

Perfil favorable de glucohemoglobina y lípidos plasmáticos en niños trasplantados renales tratados con basiliximab, tacrolimus, ácido micofenólico y esteroides en dosis decrecientes

R.Vilalta, E. Lara, A. Madrid, A. Casquero, E. Lera, A. Fabrega y J.L. Nieto

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Resumen

Introducción: El uso de tacrolimus en el trasplante renal pediátrico supone un riesgo potencial de toxicidad en la célula beta pancreática. La monitorización estrecha de su concentración sanguínea, la glucohemoglobina (HbA_{1c}) y el metabolismo lipídico puede suponer un uso más seguro.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es relatar nuestra experiencia relacionada con la toxicidad pancreática y el metabolismo lipídico.

Pacientes y método: Treinta y un niños trasplantados renales en un período de 2 años, tratados con basiliximab, tacrolimus, micofenolato y esteroides en dosis decreciente. Se trata de 18 niños y 13 niñas (edad media, 9 ± 8 años), que recibieron un riñón de un donante cadáver (edad media, 11 ± 9 años).

Resultados: El basiliximab se administró los días 0 y 4 postrasplante y el tacrolimus por vía oral, dentro de las primeras 24 h postrasplante ($0,15 \text{ mg/kg/día}$) para alcanzar concentraciones entre 6 y $10 \mu\text{g/ml}$. Cuando se alcanzaron mayores concentraciones, se disminuyó la dosis adecuadamente. Los esteroides disminuyeron progresivamente y se suprimieron dentro del primer año. La HbA_{1c} , el colesterol y los triglicéridos se mantuvieron en valores normales durante el estudio.

Conclusiones: De nuestra observación se desprende que el uso de tacrolimus en trasplantados renales pediátricos es

seguro desde el punto de vista de la toxicidad pancreática y la morbilidad cardiovascular si se vigila la HbA_{1c} y el metabolismo lipídico.

Palabras clave: Trasplante renal. Terapia. Glucohemoglobina. Lípidos. Inmunosupresión.

FAVORABLE GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN LEVELS AND PLASMA LIPID PROFILE IN PEDIATRIC KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH BASILIXIMAB, TACROLIMUS, MYCOPHENOLIC ACID AND STEROIDS AT TAPERED DOSES

Abstract

Introduction: The use of tacrolimus in pediatric kidney transplantation carries a risk of pancreatic beta cell toxicity. Close monitoring of tacrolimus levels in blood, glycosylated hemoglobin levels and lipid metabolism may increase safety.

Objective: The aim of the present study was to report our experience of pancreatic toxicity and lipid metabolism over a 2-year period.

Patients and methods: Thirty one pediatric kidney transplant recipients treated with basiliximab, tacrolimus, mycophenolate and steroids at tapered doses. They were 18 boys and 13 girls (mean age, 9 ± 8 years), who underwent cadaveric kidney transplantation (mean age, 11 ± 9 years).

Results: Basiliximab was administered on post-transplant days 0 and 4, and tacrolimus was administered orally with-

Correspondencia: Dr. R. Vilalta.
 Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron.
 Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
 Correo electrónico: rvilalta@vhebron.net

in the first 24 hours of transplantation (0,15 mg/kg/day) to achieve levels of between 6 and 10 µg/ml. When higher levels were achieved, the dose was reduced. Steroid dose was progressively tapered and the drug was discontinued within the first year. Glycosylated hemoglobin, cholesterol and triglyceride levels were maintained at normal values throughout the study.

Conclusions: Our experience suggests that the use of tacrolimus in pediatric kidney transplant recipients is safe from the point of view of pancreatic toxicity and cardiovascular morbidity if glycosylated hemoglobin levels and lipid metabolism are monitored.

