



Proteinuria y albuminuria en trasplante renal

Dra. Vanesa Pomeranz
Agosto 2013

- Proteinuria $> 3\text{gr/día}$ peor pronóstico en Tx ¹
- Proteinuria y microalbuminuria precoces dan información sobre el donante, isquemia reperforación, se asocian con desarrollo de Ac. donante específicos, DBT, eventos CV, y reducción de sobrevida del paciente y del injerto
- Orina de 24 hs: mejor porque mide además Na y urea urinarios
- No es simple la relación entre proteinuria y albuminuria en Tx (proteinuria sin albuminuria y al revés)

Prevalencia:

- 1/3 de los Tx algún grado
- Cuando aparece precozmente, en general no varía durante el primer año (salvo GP de novo o recurrencia)
- > 1 año, aumenta con el tiempo

Causas de proteinuria precoz:

- 1-3 meses: de los riñones nativos o daño renal pre o post Tx inmediato
- > 1 año: sin rol de los riñones nativos ^{1,2}
- Proteinuria persistente o que no mejora indica falla del injerto

1: D'Cunha PT, Parasuraman R, Venkat KK. Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation. Am J Transplant 2005; 5: 351.

2: Myslak M, Amer H, Morales P, et al. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. Am J Transplant 2006; 6: 1660.

Asociación de proteinuria temprana con AP

- Nefrótica: GEFS, GP de novo o recurrencia, GP del Tx (>1 año)
- En asiáticos, 62% nefropatía por IgA ¹
- >incidencia de rechazo agudo, FIAT y enfermedad glomerular, si proteinuria > 150 mg/día que sin ella
- Relación independiente con sobrevida ²

1-Park JH, Bok HJ, Kim BS, et al. Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1924

2-Amer H, Fidler ME, Myslak M, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007; 7: 2748.



Proteinuria precoz y características de donante y receptor

- Edad > 60
- Causa de muerte CV
- HTA
- IR
- Exceso de Na
- EGF y DGF
- mTOR
- Proteinuria (sin microalbuminuria): peso, glucemia en ayunas, ciclosporina, IR, HTA, TBQ

Impacto de mTOR

- 23-48% con sirolimus en los primeros meses
- Más frecuente en insuficiencia renal y puede ser reversible
- Puede inducir GEFS
- Reduce la expresión proteica en diafragma de filtración (dosis dependiente)¹, y reduce la expresión del VEGF

¹-Stallone G, Infante B, Pontrelli P, et al. Sirolimus and proteinuria in renal transplant patients: evidence for a dose-dependent effect on slit diaphragm-associated proteins. *Transplantation* 2011; 91; 99

- Efecto de proteinuria en Fx renal no claro
- Estudio reciente la asoció a deterioro de Fx renal¹
- El efecto de los mTOR en la Fx renal dependería de la proteinuria inicial
- Switch de CIN a mTOR mejoraría Fx renal en pacientes sin proteinuria, pero peor Fx renal si la tienen
- Cutoff de proteinuria propuestos: 0,1 a 0,35 g/día a $> 0,8$ ^{2,3}

1-Legendre C, Brault Y, Morales JM, et al. Factors influencing glomerular filtration rate in renal transplantation after cyclosporine withdrawal using sirolimus-based therapy: a multivariate analysis of results at five years. Clin Transplant 2007; 21: 330.

2-Letavernier E, Peraldi MN, Pariente A, et al. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. Transplantation 2005; 80: 1198.

3-Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation 2009; 87: 233

Tipos de proteinurias

- Estudio reciente: 85,8% normoalbuminuria y 13,7% microalbuminuria¹
- De los que tienen proteinuria, 25,7% normo, 54% micro, y 20% macroalbuminuria
- proteinuria < 0,25 en general es no albuminuria
- > 1 gr, albúmina principalmente

¹ Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, et al. Respective predictive role of albuminuria and non-albumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. Am J Transplant 2007; 7: 2775.

