

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Daniel Rivera Tocancipá, Miguel Antonio Pérez González***

COMPARACIÓN DE ALEMTUZUMAB SUBCUTÁNEO VERSUS INTRAVENOSO: INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN EN RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO
PERDOMO (HUHMP) DE NEIVA AÑO 2007-2008

*Comparison between subcutaneous and intravenous alemtuzumab:
Effect of hypotension on renal transplant recipient*

*University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo (UHHMP)
in Neiva, 2007-2008*

Fecha de recibido: 15-09-2009 • Fecha de aprobación: 30-11-2009

Resumen

Objetivo: En trasplante renal, se emplean inmunomoduladores que evitan el rechazo del injerto. De los nuevos fármacos prometedores está el Alemtuzumab (Campath®). Su administración endovenosa se asocia a hipotensión arterial, potencialmente dañina para la viabilidad del riñón trasplantando. El presente estudio busca comparar el efecto hipotensor arterial del Alemtuzumab cuando se aplica vía subcutánea contra su administración vía endovenosa.

Métodos: Revisados los expedientes clínicos de pacientes llevados a trasplante renal durante el periodo comprendido entre 2007 y 2008 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) de

Neiva, se recolectaron los 12 primeros pacientes con administración del Alemtuzumab vía endovenosa comparándolo con los posteriores 12 cuya vía de administración fue subcutánea. Se determinó la incidencia de hipotensión y la necesidad de vasopresor entre los grupos.

Resultados: La incidencia de hipotensión en el grupo intravenosos fue de 66.7% (8 pacientes de 12) versus 41.7% (5 pacientes de 12) en el grupo subcutáneo, para una reducción relativa del riesgo de 37.5%, riesgo relativo indirecto (OR) de 0,63 IC95%: 0,07-1,88. Igual reducción se observó en requerimientos de vasopresor (dopamina): 66.7% en el grupo intravenosos y 41.7% en el grupo subcutáneo. Estas diferencias clínicas no alcanzan a ser estadísticamente significativas ($p=0.21$).

* Profesor Asistente, Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Salud. Universidad Surcolombiana. E-mail: riverato@hotmail.com

** Medico Universidad Surcolombiana, Neiva - Huila.

Conclusiones: El Alemtuzumab aplicado vía subcutánea versus vía endovenosa en receptor de trasplante renal durante inducción anestésica y como inductor de la inmunosupresión disminuye la incidencia de hipotensión arterial y requerimiento de vasopresor en 37.5%.

Palabras clave: Alemtuzumab, Trasplante renal

Abstract

Objective: immunomodulators are used in renal transplant to prevent graft rejection. Alemtuzumab (Campath®) is among the new promising medicines. Its intravenous administration is related to arterial hypotension which is potentially harmful to the transplanted kidney viability. This study intends to make a comparison between the arterial hypotensive effect of Alemtuzumab when subcutaneously administered and its intravenous administration.

Methods: once the medical histories of patients who had renal transplant (between 2007 and 2008 at UHHMP in Neiva) were checked, it was collected the first 12 patients with Alemtuzumab intravenously administered. They were compared with the next 12 patients whose administration was subcutaneous. It was determined the effect of hypotension and the need for vasopressor agents between the groups.

Results: the effect of hypotension on the intravenous group was of 66.7% (8 patients out of 12) versus 41.7% (5 patients out of 12), in the subcutaneous group. It means there was a relative risk reduction of 37.5%, indirect relative risk (OR) of 0,63 IC 95%: 0,07-1,88. The same reduction was observed regarding vasopressor requirements (dopamine): 66.7% in the intravenous group and 41.7% in the subcutaneous group. These clinical differences do not reach statistical significance. (p = 0.21)

Conclusion: there is a reduction in the effect of arterial hypotension and vasopressor requirement by 37.5% when Alemtuzumab is subcutaneously administered versus intravenously administered in renal transplant recipient during anesthetic induction and as an inductor of immunosuppression.

Key words: Alemtuzumab, Renal Transplantation.

INTRODUCCION

El Alemtuzumab es un poderoso anticuerpo monoclonal humanizado de ADN recombinante, dirigido a receptores de superficie celular CD52, que se expresa en la superficie celular de linfocitos B y T impidiendo la unión antígeno-anticuerpo, produciendo una lisis dependiente de anticuerpo con una profunda y duradera

linfopenia de células T CD4, hasta por 3 años⁽¹⁾. A pesar del efecto generado, es sorprendente la baja incidencia de infecciones serias en todos los estudios que están publicados.

