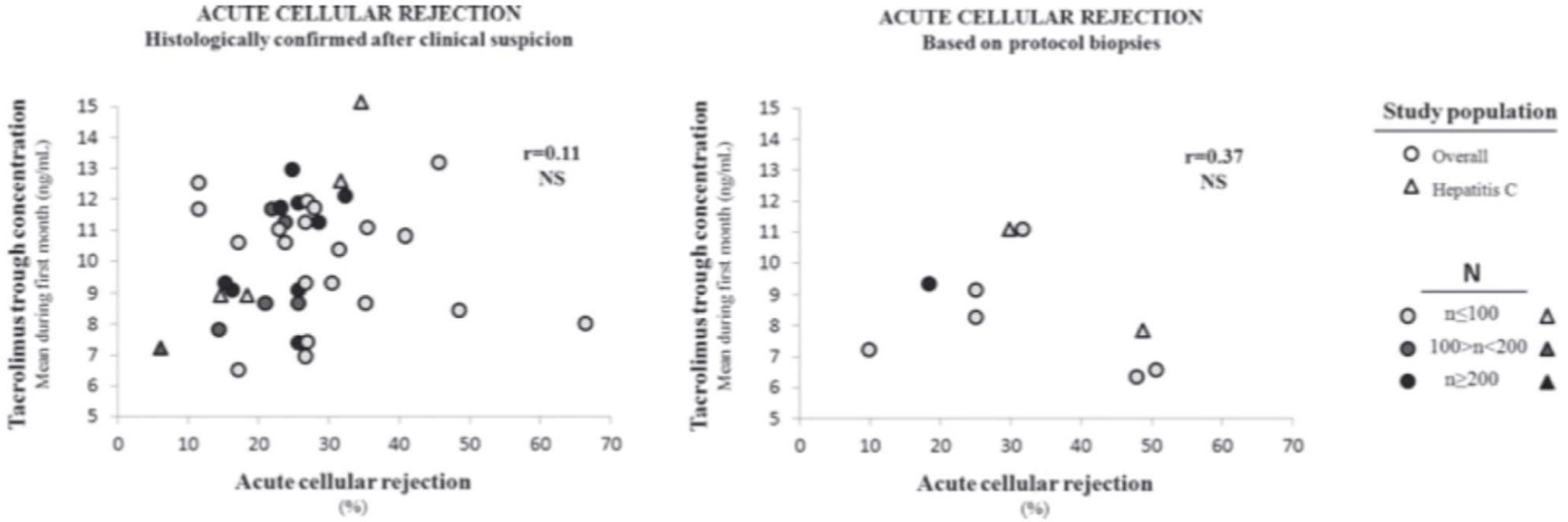


Figure 4: Relationship between mean trough tacrolimus concentrations during the first month after liver transplantation and the occurrence of acute cellular rejection (defined by using protocol biopsies or histologically confirmed after clinical suspicion). Each data point represents one arm from the included trials (2002–2012).

Rodriguez-Peralvarez M et al. Am J Transplant 2012; 12: 2797–2814

Marco Teórico
Tacrolimus y Monitoreo de Niveles

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Table 3. Results of Pharmacodynamic Analysis

Event	Median Trough Concentration (ng/mL)	Interquartile Range - 25%	Interquartile Range - 75%	*P* Value (Rank Sum Test)
Hypomagnesemia				
Yes	7.0	5.3	7.9	0.65
No	5.7	5.3	8	
Hypertension				
Yes	5.9	5.3	7.5	0.86
No	6.5	5.3	8.1	
Hyperkalemia				
Yes	7.0	5.9	8.1	0.27
No	6.0	5.2	7.7	
Infection				
Yes	5.6	4.6	8.5	0.70
No	6.0	5.3	7.5	
Nephrotoxicity				
Yes	11.8	8.9	15.2	<0.0001
No	6.1	5.2	7.8	
Diarrhea				
Yes	8.9	7.3	10.6	0.02
No	6.0	5.2	7.7	
Glucose intolerance				
Yes	9.5	7.3	10.7	0.09
No	6.0	5.3	7.7	
Neurotoxicity				
Yes	15.1	12.9	21.7	0.01
No	6.2	5.2	7.7	
Rejection				
Yes	3.6	3.2	6.0	0.15
No	6.0	5.3	6.9	

Staatz CE et al. Liver Transpl. 2004;10:506 –512

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Marco Teórico
Disfunción Renal Postrasplante

ERC: TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 por > 3 meses

Complicación más frecuente

18-27% desarrollan ERC a los 5 años

Riesgo atribuible de mortalidad 13%

Inhibidores de calcineurina

Barbier L et al. J Hepatol. 2013;59(6):1223–30.
Neuberger JM et al. Am J Transplant. 2009;9(2):327–36.
O'Riordan et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(9):2630–6.