Asociación con Ac anti HLA

- Proteinuria no albúmina más frecuente en pacientes sensibilizados y con rechazo
- DSA + tienen > proteinuria
- La proteinuria aparece antes de los DSA
- > pérdida de injertos si proteinuria >0,2 g/día + DSA

Factor de riesgo de pérdida de injertos

- Indica lesión renal
- > 0,5 g/día peor sobrevida del injerto ^{1,2}
- Proteinuria leve al mes del Tx se asocia a pérdida del injerto
- Se asocia a proteinurias con/sin albuminuria ³

1-Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, et al. Chronic allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518

2-Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, et al. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 3): 47.

3-Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, et al. Respective predictive role of albuminuria and non-albumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2775.

Factor de riesgo de eventos CV

- Proteinuria al año, mayor riesgo de muerte CV ¹
- Proteinuria persistente predictora de cardiopatía isquémica y enfermedad vascular periférica ²
- Microalbuminuria fuerte predictora de muerte CV ³

1-Roodnat JI, Mulder PGH, Rischen-Vos J, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 438.

2-Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1345

3-Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, et al. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 618.

Factor de riesgo de DBT

- Proteinuria al 5to día del Tx se asocia a DBT (aunque también puede reflejar eventos iniciales) ¹
- Al 3er mes es factor independiente de DBT ²
- Riesgo > si macroalbuminuria
- Proteinuria > 1 g no es factor de riesgo, si las de bajo grado y albúmina

1-Kuypers DR, Claes K, Bammens B, et al. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2033

2-Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, et al. Early pulse pressure and proteinuria as independent risk factors for new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 1719.



Factor de riesgo de muerte

- > riesgo de muerte
- Microalbuminuria asociada a riesgo de muerte no CV, especialmente PTLD

Opciones terapéuticas

- IECA/ARA II: estudios observacionales o trials pequeños, con resultados conflictivos
- Estudios observacionales: la mayoría sugieren que reducen proteinuria, especialmente si CAN
 - Sobrevida si IECA/ARA 2 59% Vs 41% sin uso
 - Para la > de estudios mejorarían proteinuria y Fx renal

I.Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type I receptor R antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 889.

Estudios randomizados

- La mayoría sin poder estadístico o end points duros
- Para la > reducen proteinuria pero sin mejorar Fx renal o sobrevida del injerto
- Evitarlos en postTx inmediato por hiperkalemia ¹

1. Formica RN Jr, Friedman AL, Lorber MI, et al. A randomised trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1389.

Revisiones sistemáticas

- Reciente revisión, de introducción de IECA/ARA II luego del 3^{er} mes postTx
- 21 estudios-1549 pacientes
- Reducción significativa del FG (-5.8mL/min) y proteinuria -0.47 mg/día

I. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, et al. Renin angiotensin system blockade in renal transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007; 7: 2350.

Tratamientos combinados

- Bloqueantes cálcicos de elección si ciclosporina por vasodilatación aferente ¹
- Enalapril + amlodipina: mejor control de TA, > reducción de albuminuria, creatinina estable

1-Carmines PK, Mitchell KD, Navar LG. Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics and glomerular function. *Kidney Int Suppl* 1992; 36: S43.

2-Halimi JM, Buchler M, Giraudeau B, et al. ACEI-CCB combination in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a prospective randomized trial. *Clin Transplant* 2007; 21: 277.

Otros tratamientos

- Bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos preservan Fx renal durante primeras semanas postTx, pero no reducen albuminuria como IECA
- Espironolactona reduce proteinuria en proteinuria masiva en combinación con IECA/ARA 2
- Sin estudios de aliskiren y análogos vitamina D

Entonces...

- Es razonable usar IECA/ARA 2 si proteinuria persistente > 1 gr/día
- Beneficio incierto entre 0.5 y 0.9, pero probablemente no deletéreo si clearance > 30 mL/min
- <0.5 beneficio menos demostrado aún
 - Si HTA, iniciar con bloq Ca, esp en combinación con CIN
 - Combinar IECA/ARA 2 + bloq Ca

Conclusiones:

- Proteinuria persistente: 0.5 o 1 gr/día por 6 meses
- Se puede usar proteína/creatinina, pero microalbuminuria es factor de riesgo de pérdida del injerto
- Medir TA ambulatoria frecuentemente
- Medir proteinuria frecuentemente
- Control metabólico frecuente
- Proteinuria temprana leve es una alerta de menor supervivencia del injerto, del paciente, de eventos CV y DBT