

Trabajo de investigación

Conversión temprana de los inhibidores de la calcineurina (ICN) a sirolimus (SRL) como terapia de mantenimiento en pacientes con trasplante renal: 2 años de seguimiento prospectivo

Gustavo Martínez-Mier,^{*‡} Marco T Méndez-López,^{*} Luis F Budar-Fernández,^{*}
Sandro F Ávila-Pardo,^{*‡} Felipe González-Velázquez[§]

^{*} Departamento de Trasplante de Órganos. IMSS Centro Médico Nacional «Adolfo Ruiz Cortines» Veracruz, México.

[‡] Departamento de Trasplante de Órganos. Hospital General de Veracruz, Veracruz, México.

[§] Departamento de Investigación. IMSS Centro Médico Nacional «Adolfo Ruiz Cortines», Veracruz, México.

RESUMEN

Objetivos: La conversión temprana del régimen ICN a mofetil micofenolato (MMF)/sirolimus (SRL) ha mostrado beneficios en la función del injerto y en la supervivencia del injerto y del paciente con una baja tasa de rechazo en el trasplante de riñón. Se evaluó el impacto de la conversión temprana a MMF/SRL en pacientes retirados del ICN. **Material y métodos:** Se dio seguimiento prospectivo a 32 pacientes durante 25 meses. Ellos fueron convertidos de ICN a SRL antes de 12 meses después del trasplante. Los pacientes fueron sometidos a un abrupto cese del ICN con introducción de SRL y ajuste para mantener niveles de 5-10 ng/mL. El MMF se redujo a 1-1.5 g/día. **Resultados:** 19 pacientes, (59.4%) eran hombres. La edad media fue de 29.6 ± 9.8 años. La mayoría de los injertos fueron de donantes vivos ($n = 26$, 81.3%). La edad media de los donantes fue de 41.7 ± 9.5 años. El tiempo medio de conversión a SRL fue de 6.1 ± 2.8 meses. La tasa de rechazo agudo postconversión fue de 6.25%. Todos los pacientes han sido seguidos durante nueve meses. La supervivencia del paciente/injerto fue del 96 y 90%. El nitrógeno ureico en sangre (BUN) disminuyó durante el estudio ($p < 0.05$), la creatinina sérica mejoró ($p < 0.005$) hasta los 12 meses de seguimiento. La media de la tasa de filtrado glomerular (TFG) se incrementó ($p < 0.005$) hasta los 18 meses de seguimiento. Se incrementó la excreción de proteína urinaria de 24 horas ($p < 0.05$) tres meses después de la conversión. La tasa de retiros fue de 12.5%. **Conclusiones:**

ABSTRACT

Objectives: Early conversion from CNI to MMF/SRL regimen has shown benefits in graft function and patient/grant survival with low rejection rate in kidney transplantation. We evaluated the early conversion impact of MMF/SRL in patients withdrawn from CNI. **Material and Methods:** We prospectively followed 32 patients converted from CNI to SRL before 12 months following transplantation during 25 months. Patients underwent abrupt CNI cessation with SRL introduction and adjustment to maintain 5-10 ng/mL levels. MMF decreased to 1-1.5 gr/day. **Results:** 19 patients (59.4%) were male. Mean age was 29.6 ± 9.8 years. Most grafts were living donors ($n=26$, 81.3%). Mean donor age was 41.7 ± 9.5 years. Mean SRL conversion time was 6.1 ± 2.8 months. Postconversion acute rejection rate was 6.25%. All patients has been followed for 9 months. Patient/grant survival was 96 & 90%. BUN decreased throughout the study ($p < 0.05$), SCr improved ($p < 0.005$) up to 12 months of follow-up. Mean estimated GFR increased ($p < 0.005$) up to 18 months of follow-up. 24 hour urine protein excretion was increased ($p < 0.05$) 3 months after conversion. Withdrawal rate was 12.5%. **Conclusions:** Early conversion from CNI to SRL in low to moderate risk patients, is safe, well tolerated and associated with a significantly increase in estimated GFR following SRL introduction.

La conversión temprana de los ICN a SRL en pacientes de riesgo bajo a moderado es segura, bien tolerada y se asoció con un aumento importante de la TFG estimada, después de la introducción de SRL.

Palabras clave: mTOR, inmunosupresión, trasplante renal.