El Alemtuzumab de amplio uso en hemato-oncología principalmente en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)⁽²⁾, presenta uso creciente en trasplante renal⁽³⁾ a partir del año 1998, extendiéndose posteriormente a trasplantes de otros órganos sólidos. Uno de los problemas anestésicos del trasplante renal es la presencia de hipotensión arterial, afectando directamente la viabilidad del injerto. La hipotensión puede ser incitada o agravada por el Alemtuzumab y está descrita con la aplicación endovenosa, así como con la llamada "tormenta de citoquinas" y el síndrome de liberación de citoquinas de primer dosis, caracterizado por fiebre e hipotensión arterial, mientras que su administración vía subcutánea, evita al parecer, esta reacción de primera dosis como lo describen estudios en hemato-oncología con pacientes de LLC, que reportan los primeros casos del uso subcutáneo del medicamento con buena efectividad clínica y menores efectos adversos⁽⁴⁾. Hay poco reporte en la literatura de esta vía de administración, en el paciente trasplantado renal y su efecto sobre la hemodinamia durante la anestesia⁽⁵⁾. Es por esto que el presente estudio tiene como objetivo principal, conocer la incidencia de hipotensión arterial, durante la anestesia, cuando se aplica el fármaco vía subcutánea versus su aplicación endovenosa, buscando mejorar la viabilidad del riñón trasplantado.

MATERIALES Y METODOS

Previa autorización de la coordinación regional de trasplantes del Huila, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a trasplante renal entre el año 2007 y 2008, se diseñó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva, donde resultan dos grupos de pacientes receptores de trasplante renal a comparar: Aquellos a quienes se les aplicó terapia de inducción inmunomoduladora con Alemtuzumab intravenoso con una mezcla de 30 mg del fármaco en 100 cc de SSN en 30 minutos y previos a la inducción anestésica, versus aquellos, quienes iniciaron dicho tratamiento con Alemtuzumab aplicado subcutáneo (30 mg/cc), en la pared abdominal anterior durante la inducción anestésica. Se obtuvieron los registros anestésicos de los primeros trasplantes renales realizados en la ciudad de Neiva, desde el año 2007, a quienes se les apli-

có Alemtuzumab intravenoso (12 pacientes en total), tomando las variables hemodinámicas de tensión arterial sistólica, diastólica y media y frecuencia cardíaca durante el procedimiento anestésico – quirúrgico, a intervalos de 3 minutos y se compararon con un número igual de pacientes (12), a los cuales se les aplicó el fármaco vía subcutánea en la pared abdominal anterior. Este cambio de conducta, intravenosa a subcutánea, se tomó en consenso con el grupo de trasplante al evaluar casos de hipotensión trasoperatoria en los trasplantes y acogiendo la recomendación de la bibliografía que esbozaba una menor incidencia de episodios de hipotensión, con la vía subcutánea y con el compromiso de realizar una evaluación en el tiempo. Desde el año 2008, se aplica rutinariamente el Alemtuzumab subcutáneo a los receptores de trasplante renal, como protocolo de manejo en el HUHMP de Neiva. Se revisaron 45 historias de pacientes con antecedente de trasplante renal, en el período comprendido entre el año 2007 al 2008. Estas fueron suministradas por el archivo del HUHMP de Neiva. Se seleccionaron todos los registros de pacientes con administración del Alemtuzumab intravenosos (IV), cuyas historias clínicas estuvieran completas (12 en total) y se compararon con igual número de registros completos para la administración subcutánea (SC).

Se tomó como desenlace final, la presencia de hipotensión definida como una caída mayor al 20%, en la tensión arterial sistólica o media con respecto a la inicial. El segundo desenlace, fue la necesidad de iniciar vasopresor, sin tener en cuenta la dosis o el tiempo de la infusión.

El protocolo anestésico para todos los pacientes en los demás aspectos, se mantuvo igual: Catéter Peridural para manejo de dolor postoperatorio, anestesia general inducida con Propofol

o Etomidato, Lidocaína, Fentanilo, Midazolam y Cisatracurio. Mantenimiento balanceado con Desflurane o Isoflurane a dosis sub MAC y Remifentanil endovenoso a dosis entre 0.05 y 0.3 mcg/K/min. Reversión de la anestesia según evaluación, extubación de los pacientes y según valoración clínica hemodinámica traslado a UCI o UCPA. Cuando se requirió apoyo vasopresor, se inició con dopamina y según respuesta se adicionaba noradrenalina. Cuando se requirió manejo de crisis hipertensivas, se acudió al β -bloqueador (Esmolol, Labetalolo) o Nitroprusiato de sodio. Todos los pacientes tuvieron monitoria básica intraoperatoria, más línea arterial y acceso venoso central con monitoria continua de la presión venosa central.