Marco Teórico
Disfunción Renal Postrasplante

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Table 2. Cumulative Incidence of Chronic Renal Failure According to the Type of Transplanted Organ.*

Type of Organ	Cumulative Incidence of Chronic Renal Failure after Transplantation			Relative Risk of Chronic Renal Failure (95% CI)
	12 Mo	36 Mo	60 Mo	
	percentage ±SE			
Heart	1.9±0.1	6.8±0.2	10.9±0.2	0.63 (0.61–0.66)
Heart–lung	1.7±0.5	4.2±0.9	6.9±1.1	0.48 (0.36–0.65)
Intestine	9.6±2.0	14.2±2.4	21.3±3.4	1.36 (1.00–1.86)
Liver	8.0±0.1	13.9±0.2	18.1±0.2	1.00 (reference group)
Lung	2.9±0.2	10.0±0.4	15.8±0.5	0.99 (0.93–1.06)

* CI denotes confidence interval.

Ojo AO et al. N Engl J Med. 2003;349(10):931–40

Marco Teórico
Disfunción Renal Postrasplante

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Table 2. Multivariate analysis of factors influencing the progression to stage 5 chronic kidney disease

	P	OR	CI (95%)
Female gender	<0.005	7.84	2.04–30.08
Age	0.01	1.08	1.02–1.14
Tacrolimus use	<0.05	0.31	0.01–0.98
Increasing GFR from 1 year	<0.0005	0.90	0.85–0.95
Increasing creatinine from 6 months	0.001	1.05	1.02–1.08
Pre-OLT total urinary protein	<0.05	7.48	1.04–53.97
Cytomegalovirus status	NS		
Pre-OLT diabetes mellitus	NS		
Tacrolimus level	NS		
Primary biliary cirrhosis	NS		

NS, not significant; OR, odds ratio; CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate measured in millilitres per minute per 1.732 of body surface area.

O'Riordan et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(9):2630–6.

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Hipótesis y Objetivos

Hipótesis Conceptual

- Los niveles de tacrolimus se asocian con los cambios en la TFG
- No se asocian con la presencia de rechazo agudo

Hipótesis Nula

- Los niveles de tacrolimus son independientes de la presencia de rechazo agudo al injerto hepático
- Los niveles de tacrolimus son independientes de los cambios en la TFG

Hipótesis alterna

- Existe relación entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo al injerto y/o los cambios en la TFG

Hipótesis y Objetivos

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Objetivo General

- Determinar la relación entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo al injerto hepático
- Determinar la relación entre los niveles de tacrolimus y los cambios en la TFG

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas, clínicas y bioquímicas de la población de estudio
- Determinar si los niveles de tacrolimus influyen en los desenlaces
- Determinar la relación entre los niveles de tacrolimus y los desenlaces ajustando por otros factores demográficos, clínicos y bioquímicos.