La supervivencia de los receptores de trasplante renal ha mejorado mucho en los últimos años desde la introducción de los inhibidores de la calcineurina (ICN), ciclosporina (CsA) y tacrolimus (Tac). Un ICN asociado con mofetil micofenolato (MMF) se ha convertido en la piedra angular del tratamiento inmunosupresor, lo que reduce la incidencia de los episodios de rechazo agudo temprano (ARE) (<10%) y mejora la supervivencia del injerto de corto plazo (1 año) (> 90%).¹ A pesar de las mejoras en los primeros resultados, la pérdida del aloinjerto tardía aún se mantiene constante.² La exposición a los ICN a menudo se asocia con disfunción renal progresiva, que resulta en nefropatía caracterizada por hialinosis arteriolar, fibrosis intersticial y atrofia tubular.^{3,4} Estos cambios patológicos pueden ocurrir como a los tres meses después del trasplante, con una prevalencia de hasta el 92% a un año, llegando a ser universales en biopsias de protocolo en el año posterior al trasplante 1-10.⁴

Los inhibidores del blanco de rapamicina (mTOR), como sirolimus (SRL), son una nueva clase de inmunosupresores menos nefrotóxicos, que han aumentado el arsenal terapéutico inmunosupresor. Inicialmente, un ensayo multicéntrico demostró los efectos beneficiosos de la retirada de la CsA en términos de mejora de la función renal en pacientes con trasplante renal que inicialmente recibieron CsA/SRL/esteroides.⁵ Entonces, la conversión de un régimen ICN, basado en una combinación de MMF/SRL, se ha investigado como estrategia de rescate para pacientes con función renal deteriorada debido a la nefropatía crónica del injerto que muestra la estabilización y/o mejora de la función del injerto con una baja tasa de ARE y excelente supervivencia paciente/injerto.⁶⁻¹⁰ Además, varios estudios han evaluado *de novo* regímenes SRL/MMF en comparación con una combinación de MMF/ICN, que muestran función renal mejorada en el tratamiento MMF/SRL,¹¹⁻¹³ aunque *de novo* el uso de MMF/dosis baja de SRL, dio como resultado un mayor riesgo de rechazo agudo, fracaso del tratamiento y reducción de la supervivencia del aloin-

Key words: mTOR, immunosuppression, renal transplantation.

jerto en comparación con MMF/Tac.^{14,15} Algunos estudios promueven la introducción muy temprana de SRL (10 a 24 días después de trasplante renal) tratando de mejorar la función del injerto renal a un año.¹⁶ Recientemente, dos estudios publicados han examinado los efectos de conversión de CsA a SRL temprana a los tres meses postrasplante y se encontró una mejor función del injerto renal al final de un año¹⁷⁻¹⁹ con beneficios renales que se mantuvieron durante cuatro años postrasplante en algunos pacientes,¹⁸ pero con medidas similares de la función renal y una tendencia a menos ARE y menos pérdidas de injerto en comparación con un grupo tratado con CsA tras dos años de conversión a SRL.¹⁹ Para confirmar estos hallazgos, se evaluó el impacto de MMF/SRL en términos de función renal y del balance riesgo-beneficio en pacientes que hayan sido retirados de la ICN antes de 12 meses después del trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Seguimos prospectivamente a 32 pacientes que recibieron un primer injerto renal y fueron convertidos de ICN a SRL antes de 12 meses después del trasplante, desde septiembre del 2008 hasta octubre del 2010 en dos centros de trasplante en Veracruz, México. Nuestro estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional y cumple con las Buenas Prácticas Clínicas y con la Declaración de Helsinki. La inmunosupresión antes de la conversión consistió de CsA o Tac, MMF y esteroides en todos los pacientes. Los pacientes fueron considerados para la conversión si eran mayores de 18 años en el momento de la conversión y si tenían una tasa de filtración glomerular (TFG) calculada de acuerdo con la fórmula de seis variables de la dieta modificada en la enfermedad renal del grupo de estudio (DMER-6), $\geq 20 \text{ mL/min}$,²¹ 24 excreción urinaria de proteínas $\leq 500 \text{ mg/día}$, hemoglobina $\geq 10 \text{ mg/dL}$, recuento de leucocitos $> 3,000/\text{mm}^3$, plaquetas $> 75,000/\text{mm}^3$, colesterol sérico $< 300 \text{ mg/dL}$. Los pacientes no fueron considerados para la conversión a SRL si habían sufrido

de hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos, infección sistémica, trastornos gastrointestinales graves, VIH, hepatitis B o C, PRA < 30% pre trasplante, episodios anteriores de rechazo agudo resistente a los esteroides probado en biopsia (BPAR), episodios BPAR > 1, embarazo, problemas relacionados con la herida y complicaciones urológicas.

Todos los pacientes fueron sometidos al cese abrupto del ICN la noche antes y se añadió SRL a la mañana siguiente a 2 mg/m² de superficie corporal. Cuando se utilizó, se administró una dosis de carga de 6 mg de SRL. Se ajustó la dosis de SRL para mantener un nivel en sangre de 5-10 ng/mL. El MMF se redujo un mes después de la conversión a SRL 1-1.5 g/día. Por la práctica local en ambos centros, todos los pacientes recibieron y se mantienen con prednisona oral (5 mg) por seis meses después del trasplante y aún después. No se llevó a cabo biopsia de protocolo antes de la conversión.