Análisis Estadístico

Los datos se tabularon y analizaron de manera univariada en el programa Epi Info 6.0. Con valoración de porcentajes y promedios para las diferentes variables y como estimador estadístico el Odds Ratio (OR), con prueba de significancia estadística con p menor a 0.05.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes en el grupo SC (12 pacientes) fue 37 años y en el grupo IV (12 pacientes) de 39.8 años, sin diferencias estadísticamente significativas. La terapia de soporte renal predominante, fue la hemodiálisis en el 66.7 % de los pacientes del grupo SC y el 75% del grupo IV. No hubo diferencia estadísticamente significativa del tiempo quirúrgico entre los grupos (grupo SC: 164.2 minutos, grupo IV: 168.8 minutos, $p= 0.80$), ni en el sangrado perioperatorio (grupo SC: 533 cc y grupo IV: 408 cc, $p= 0.38$) (Tabla 1).

Tabla 1. Valores promedio de las variables descriptivas en pacientes posterior a la utilización de Alemtuzumab Subcutáneo o Alemtuzumab Endovenoso.

	Alemtuzumab Subcutáneo (n= 12)	Alemtuzumab Endovenoso (n= 12)
Edad promedio	37 años	39.8 años
Terapia dialítica: Hemodiálisis	66.7%	75%
Terapia dialítica: Peritoneal	33.3%	25%
Tiempo Quirúrgico	164.2 min	168.8 min
Días de hospitalización	8.2 d	7.7 d

*Diferencia estadísticamente significativa $P > 0.05$

La utilización de vasopresor (Dopamina en todos los casos), fue mayor en el grupo del Alemtuzumab IV con 66.7% (8 de 12 pacientes) versus el 41.7% (5 de 12 pacientes) en el grupo SC. De igual forma hubo mas episodios de hipotensión (definida como caída de la presión arterial sistólica o presión arterial media mayor a 30% de la inicial), en el grupo IV (8 de 12 pacientes para el 66.7%), al comparar con el grupo SC (5 de 12 pacientes para el 41.7%) (Figura 1). Aunque la diferencia clínica puede ser considerada importante, ya que la incidencia de hipotensión y de utilización de vasopresor tuvo Reducción de Riesgo Absoluto (RAR) de 25 puntos al administrar el Alemtuzumab subcutánea respecto a la aplicación endovenosa, desde el punto de vista estadístico la diferencia no fue significativa en ninguno de los dos casos con $p=0,21$ en ambas comparaciones. El número necesario de pacientes a tratar para este desenlace (NNT) es de 4.

El agente anestésico inhalado, utilizado para ambos grupos fue el Desflurano, pero en el grupo del Alemtuzumab endovenoso, se uso Isorane en un 9.1% de los casos. En todos la administración de halogenado, fue a dosis Sub MAC. El volumen de cristaloides perioperatorios, fue levemente mayor para el grupo SC (4750 cc versus 3958 cc) sin diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.28$).

ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados del presente trabajo, muestran que la administración subcutánea del Alemtuzumab, disminuye los episodios de hipotensión arterial y los requerimientos de vasopresor (Dopamina) al compararse con la administración vía intravenosa. Sin embargo, a través del tiempo, se ten-

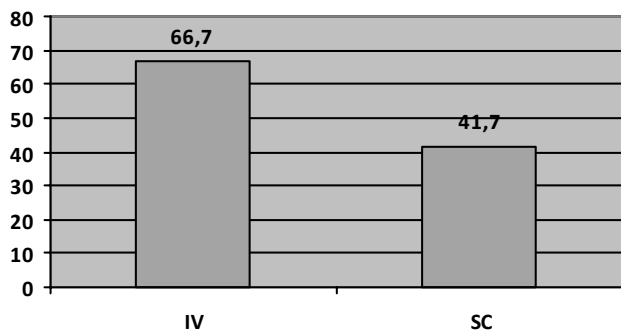


Figura 1. Incidencia de hipotensión arterial en pacientes posterior a la utilización de vasopresor (Dopamina en todos los casos), posterior al uso de Alemtuzumab Endovenoso y Alemtuzumab subcutáneo.