Metodología

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Cohorte histórica

Metodología
Población de Estudio

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Criterios de Inclusión

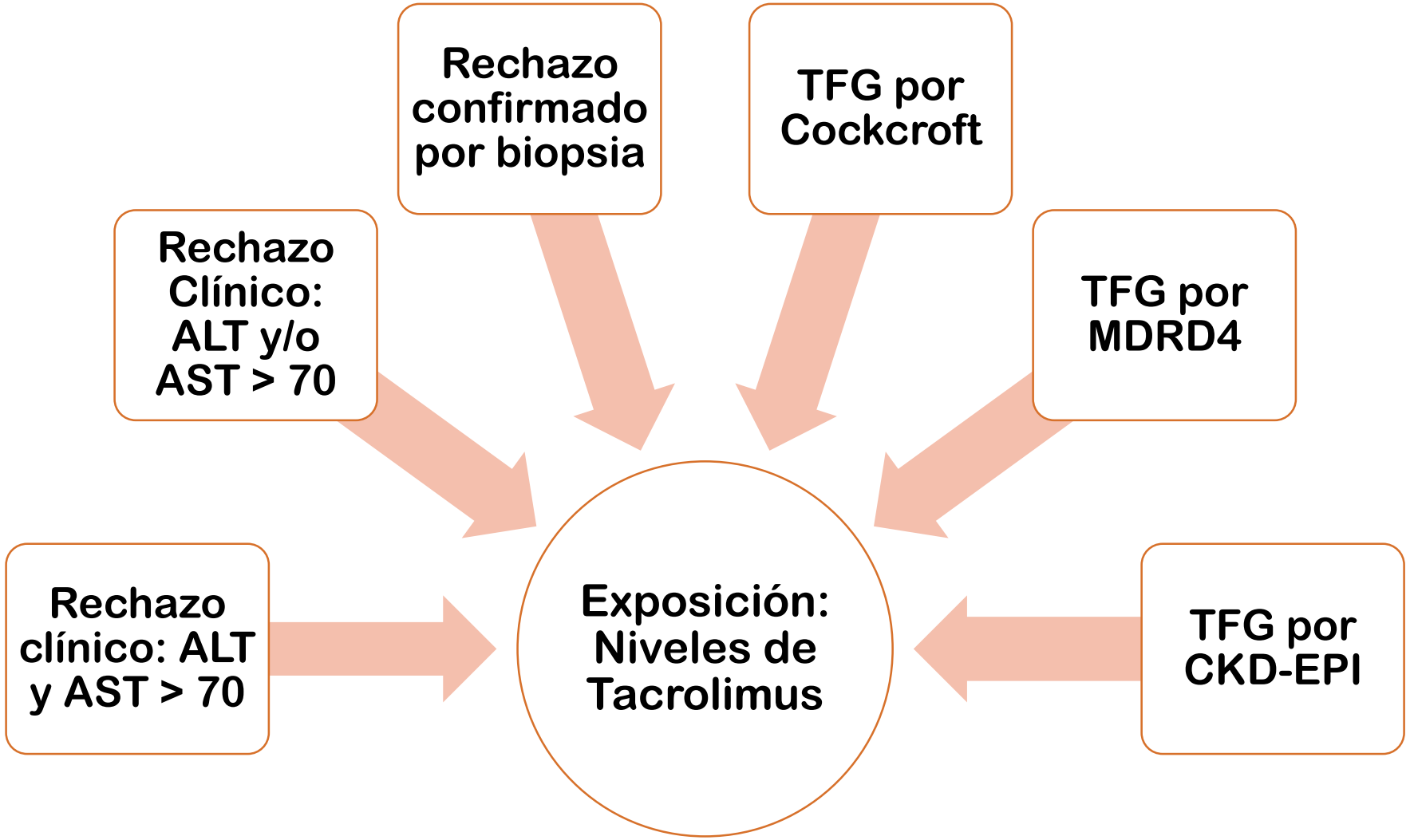
- Adultos
- Trasplante Hepático
- FCI-IC 2009-2014
- Tacrolimus

Criterios de Exclusión

- Trasplante previo
- Trasplante combinado
- ERC pretrasplante

Metodología
Exposición y Desenlaces

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones



CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Metodología
Análisis Multinivel

Nivel 1: Pacientes

- Demográficas
- Indicación de trasplante
- Antecedentes

Nivel 2: Medidas repetidas

- Peso y talla
- Dosis y tipo de TAC
- Uso de otros inmuno supresores
- Perfil hepático
- Función renal
- Niveles de TAC
- Biopsias hepáticas