Los datos se obtuvieron de los registros médicos de los pacientes. Éstos incluyen demográfica del paciente y sus características básicas; hemoglobina en sangre, albúmina en suero, fósforo en suero, nitrógeno ureico en sangre (BUN) creatinina sérica (Crs), FG por MDRD-6 y el perfil de lípidos (colesterol y triglicéridos). La proteinuria de veinticuatro horas se determinó y se midió en mg/día. Se registró un perfil de seguridad incluyendo todos los eventos adversos. Se evaluaron la interrupción del tratamiento y/o las medicaciones concomitantes. Los episodios de BPAR, así como la supervivencia del paciente/injerto fueron documentados. Los datos de química de la sangre en los pacientes cuyos injertos se perdieron, no se incluyeron en el análisis. Los datos se presentan a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, respectivamente.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva se presenta como promedio y desviación estándar para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas. Los promedios de grupo de una variable continua en cada punto de tiempo se compararon mediante la prueba t pareada o la prueba de rango con signo de Wilcoxon según fuese necesario. Los resultados se analizaron considerando una población que incluía a todos los pacientes con injerto funcionante. Los resultados se tomaron como estadísticamente significativos si los valores de p eran menores o iguales a 0.05. Los datos fueron analizados con el programa SPSS 17.0 (Chicago, IL, EE.UU.)

RESULTADOS

Características básicas

Treinta y dos pacientes (n = 32) fueron convertidos de ICN a SRL. Diecinueve pacientes (n = 19, 59.4%) eran hombres y 13 (40.6%) mujeres. La edad media fue de 29.6 ± 9.8 años (rango 18-58). El IMC promedio fue de 23.4 ± 3.3 kg/m² (rango 17.2 a 30.8) y la media de BSA fue de 1.67 ± 0.19 m² (rango 1.35-2.13) por el método Mosteller.²⁰ Las causas de su enfermedad renal terminal fueron las siguientes: desconocida (n = 11, 34.7%), glomerulonefritis (n = 6, 18.7%), nefritis intersticial (n = 5, 15.6%), hipertensión (n = 5, 15.6%), diabetes mellitus (n = 2, 6.2%), enfermedad del riñón poliquístico (n = 2, 6.2%) y agenesia renal (n = 1, 3.1%). Todos los pacientes presentaron una prueba cruzada de concordancia negativa por citometría de flujo. La mayoría de los pacientes recibieron un injerto de donante vivo (n = 26, 81.3%). Todos los injertos de donantes fallecidos (n = 6, 19.3%) eran donantes con criterios estándar y tenían un tiempo de isquemia fría (CIT) promedio de 16.6 ± 4.2 horas (rango 12-24). La edad media de los donantes fue de 41.7 ± 9.5 años (rango 15-57). Retardo en la función del injerto se presentó en dos pacientes (6.3%). El tiempo medio de la conversión de ICN a SRL después del trasplante fue de 6.1 ± 2.8 meses (rango 2-12). Sólo un paciente sufrió un episodio anterior de BPAR cinco meses antes de la conversión a SRL (BANFF IA) y recibió terapia de pulso de esteroides con éxito.

Inmunosupresión

Se utilizó inducción con basiliximab en 12 pacientes (37.5%). CsA fue el ICN más común, utilizado en 90.6% (n = 29). La dosis de Tac antes de la conversión fue de 6 mg/día en todos los pacientes Tac (n = 3). La dosis media de CsA fue de 226 ± 74.5 mg/día (rango 160-300). Veintitrés pacientes (n = 23, 71.8%) estaban en dosis completa de MMF (2 g/día) antes de la conversión (dosis media: $1,796.8 \pm 356$ mg/día, rango de 1,000 a 2,000). El descenso medio de dosis de MMF durante todo el estudio y la última dosis media registrada en todos los pacientes fue de $1,359.3 \pm 261.3$ mg/día (rango 500-1,500) ($p < 0.0001$).