drá que valorar si la efectividad como inductor de la inmunomodulación de la respuesta del receptor de trasplante renal, se mantiene aunque en otros escenarios, donde se usa este medicamento, ha existido una buena experiencia con esta vía de administración, sin alterar la eficacia, como en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica – LLC que es donde mas experiencia se tiene con el Alemtuzumab (hemato-oncología), de tal manera que sus experiencias son extrapoladas a los grupos de trasplantes, donde estudios pequeños en trasplante renal y pancreático-renal, han reportado en principio buenos resultados tanto en disminución de complicaciones, como en mantenimiento de la efectividad^(6,7). A este respecto nuestro estudio aporta evidencia similar, a lo poco reportado en la literatura. Sin embargo, el presente trabajo, es susceptible de sesgos, debido principalmente a su carácter observacional y por ende al no control de variables de confusión, como la utilización precisa de determinados fármacos (ej, inductores o halogenados), o el estado de hidratación previo del paciente (tiempo de la última diálisis, registro y seguimiento de PVC, co-morbilidades). Aún así, los resultados van en la misma dirección de lo reportado en la literatura, como el estudio de Clatworthy y colaboradores⁽⁸⁾, mostrando menor efecto adverso, con la vía subcutánea y manteniendo el rechazo del injerto y sobrevida de los pacientes a 1 año de manera similar a la vía endovenosa. El Alemtuzumab, está pasando de ser un medicamento promotor en trasplantes^(9,10), a ser una realidad^(11,12), tanto en adultos como en pediátricos^(13,14) más aún si se disminuye su efecto hipotensor tan temido en el acto anestésico, para la viabilidad del injerto y la producción de morbilidades. Queda un campo de investigación amplia para ajustar las diferentes variables y diseñar ensayos clínicos controlados dobleciegos y aleatorizados, que permitan dar mayor precisión y validez a los resultados en los dos aspectos importantes: Disminución de efectos adversos manteniendo la efectividad del fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frampton JE, Wagstaff, AJ. Alemtuzumab. *Drugs*. 2003;63(12):1229-1243.
2. Kaufman M, Rai KR. Alemtuzumab in the Up-Front setting. *Therapeutics and Clinics Risk Management*. 2008;4(2) 459-464.
3. Margreiter R, Klempnauer J, Neuhaus P. et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplanta-

- tion: results of a prospective randomized trial. *American Journal of Transplantation*. 2008; 8(7):1363-1364.
4. Cortelezi A, Pasquini MC, Sarina B. *et al.* A pilot study of low dose subcutaneous alemtuzumab therapy for patients with chemotherapy-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2005; 90 (3):410-412.
 5. Vo AA, Weshler EA, Wang J. *et al.* Analysis of Subcutaneous (SQ) of Alemtuzumab Induction Therapy in Highly Sensitized Patients Desensitized With IVIG and Rituximab. *American Journal Transplantation*. 2008;8:144-149
 6. Kirsch BM, Haidinger M, Zeyda M. *et al.* Alemtuzumab (Campath-1H) induction therapy and dendritic cells: Impact on peripheral dendritic cell repertoire in renal allograft recipients. *Transplant Immunology*. 2006;16(3-4):254-7.
 7. Ciancio G, Burke GW. Alemtuzumab (Campath-1H) in kidney transplantation. *American Journal Transplantation*. 2008;8(1): 15-20.
 8. Clatworthy MR, Sivaprakasam R, Butler AJ *et al.* Subcutaneous administration of alemtuzumab in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2007;84(12):1563-1567.
 9. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ. *et al.* The use of Campath-1H as induction therapy in renal transplantation: preliminary results. *Transplantation*. 2004;78(3):426-33.
 10. Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): A Systematic Review in Organ Transplantation. *Transplantation* 2006; 81(10):1361-1367,
 11. Tan HP. Preconditioning with alemtuzumab (Campath 1H) can simplify the immunosuppression regimens needed for pediatric kidney transplant patients. *American Transplant Congress: Abstract*, 2007. University of Pittsburgh, Pennsylvania.
 12. Hale DA. Basic Transplantation Immunology. *Surgical Clinics of North America*. 2006;5:1103-1125.
 13. Sonia L. Christopher JC. Perioperative management of immunosuppression. *Surgical Clinics of North America*. 2006;5:1167-1183
 14. Elstrom RL, Martin P, Leonard JP. New biologic agents and immunologic strategies. *Hematology and Oncology Clinics of North America*. 2008;22:1037-1049.



**UNIVERSIDAD
SURCOLOMBIANA**

FACULTAD DE SALUD