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Consideraciones Éticas

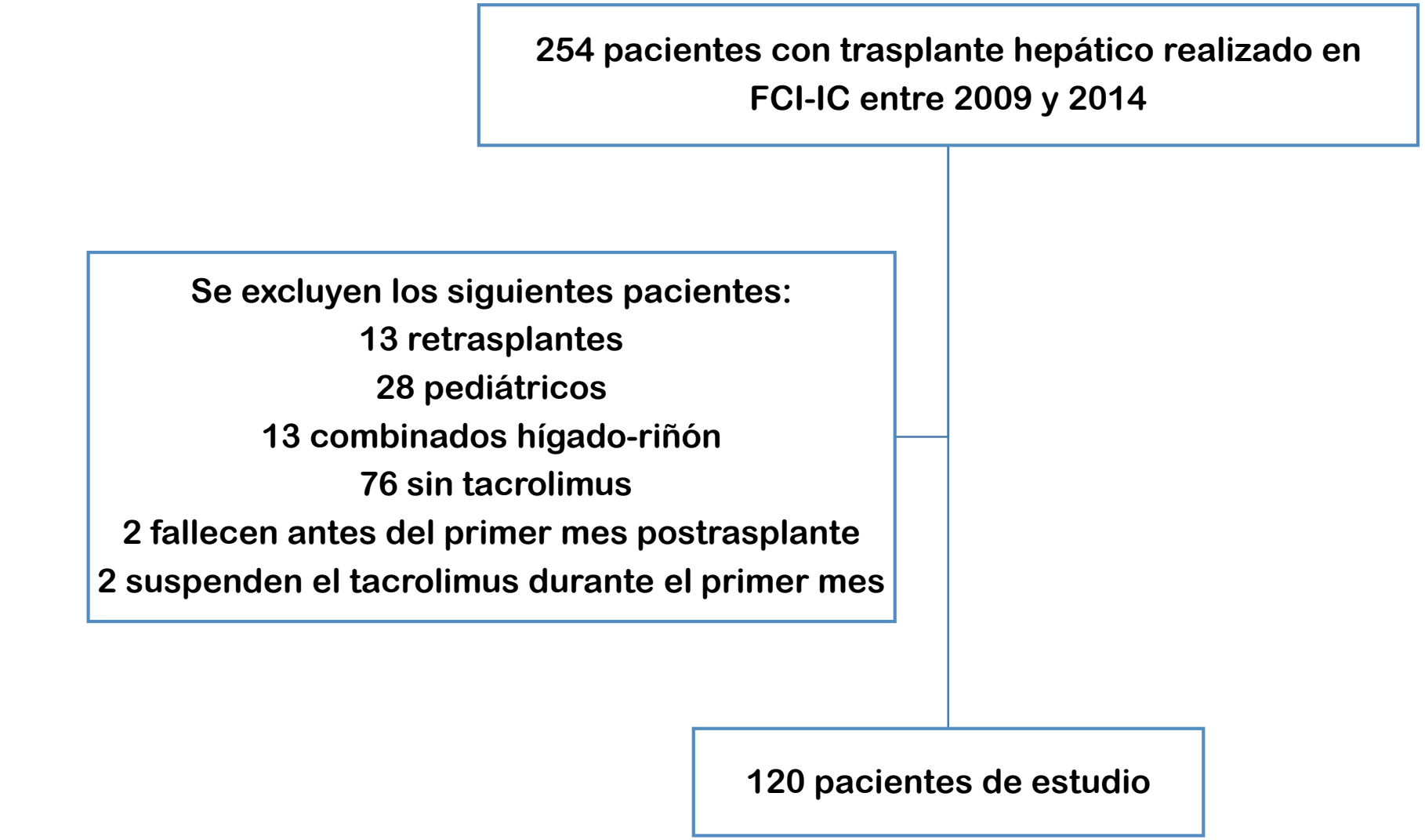
- Resolución 8430 de 1993: Estudio sin riesgo
- Presentado a los Comités de Investigación y Ética de la institución donde se realizó
- Secreto profesional
- Se salvaguardará la identidad de los participantes en todas las fases de la investigación

Maya Mejía JM. CES Med. 2001;15(2):9–20.

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Resultados

Figura 1. Proceso de selección de la población de estudio



CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Resultados

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

Variables	n (%)
Sexo (femenino)	63 (52,5)
Edad al momento del trasplante, mediana (RIQ)	54 (43-61)
Indicación del trasplante	
Cirrosis por Hepatitis Virales	22 (18,3)
Cirrosis Alcohólica	22 (18,3)
Cirrosis Biliar Primaria	16 (13,3)
Cirrosis Autoinmune	12 (10,0)
Otras	48 (40,0)
Antecedentes	
Diabetes Mellitus	25 (20,8)
Hipertensión Arterial	15 (12,5)
Sindrome Hepatorrenal	8 (6,7)
Ascitis	72 (60,0)
Número de pacientes trasplantados por año	
2009	15 (12,5)
2010	11 (9,2)
2011	23 (19,2)
2012	23 (19,2)
2013	20 (16,7)
2014	28 (23,3)