Key words: *Kidney transplant. Kidney. Therapy. Glycosylated hemoglobin. Lipid. Immunosuppression.*

Introducción

El trasplante renal en niños corrige los trastornos del metabolismo ligados a la insuficiencia renal crónica que conllevan interferencia en el crecimiento, alteraciones del metabolismo óseo, anemia, hipertensión y morbilidad cardiovascular, con disminución de la esperanza de vida. Por otra parte, la inmunosupresión utilizada en el trasplante puede tener efectos indeseables en el receptor como alteración del metabolismo de la glucosa, dislipemia y diabetes mellitus postrasplante. Evaluar y mejorar la enfermedad metabólica postrasplante es una parte integral del cuidado del paciente pediátrico trasplantado renal.

Los corticoides conllevan un trastorno del metabolismo de la glucosa y una elevación de los parámetros asociados a esta circunstancia (glucemia basal, glucohemoglobina [HbA_{1c}], colesterol y triglicéridos). Los inhibidores de la calcineurina ejercen una acción indeseable en la célula beta pancreática productora de insulina. Causan disminución de la cantidad de ARN mensajero y reducen la apropiada secreción de insulina. De los inhibidores de la calcineurina ciclesporina y tacrolimus, es este último el que tiene un efecto más tóxico. El uso simultáneo de esteroides junto a basiliximab y micofenolato en el tras-

plante renal pediátrico aumenta aún más nuestra preocupación, especialmente porque los pacientes pediátricos trasplantados renales pueden tener, al menos en teoría, la misma esperanza de vida que la población pediátrica de su misma edad, y esta esperanza de vida se ve radicalmente disminuida cuando aumenta la morbilidad cardiovascular. La estrecha monitorización de los valores de anticalcineurínicos, glucosa, HbA_{1c}, colesterol y triglicéridos, y retirar los esteroides lo más precozmente posible y deseable antes del mes 12 postrasplante pueden minimizar esas complicaciones.

Pacientes y método

En un período de 2 años, se practicó trasplante utilizando riñón de cadáver (edad media del donante, 11 ± 9 años) en 18 niños y 13 niñas (edad media, 9 ± 8 años). La causa de su insuficiencia renal fue la nefropatía del reflujo (34 %), la hipoplasia renal (30 %), la glomerulonefritis (20 %), la nefritis tubulointersticial (8 %) y el síndrome hemolítico-urémico (8 %). El 70 % de los pacientes recibió hemodiálisis antes del trasplante durante menos de 12 meses (media, 6 ± 5 meses) y el 30 % restante fue trasplantado directamente cuando el filtrado era menor a 15 ml/min. En el período postrasplante se utilizó basiliximab en los días 0 y 4 y se administró tacrolimus por vía oral dentro de las 24 h postrasplante (0,15 mg/kg/día) para alcanzar entre 6 y 10 µg/ml. Se evitó concentraciones mayores disminuyendo apropiadamente la dosis administrada. Se administró también micofenolato mofetilo (MMF) al mismo tiempo (20 mg/kg/día) para obtener valores entre 2 y 4 ng/ml. Asimismo, se administró 6-metilprednisolona (dosis de 1,5 mg/kg/día en el día 7 postrasplante, que se disminuyó progresivamente hasta 0,15 mg/kg/día el día 90 y se suprimió completamente el día 360 en el 92 % de los pacientes). Con independencia del estado del donante en cuanto a citomegalovirus, se

aplicó profilaxis con ganciclovir (5 mg/kg/día) durante 2 semanas. El tiempo de isquemia fría fue inferior a 24 h (media, 12 ± 3 h) y todos los donantes eran ABO compatibles con 2*7-2 identidades. La función del injerto renal fue inmediata en el 84% de los pacientes, y en los siguientes días (4 ± 1 días) en el restante 16%. En este grupo de pacientes de función retrasada se sospechó necrosis tubular aguda. No se practicaron biopsias renales. No se registraron episodios de rechazo agudo o subagudo. Se detectó hipertensión en el 60% de los pacientes durante el primer mes postrasplante, que se controló con uno o 2 medicamentos y se relacionó directamente con la administración de esteroides. Todos eran normotensos cuando recibieron esteroides por debajo de 0,3 mg/kg/día. Se determinaron glucosa basal, HbA_{1c}, colesterol y triglicéridos. Se utilizó la prueba de la t de Student para comparar estos parámetros.