Una dosis de carga de 6 mg de SRL se administró a 23 pacientes (71.8%). El resto de los pacientes no recibió dosis de carga. La dosis inicial de conversión a SRL fue de 2.71 ± 0.63 mg/día (rango 1-4). Hubo una progresiva y significativa disminución en la dosis de

SRL a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses en comparación con la dosis basal (2.51 ± 0.67 , $p = 0.034$; 2.43 ± 0.67 , $p = 0.01$; 2.33 ± 0.67 , $p = 0.004$; 2.24 ± 0.71 , $p = 0.003$; 2.31 ± 0.7 , $p = 0.11$; 2.35 ± 0.74 , $p = 0.02$ mg/día, respectivamente). El rango de SRL fue 1-3 mg/día después de la conversión en cualquier momento del estudio. Los niveles de SRL en sangre fueron de 5.8 ± 2.8 , 6.1 ± 2.8 , 5.9 ± 2.3 , 5.8 ± 2.5 , $5.6 \pm 5.9 \pm 3$ y 2 ng/mL a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, respectivamente.

Rechazo agudo

Dos pacientes desarrollaron episodios de BPAR, dando una tasa de rechazo agudo postconversión de 6.25%. Un paciente interrumpió su régimen de inmunosupresión 12 meses después de la conversión a SRL y esto condujo a la pérdida del injerto a pesar del tratamiento con timoglobulina (BANFF IIB rechazo). El otro episodio de rechazo se produjo tres meses después de la conversión y respondió satisfactoriamente al tratamiento con pulsos de esteroides (BANFF IA).

Evolución del paciente y del injerto

Todos los pacientes que han estado en la terapia de SRL han sido seguidos durante al menos nueve meses. Tres injertos se perdieron durante el seguimiento dando un 90.6% de supervivencia del injerto. Las causas de pérdida del injerto fueron: muerte, rechazo agudo e infección por virus BK a las 9, 12 y 14 meses después de la conversión a SRL respectivamente. Un paciente falleció con un injerto funcionante por una ci-

rugía intestinal de emergencia, dando una supervivencia de los pacientes del 96.9%.

Función renal

En el cuadro 1 se presentan los resultados de las mediciones de la función renal. BUN se redujo significativamente ($p < 0.05$) durante todo el estudio. La Crs mejoró durante el estudio de seguimiento, pero no alcanzó significación estadística a los 18 y 24 meses después de la conversión a SRL. En general, la media del FG estimado por MDRD-6 aumentó en 10 mL/min durante el estudio de seguimiento, pero no fue estadísticamente significativa a los 24 meses después de la conversión a SRL. En forma opuesta a estos resultados, la excreción urinaria de proteínas en 24 horas (mg/día) fue significativamente mayor ($p < 0.05$) a los tres meses después de la conversión. Sin embargo, la media de proteinuria en 24 horas se mantuvo por debajo del rango de síndrome nefrótico. Tres pacientes (9.3%) tuvieron una excreción urinaria de proteínas en 24 horas > 500 mg/día en dos visitas a la clínica registradas en sus expedientes.

Determinaciones de laboratorio

Después de la conversión, la hemoglobina en suero no evidenció diferencias estadísticamente significativas a lo largo del seguimiento. Hubo una disminución en fósforo sérico en casi todos los tiempos de estudio. El colesterol sérico sí aumentó después de la conversión a SRL y fue casi estadísticamente significativo

Cuadro 1. Cambios en el BUN, la creatinina sérica y el FG desde el inicio hasta los 24 meses.

	Línea base (n = 32)	3 meses (n = 32)	6 meses (n = 32)	9 meses (n = 27)	12 meses (n = 27)	18 meses (n = 16)	24 meses (n = 16)
BUN (mg/dL) (media + DE) (rango)	29.9 ± 10.3 12.6-53.5	18 ± 6 10-34.2	17.8 ± 5.7 9-36	17.8 ± 6.6 10-44.9	16.7 ± 3.6 10-23.9	17.2 ± 5.4 10.5-26.6	18.4 ± 7.4 10.5-38.5
<i>p</i>		0.002	0.0001	0.002	0.0001	0.001	0.004
Creatinina sérica (mg/dL) (media + DE) (rango)	1.46 ± 0.48 0.9-3.3	1.3 ± 0.31 0.8-1.9	1.3 ± 0.31 0.8-1.9	1.32 ± 0.25 0.9-1.7	1.33 ± 0.31 0.7-1.9	1.28 ± 0.31 0.8-2	1.33 ± 0.39 0.9-2.5
<i>p</i>		0.004	0.01	0.024	0.04	0.206	0.267
TFGe (mL/min) (media + DE) (rango)	59.1 ± 15.4 27-84.6	68.5 ± 16.6 43.2-98.1	68.4 ± 16.8 40.6-106.5	66.3 ± 14.1 44.3-99	68 ± 20.2 44-141.4	72.6 ± 18.7 41.4-109	69.5 ± 14.9 34-91.5
<i>p</i>		0.001	0.001	0.011	0.02	0.022	0.09
Proteinuria (mg/día) (media + DE) (rango)	61.7 ± 85.8 0-254	131.1 ± 211.3 0-988	160.2 ± 177.6 0-950	189.1 ± 173.5 0-864	188.9 ± 132.3 0-615	$215.2 \pm 175.4.2$ 0-704	333.2 ± 216.1 25-731
<i>p</i>		0.003	0.001	0.001	0.001	0.003	0.005

Abreviaturas: BUN= Nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, TFGe= Tasa de filtrado glomerular estimado por MDRD-6. *p*= Valor de la prueba de rango con signo de Wilcoxon.