Resultados

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Tabla 2. Relación entre Niveles de Tacrolimus y Rechazo Clínico

Variable	Rechazo Clínico 1 (ALT y AST > 70)				Rechazo Clínico 2 (ALT y/o AST > 70)			
	OR	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p	OR	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p
Modelo sin ajustar								
Niveles	1,02	0,98	1,06	0,26	1,01	0,97	1,05	0,57
Modelo ajustado								
Niveles	1,03	0,99	1,07	0,21	1,02	0,98	1,07	0,28
Sexo(masculino)	0,54	0,17	1,65	0,28	0,46	0,14	1,48	0,19
Edad								
40-60	0,95	0,28	3,18	0,93	0,96	0,27	3,40	0,95
>60	0,91	0,21	3,98	0,90	0,92	0,20	4,23	0,92
Indicación								
Autoimmune	6,89	0,48	98,11	0,16	4,86	0,36	64,93	0,23
CBP	12,3	0,98	155,47	0,05	8,43	0,73	97,39	0,09
Virales	77,0	8,51	697,27	<0,001	56,37	7,17	443,33	<0,001
Otra	8,03	0,90	71,67	0,06	4,98	0,64	38,94	0,13
Micofenolato	0,92	0,52	1,62	0,77	0,91	0,52	1,59	0,75
Corticoides	1,54	0,95	2,49	0,08	1,15	0,72	1,84	0,57
Everolimus	2,60	1,16	5,84	0,02	2,79	1,26	6,20	0,01

Resultados

Tabla 3. Relación entre Niveles de Tacrolimus y Rechazo confirmado por biopsia

Variable	Rechazo confirmado por biopsia			
	OR	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p
Modelo sin ajustar				
Niveles	1,13	0,92	1,38	0,24
Modelo ajustado				
Niveles	1,40	1,02	1,92	0,04
Sexo (masculino)	1,90	0,33	10,95	0,47
Edad				
40-60	1,01	0,18	5,75	0,99
>60	15,08	0,73	311,80	0,08
Indicación				
Autoimmune	0,50	0,01	20,80	0,71
CBP	0,99	0,04	23,79	0,99
Hepatitis Virales	0,47	0,02	12,91	0,66
Otra	0,59	0,03	12,00	0,73
Micofenolato	0,11	0,004	2,83	0,18
Corticoides	1,50	0,29	10,42	0,63
Everolimus	0,11	1,16	5,84	0,34