Resultados

La concentración de tacrolimus se mantuvo en $8 \pm 2,2$ µg/ml durante los primeros 3 meses y después, durante el período de observación de 2 años, en $6 \pm 2,3$ µg/ml.

La media de la concentración de HbA_{1c} no difirió entre los basales, antes del trasplante ($5,5\% \pm 0,4\%$), el mes 12 ($5,54\% \pm 0,32\%$) y el mes 24 ($5,48\% \pm 0,24\%$).

Los valores basales de glucosa fueron los mismos antes del trasplante (76 ± 10 mg/dl), el mes 12 (82 ± 8 mg/dl) y el mes 24 (84 ± 6 mg/dl). No se registró ningún episodio de diabetes postrasplante.

Los valores medios de colesterol y triglicéridos fueron de $211 \pm 47,5$ y $158 \pm 33,2$ mg/dl, respectivamente.

En el mes 12 postrasplante, tanto el colesterol como los triglicéridos disminuyeron significativamente ($192,8 \pm 43,6$ y 124 ± 26 mg/dl; $p < 0,001$) y en el mes 24 postrasplante ($198,3 \pm 18,3$ y $138 \pm 20,1$ mg/dl,

respectivamente; $p < 0,005$). Los valores de creatinina se mantuvieron entre 0,4 y 1,2 mg/dl.

Conclusiones

Actualmente, se considera que los trastornos de la glucosa y especialmente de los lípidos son los mayores efectos adversos de los inmunosupresores en niños¹. También en trasplantados renales adultos son mucho más comunes que en la población general². En este sentido son particularmente lesivos tanto los esteroides como el tacrolimus³.

La población que hemos estudiado mostró una buena evolución de los metabolismos glucídico y lipídico en un período de 2 años postrasplante renal. En el seguimiento posterior, la nefropatía crónica del injerto (NCI) es la causa más importante de deterioro de la función renal, y es una entidad que ejerce su acción lesiva con el tiempo y no se correlaciona linealmente con la concentración de creatinina o el filtrado glomerular. La evaluación de la NCI debe efectuarse mediante biopsia renal; sin embargo, observar metabolismos de la glucosa y de los lípidos normales nos da indicación adicional de una buena evolución. Cuando aparecen estos trastornos metabólicos, pueden indicar y a veces anticipar la aparición de la NCI. Algunos autores⁴ han enfatizado la utilidad de la HbA_{1c} en la detección subclínica de los trastornos del metabolismo de la glucosa en trasplantados renales y en la detección de la diabetes postrasplante. Con los inmunosupresores actuales, parece posible la reducción de las dosis empleadas, para lograr menos complicaciones con la misma incidencia de NCI⁵. A pesar de los temores iniciales sobre la toxicidad del tacrolimus en la célula beta pancreática, nuestros datos señalan que la monitorización de los parámetros expuestos, junto con el uso cuidadoso del tacrolimus y una retirada temprana de los esteroides, permite un tratamiento eficaz y seguro de los niños trasplantados renales.

Bibliografía

1. Giordano M, Colella V, Dammacco A, Torelli C, Grandaliano G, Teutonico A, Depalo T, et al. A study on glucose metabolism in a small cohort of children and adolescents with kidney transplant. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:330-6.
2. Herold KC, Nagamatsu S, Buse JB, Kulsakdinun P, Steiner DF. Inhibition of glucose-stimulated insulin release from beta TC3 cells and rodent islets by an analog of FK506. *Transplantation.* 1993;55:186-92.
3. Martínez-Castelao A, Hernandez MD, Pascual J, et al; investigators of the HIGLU study. Detection and treatment of postkidney trans-plant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc.* 2005;37:3813-6.
4. Hoban R, Gieda B, Temkit M, Saha C, Book BK, Baker E, et al. Utility of HbA_{1c} in the detection of subclinical post renaltransplant diabetes. *Transplantation.* 2006;81:379-83.
5. Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, Squiflet JP, Griyo JM; European tacrolimus/MMF Renal Transplantation Study Group. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2005;5: 87-95.