Cuadro 2. Cambios en las determinaciones de laboratorio desde el tratamiento con ICN y durante el seguimiento después de la conversión a SRL.

	Línea base (n = 32)	3 meses (n = 32)	6 meses (n = 32)	9 meses (n = 26)	12 meses (n = 25)	18 meses (n = 16)	24 meses (n = 13)
Hemoglobina (g/dL) (media + DE)	13 ± 1.5	12.5 ± 1.6	12.9 ± 1.7	12.9 ± 1.6	13 ± 1.4	13.8 ± 2	13.6 ± 1.3
(rango)	10.1-16	9.19-16.5	8.5-16.3	9.5-17.3	9.2-17.3	11-19.9	11.1-16.2
p		0.304	0.6	0.926	0.683	0.81	0.423
Fósforo (mg/dL) (media + DE)	3.1 ± 0.91	2.7 ± 0.45	2.93 ± 0.47	2.82 ± 0.41	2.86 ± 0.49	3 ± 0.83	3.08 ± 0.53
(rango)	1.7-5.4	1.8-3.5	2.1-4	2.3-3.8	2-3.9	1.9-5.3	2.5-4.2
p		0.024	0.029	0.059	0.009	0.138	0.838
Colesterol (mg/dL) (media + DE)	197.7 ± 35.7	210.2 ± 46.7	212.5 ± 42	211.4 ± 38.6	212.6 ± 41.4	211.7 ± 38.2	218.4 ± 40.6
(rango)	138-272	140-377	136-298	149-328	133-276	162-331	147-314
p		0.016	0.05	0.092	0.016	0.17	0.006
Triglicéridos (mg/dL) (media + DE)	175.2 ± 103.5	197.8 ± 117.3	194.5 ± 98.8	167.3 ± 86.8	201.5 ± 116.9	180.1 ± 106.8	183.2 ± 91.9
(rango)	47-602	63-742	60-498	67-386	68-442	77-529	109-400
p		0.12	0.119	0.665	0.011	0.088	0.084

p= Valor de la prueba de rango con signo de Wilcoxon.

durante el estudio ($p < 0.05$), excepto a los 9 y 18 meses de seguimiento. Un patrón similar se observó en los triglicéridos en suero, llegando a ser significativamente diferente sólo a los 12 meses de uso de SRL. En el cuadro 2 se muestran los cambios en los valores de laboratorio desde la conversión hasta dos años después de la terapia con SRL.

Seguridad

Hubo una muerte durante el seguimiento debido a una cirugía intestinal de emergencia no relacionada con el uso de SRL (hernia interna) nueve meses después de la conversión a SRL. Los eventos clínicos adversos más importantes fueron de naturaleza infecciosa. Es de destacar que tuvimos una infección del injerto con virus BK con lamentable pérdida del injerto. Otros efectos secundarios tales como la estomatitis, dolor de huesos y condiciones dermatológicas se observaron en diferentes pacientes (Cuadro 3).

Interrupción del tratamiento y/o medicación concomitante

Dos pacientes (6.2%) se cambiaron de nuevo a ICN del SRL por proteinuria persistente $> 500 \text{ g/día}$ en tres diferentes mediciones y dos pacientes suspendieron el SRL por estomatitis grave con una tasa de retiro de la SRL de 12.5%. Un paciente perdió su seguro, suspendió el SRL y finalmente perdió su injerto. Un paciente dejó el SRL debido a una cirugía. Otros dos pacientes (6.2%) fueron tratados con eritropoyetina

(4,000 UI² cada 72 horas) debido a anemia severa (hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$) hasta que la hemoglobina se corrigió. Nueve pacientes (28.1%) estaban recibiendo inhibidores de conversión de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina (IECA/ARA II) durante el seguimiento final del estudio: cuatro pacientes (12.5%) antes de la conversión a SRL y 5 (15.6%) después. Como opuesto a la terapia con IECA/ARA II, a sólo dos pacientes se les dieron hipolipemiantes antes de su conversión al SRL. Sin embargo, al final del seguimiento, 9 (28.1%) pacientes recibieron medicamentos hipolipemiantes.

Cuadro 3. Eventos adversos durante el tratamiento con SRL.