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Resultados

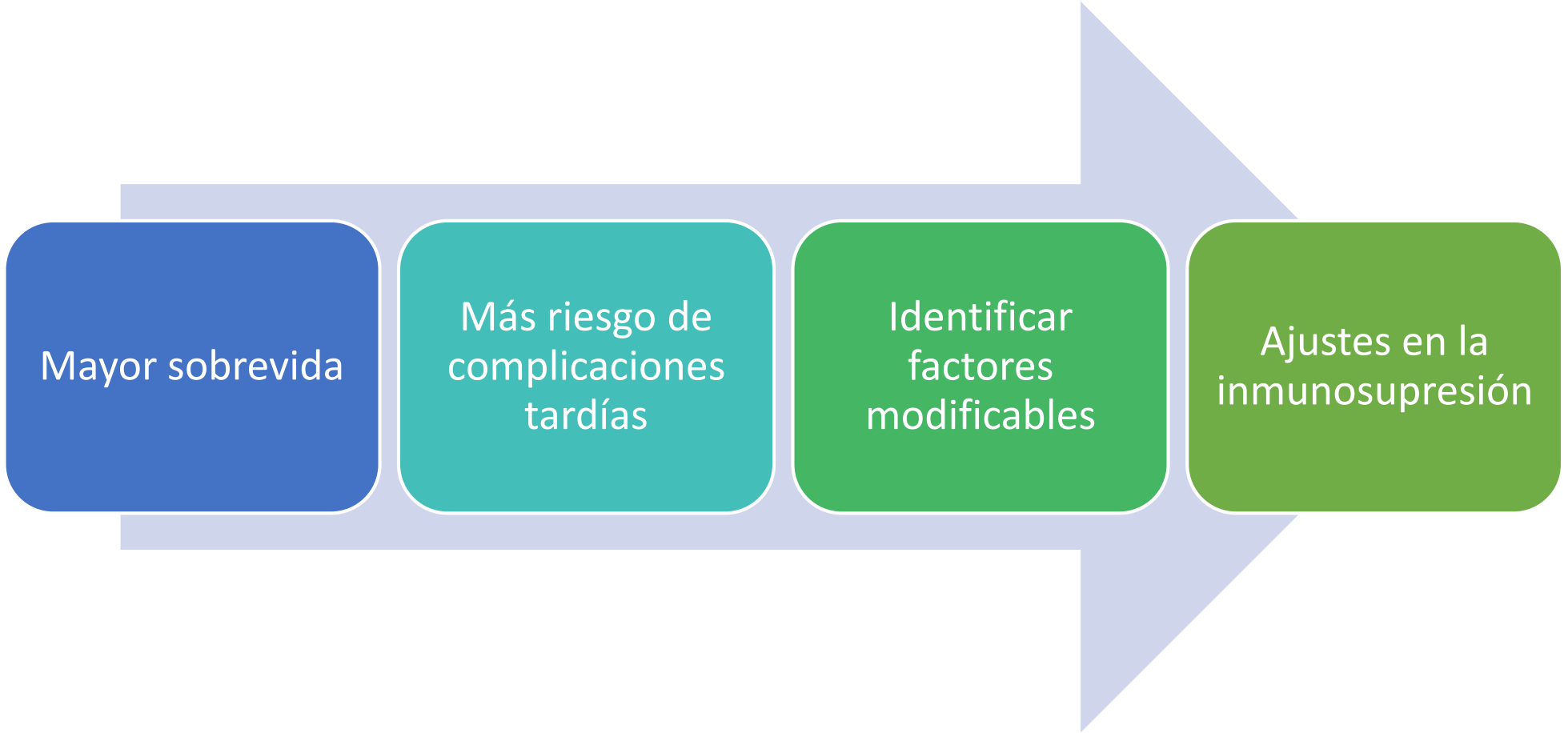
Tabla 4. Relación entre Niveles de Tacrolimus y TFG

Variable	Cockcroft				MDRD 4				CKD-EPI			
	β	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p	β	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p	β	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p
Modelo sin ajustar												
Niveles	-0,38	-0,57	-0,18	<0,001	-0,44	-0,64	-0,25	<0,001	-0,45	-0,60	-0,30	<0,001
Modelo ajustado												
Niveles	-0,45	-0,66	-0,25	<0,001	-0,62	-0,82	-0,42	<0,001	-0,57	-0,73	-0,41	<0,001
Indicación												
Autoinmune	6,58	-9,45	22,60	0,42	-0,44	-15,13	14,25	0,95	4,42	-9,79	18,64	0,54
CBP	-3,60	-18,61	11,40	0,64	-5,47	-19,23	8,28	0,44	-1,68	-14,99	11,64	0,81
Virales	0,87	-8,29	13,90	0,90	3,49	-8,45	15,44	0,57	3,34	-8,19	14,88	0,57
Otra	3,06	-8,62	14,42	0,60	3,14	-7,28	13,56	0,56	4,02	-6,06	14,10	0,44
DM	-6,15	-16,71	4,40	0,25	-5,50	-15,19	4,18	0,27	-8,41	-17,77	0,96	0,08
HTA	-1,53	-14,31	11,25	0,81	-3,25	-14,97	8,46	0,59	-2,84	-14,19	8,49	0,62
HR	-8,53	-24,80	7,75	0,30	-4,45	-19,39	10,49	0,56	-7,07	-21,52	7,38	0,33
Ascitis	-5,22	-13,72	3,28	0,23	-7,54	-15,34	0,25	0,06	-6,01	-13,55	1,53	0,12
Micofenolato	-2,84	-5,27	-0,41	0,02	1,28	-1,17	3,74	0,31	2,24	0,32	4,16	0,02
Corticoides	3,80	1,95	5,64	<0,001	5,04	3,25	6,84	<0,001	2,80	1,40	4,21	<0,001
Everolimus	-3,45	-7,05	0,16	0,06	-1,41	-5,01	2,18	0,44	-0,43	-3,25	2,39	0,77

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Discusión

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones



Åberg F et al. Transpl Int. 2007;20(7):591–9.
Cohen AJ et al.Liver Transpl. 2002;8(10):916–21.
O'Riordan et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(9):2630–6.