Infecciosos	N (%)
Infeción urinaria	9 (28.1%)
Gastroenteritis	4 (12,5%)
Infeción del tracto respiratorio superior	1 (3,1%)
Virus BK	1 (3,1%)
Sarna	1 (3,1%)
Artralgias	2 (6,2%)
Estomatitis aftosa	4 (12,5%)
Quejas por acné/dermatológicas	2 (6,2%)
Alopecia	1 (3,1%)
Anemia $< 10 \text{ g/dL}$	2 (6,2%)
Proteinuria ($> 500 \text{ g/día}$)	3 (9,3%)
Cirugía gastrointestinal	1 (3,1%)
Hernia incisional	1 (3,1%)
Total	32 (100%)

Efecto de la IECA/ARA II en la proteinuria de 24 horas

También investigamos el efecto de la IECA/ARA II en la proteinuria de 24 horas. Valores de referencia similares se presentaron entre los pacientes en terapia IECA/ARA II (56.1 ± 79.3 mg/día) y los pacientes que estaban fuera de esta terapia (63.7 ± 89.9 mg/día) ($p =$ no significativa). Hubo un aumento en la excreción de proteínas en la orina de 24 horas, independientemente del tratamiento IECA/ARA II en todo el seguimiento. Los pacientes tratados con terapia ECA/ARA II mostraron un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) en la proteinuria a partir de los tres meses de la conversión y después. En los pacientes sin terapia ACE/ARA II, esta situación sólo se alcanza a los 6, 9 y 12 meses después de la conversión a SRL. Sólo hubo una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los pacientes dentro y fuera de la IECA/ARA II en la proteinuria de 24 horas, 12 meses después de la administración de SRL como se muestra en el cuadro 4.

DISCUSIÓN

Estrategias óptimas para el empleo de SRL postrasplante han sido estudiadas en diferentes ensayos clínicos que evalúan el tiempo, la seguridad y la eficacia de la sustitución de ICN por SRL. La conversión tardía a SRL se estudió por Watson y colaboradores⁶ en 40 pacientes con una media de 3.2 años después del trasplante para ser convertidos a SRL o permanecer en ICN. La mediana de la TFG mejoró en casi 10 mL/min en el grupo de SRL y disminuyó 4 mL/min en el grupo de ICN. En el estudio CONVERT⁹ los pacientes fueron

asignados al azar para continuar con ICN o convertirse a SRL 38 meses después del trasplante en promedio. Los pacientes en terapia con valores de FG > 40 mL/min tuvieron una TFG significativamente mayor en el grupo de SRL durante los 24 meses. La mediana UPR/Cr aumentó significativamente después de la conversión. Las tasas de BPAR y la supervivencia del injerto y del paciente fueron similares entre los grupos. Resultados similares se obtuvieron en nuestro grupo de pacientes convertidos a SRL 55.2 meses después del trasplante con el 7.6% de BPAR, la supervivencia del injerto fue del 92% y la media de la mejora de la TFG fue de 14 mL/min.¹⁰ Además, se identificó que la proteinuria < 500 mg/día tuvo un valor predictivo positivo de la respuesta renal después de la conversión.

El beneficio comprobado de la introducción de SRL en receptores de trasplante renal en un entorno tardío sugirió que la conversión temprana a SRL, incluso antes de que se desarrolle el daño renal, puede ser una estrategia exitosa. El estudio RMR⁵ evaluó la retirada de la CsA en pacientes estables tres meses después del trasplante. A pesar de que la retirada de la CsA provocó y aumentó el BPAR en el primer año, la TFG fue superior a lo largo de los cuatro años del estudio y la supervivencia del injerto fue significativamente mayor en el grupo libre de CsA. Lebranchu y colaboradores^{17,18} en la prueba CONCEPTO, cambiaron algunos trasplantes renales aleatorios de CsA a SRL en la semana 12, mientras otros continuaron con CsA y el retiro de esteroides a los ocho meses. Los BPAR fueron más comunes en grupo con SRL (17%) que el grupo con CsA (8%), pero la introducción del SRL provocó un aumento significativo de la TFG a 1 y 4 años, incluso después de la conversión. Weir y colaboradores¹⁹ en la

Cuadro 4. Diferencias en la excreción de proteínas en la orina de 24 horas entre los pacientes dentro y fuera de tratamiento ICA / BRA