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Tabla 5. Comparación de estudios que evalúan la relación entre los niveles de tacrolimus y el rechazo

Estudio	Población	Diagnóstico	Hallazgos
Staatz (2004) Australia	• Edad: 5,7 años • Mujeres 60% • Trasplante hepático • Niveles TAC 7,1 • Seguimiento: 3 años	• Confirmado por biopsia solicitada por sospecha clínica	• Casos: Niveles TAC 6,0 • Controles: Niveles TAC 3,6 • P=0,05
Pollock (2010) Canadá	• Edad: 13 años • Mujeres 41% • Trasplante órganos sólidos • Niveles de TAC • Seguimiento	• Confirmado por biopsia	• Casos: Niveles TAC 6,2 • Controles: Niveles TAC 7,0 • P=0,70
Rodriguez-Peralvarez (2012)	• Revisión Sistemática	• Confirmado por biopsia por protocolo o sospecha clínica, según el centro	• Grupo 1: Niveles TAC 6-10 • Grupo 2: Niveles TAC >10 • P=0,66
Actual (2016) Colombia	• Edad: 54 años • Mujeres 52,5% • Trasplante hepático • Niveles TAC 9.9 • Seguimiento: 3,2 años	• Elevación de ALT y AST • Confirmado por biopsia solicitada por sospecha clínica	• ALT y AST > 70: p=0,26 • ALT y/o AST > 70: p=0,57 • Biopsia: p=0,04

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Tabla 6. Comparación de estudios que evalúan la relación entre los niveles de tacrolimus y la función renal

Estudio	Población	Diagnóstico	Hallazgos
Cohen (2002) Estados Unidos	• Edad: 50 años • Colestasis 41%, HVC 15% • Tacrolimus 51,7% • Seguimiento ($\bar{x}$): 6,8 años	• TFG por depuración de Iotalamato • TFG <40	• Incidencia acumulada 27% a los 5 años
Ojo (2003) Estados Unidos	• Edad: 44 años • Mujeres 57,8% • HVC 21,4% • DM 9,1% e HTA 5,7% • Tacrolimus 44,5% • Seguimiento (med): 3 años	• TFG por MDRD4 • TFG <30	• Incidencia acumulada 18,1% a los 5 años • Factores: Edad, TFG pretx, Mujer, HVC, DM, HTA
O'Riordan (2006) Reino Unido	• Edad: 48 años • Mujeres 53.5% • CBP 20,9%, Alcohol 13% • DM 10,9% e HTA 6,5% • Tacrolimus 52,2% • Seguimiento (med): 5 años	• TFG por MDRD4 • TFG <60 • Hallazgos anormales por • > 3 meses	• Prevalencia TFG<60 a los 5 años 71,1% • Incidencia acumulada 6,52% a los 10 años (TFG<30) • Factores: Edad, Mujer, Ciclosporina, Niveles (NS)
Karie-Guigues (2009) Francia	• Edad: 48 años • Mujeres 35% • Alcohol 31,2% y HVC 20,6% • DM 12,5% e HTA 10,5% • Tacrolimus 53,7% • Seguimiento ($\bar{x}$): 9,2 años	• TFG por MDRD4 • TFG <90	• Prevalencia TFG<60 a los 5 años 57,7% • Factores: Edad, TFG pretx, Micofenolato (+)
Actual (2016) Colombia	• Edad: 54 años • Mujeres 52,5% • Virales 18,3% y Alcohol 18,3% • DM 20,8% e HTA 12,5% • Seguimiento (med): 3,2 años	• TFG por Cockcroft, MDRD4 y CKD-EPI • TFG <60	• Incidencia acumulada 26,7-36,3% a los 5 años • Factores: Niveles, Corticoides (+), Everolimus, Micofenolato

Conclusiones

CONTENIDO
Formulación del Problema
Marco Teórico
Hipótesis y Objetivos
Metodología
Consideraciones Éticas
Resultados
Discusión
Conclusiones

Los niveles de tacrolimus son independientes del rechazo agudo clínico

No se pudo corroborar con biopsia hepática

Los niveles de tacrolimus tienen impacto negativo en la función renal

La correlación tiene baja importancia clínica

Se requiere más estudios para definir si es seguro disminuir la dosis del medicamento con el fin de reducir los eventos adversos