	Línea base	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Con tratamiento ICA/BRA (n = 9)	(n=9)	(n=9)	(n=9)	(n=9)	(n=9)	(n=8)	(n=6)
Proteinuria de 24 horas (g/día) (media ± DE)	56.1 ± 79.3	182.2 ± 191.9	167.1 ± 114.3	285.5 ± 248.2	$274.3 \pm 163.7^*$	280.1 ± 217.8	478.5 ± 193.2
(rango)	0-216	0-566	0-346	10-864	100-615	100-704	258-731
<i>p</i>	0.043	0.028	0.018	0.028	0.028	0.028	0.028
Sin tratamiento ICA/BRA (n=23)	(n=23)	(n=23)	(n=23)	(n=18)	(n=17)	(n=11)	(n=10)
Proteinuria de 24 horas (g/día) (media ± DE)	63.7 ± 89.9	108.2 ± 220.29	157.3 ± 201.2	140.9 ± 98.4	$146.1 \pm 92.2^*$	169.8 ± 132.4	208.7 ± 152.1
(rango)	0-254	0-988	0-950	0-301	0-302	0-435	25-513
<i>p</i>	0.363	0.019	0.013	0.019	0.09	0.09	0.128

Abreviaturas: ICA/BRA= Inhibidores de la conversión de angiotensina/ Bloqueadores de los receptores de angiotensina. *p*= Valor de la prueba de rango con signo de Wilcoxon. * *p*= 0.03 entre los grupos mediante la prueba de t de Student.

prueba Spare the Nephron (Salve al Riñón), asignó al azar pacientes en un régimen de CNI/MMF/esteroides 1-6 meses después del trasplante a SRL o continuar con ICN. La media de porcentaje de mejoría del FG medido fue de 26% en el grupo de conversión en un año en comparación con el grupo de ICN (11%). La incidencia de BPAR fue baja en ambos grupos. A los dos años, el régimen de SRL/MMF dio lugar a medidas similares de la función renal, pero menos muertes y una tendencia a una menor BPAR y pérdida del injerto.

En el presente estudio, hemos sido capaces de confirmar que la conversión temprana (< 12 meses después del trasplante) del ICN al SRL en los pacientes de riesgo bajo a moderado, es factible y segura, con una baja BPAR (6.2%) y se asocia con un aumento significativo de la TFG estimada hasta 18 meses después de la conversión (un 19,1% de mejora promedio de la TFG) y sostenida, pero no estadísticamente significativa dos años después de la introducción del SRL. Nuestra estrategia de conversión es bien tolerada (tasa de abandono del 12.5%), con baja pérdida del injerto y una excelente supervivencia del paciente. Nuestro estudio refleja un enfoque clínico más liberal, ya que basamos nuestra estrategia en las siguientes premisas: en primer lugar, convertimos a nuestros pacientes una vez que se han eliminado los problemas quirúrgicos, tales como problemas con la herida, stents uretrales y la eliminación del acceso de diálisis (ya sea peritoneal o hemodiálisis). Entonces, nuestra conversión durante el primer año después del trasplante trata de evitar la historia natural de la disfunción progresiva del injerto debido a la exposición al ICN, que se evidencia tan pronto como 12 meses después del trasplante. De esta manera, no utilizamos las biopsias de protocolo en el momento de la conversión, al igual que en las pruebas CONCEPT y STN. Finalmente, se incluyeron los pacientes que tenían una TFG > 20 mL/min, al contrario de los resultados del estudio CONVERT⁹ en el que los pacientes con TFG entre 20 y 40 mL/min tuvieron problemas de seguridad más altos, pero basados en los efectos beneficiosos de la terapia SRL tras la interrupción del ICN en pacientes con disfunción del injerto moderada a severa publicadas por Wali y otros.⁸ Pensamos que los pacientes que han recibido recientemente un trasplante de riñón podrían tener pocas morbilidades asociadas al trasplante a largo plazo, independientemente de la baja tasa de filtración glomerular en el momento de la conversión y aun así han recibido los beneficios de la terapia con SRL.

Hubo un patrón similar de efectos secundarios al SRL bien conocidos, algunos de ellos relacionados

con nuestra dosis de carga (síntomas relacionados, como úlceras en la boca, artralgias y quejas dermatológicas) que generalmente se manejan con un estricto control del nivel de SRL en sangre (media de 5,5 ng/mL aproximadamente en nuestro estudio). Además, un aumento significativo en los lípidos del suero que dan como resultado una hiperlipidemia discreta es casi universal en los pacientes tratados con SRL.^{5,9-11,13,17,19} Sin embargo, la inmunosupresión con SRL resultó en un aumento significativo de proteinuria en 24 horas en rango no nefrótico empezando tres meses después de la conversión, independientemente del uso de ECA/ARA II. Los datos *de novo* estudios encontraron una mayor cantidad de proteinuria en el grupo de SRL.¹³ Otros estudios como el STN encontraron una leve pero significativa diferencia en las proporciones proteína/creatinina, que son mayores en el grupo de SRL. El estudio CONVERT⁹ mostró una diferencia no significativa en la proteinuria en el grupo de SRL en comparación con el de ICN. Si los cambios en la proteinuria son significativos en términos de afectar negativamente a la evolución del injerto o simplemente reflejan la ausencia de una acción antiproteinúrica del ICN, sigue siendo un misterio.

Hay algunos límites y advertencias que han de tomarse en cuenta al leer nuestros resultados. En primer lugar, tenemos que reconocer que a pesar de que nuestro estudio es de carácter prospectivo, nuestra serie es relativamente pequeña y carece de un grupo control con ICN. El efecto de la proteinuria sobre la supervivencia del injerto y la evaluación de la TFG varios años después de la conversión deben ser aclarados en el largo plazo también. Sin embargo, confirmamos que la conversión anticipada de ICN a SRL en pacientes de riesgo bajo a moderado es factible, segura, bien tolerada y se asocia con un aumento importante de la TFG estimada siguiendo la introducción del SRL. Un seguimiento más prolongado dará más detalles de nuestra estrategia de inmunosupresión.

REFERENCIAS

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant*. 2004; 4: 378-383.
3. Pascual M, Theruvath T, Kawai T et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002; 346: 580.

4. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2326,
5. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int.* 2005; 18: 22-28.
6. Watson CJ, Firth F, Williams PF et al. A randomized controlled trial of late conversion from CNI-based to sirolimus-based immunosuppression following renal transplantation. *Am J Transpl.* 2005; 5: 2496.
7. Mulay AW, Cockfield S, Stryker R, Ferguson D, Knoll GA. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: A systematic review of the evidence. *Transplantation.* 2006; 82: 1153-1162.
8. Wali RK, Mohanlal V, Ramos E et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and rescue immunosuppression with sirolimus-based therapy in renal transplant recipients with moderate to severe renal dysfunction. *Am J Transpl* 2007; 7: 1572-1583.
9. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus: maintenance therapy in renal allograft recipients: 24 months: efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 2009; 87: 233.
10. Martinez-Mier G, Avila-Pardo SF, Mendez-Lopez MT, Budar-Fernandez LF. Long-term results after conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in renal transplant patients. *Clin Transpl.* 2010 Jul; 24(4): 467-73.
11. Martinez-Mier G, Mendez-Lopez MT, Budar-Fernandez LF, Estrada-Oros J, Franco-Abaroa R, George-Micelli E, Rios-Martinez L, Mendez-Machado GF. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: initial experience in a Mexican center. *Transplantation.* 2006 Dec 15; 82(11): 1533-6.
12. Flechner SM, Goldfarb D, Solez K et al. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation.* 2007; 83: 883.
13. Lebranchu Y, Snanoudj R, Toupane O, Weestel PF, Ligny BH, Buchler M, Rerolle JP, Thierry A, Moulin B, Subra JF, Deteix P, Pogamp PL, Finzi L, Etienne I. Five-Year Results of a Randomized Trial Comparing De Novo Sirolimus and Cyclosporine in Renal Transplantation: The SPIESSER Study. *Am J Transplant.* 2012 Apr 5. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04036
14. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562.
15. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, Acevedo RR, Grinyó J, Frei U, Vanrenterghem Y, DaIloze P, Halloran P. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2009 Aug; 9(8): 1876-85. Epub 2009 Jun 26.
16. Guba M, Pratschke J, Hugo C, et al. Renal Function, Efficacy, and Safety of Sirolimus and Mycophenolate Mofetil After Short-Term Calcineurin Inhibitor-Based Quadruple Therapy in De Novo Renal Transplant Patients: One-Year Analysis of a Randomized Multicenter Trial. *Transplantation.* 2010; 90: 175-183.
17. Lebranchu Y, Thierry A, Toupane O, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: Concept study. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1115-1123.
18. Lebranchu Y, Thierry A, Thervet E, Büchler M, Etienne I, Westeel PF, Hurault de Ligny B, Moulin B, Rerolle JP, Frouget T, Girardot-Seguin S, Toupane O. Efficacy and safety of early cyclosporine conversion to sirolimus with continued MMF-four-year results of the Postconcept study. *Am J Transplant* 2009; 9: 1115-1123.
19. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, Kalil RN, Pearson TC. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int.* 2011. 79(8): 897-907.
20. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987; 317(17): 1098.
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-470.

Dirección para correspondencia:

Dr. Gustavo Martínez-Mier.

Nefrología y Trasplantes de Veracruz, ALACIO Pérez 928-314, Zaragoza, Veracruz, Veracruz, México, 91910.

Tel. (52) (229) 9327 782, (52) (1229) 9295 208.

Fax (52) 229 9232 090

E-mail: gmtzmier@hotmail.com,

martinez.gustavo @ transplantver.com.mx