



Artículo original

Asociación entre los cambios por inhibidores de la calcineurina en biopsias protocolizadas y la función del injerto renal

Daniel Gil-Romero,* Basilio Jalomo-Martínez,† Benjamín Gómez-Navarro§

* Adscrito a Nefrología UMF 75 con UMAA 254, IMSS. Morelia, Michoacán. Adiestramiento en Trasplante (Nefrología).

† Profesor Titular de Nefrología y del Adiestramiento en Trasplantes.

§ Jefe del Servicio de Nefrología.

UMAE, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

RESUMEN

Introducción: Con el surgimiento de los inhibidores de la calcineurina (ICN) se logró mejorar la sobrevida del injerto renal. Uno de los principales problemas en el uso de estas drogas es la nefrotoxicidad. El objetivo del estudio fue comparar la función del injerto renal al año en pacientes con diagnóstico histológico de cambios por ICN en biopsias protocolizadas. **Material y métodos:** En un diseño longitudinal, retrospectivo y observacional se incluyeron pacientes de la UMAE HE-CMNO con trasplante renal del 1 de enero de 2009 al 30 de junio de 2012. Se incluyeron pacientes en dos cohortes, la cohorte de estudio (CICN) con diagnóstico histológico de cambios por ICN y una cohorte control (CN) con diagnóstico histológico normal en biopsias protocolizadas dentro de los primeros seis meses de trasplante. El punto primario fue analizar la función del injerto renal al año. Como puntos secundarios se determinó la incidencia de rechazo clínico y la disfunción de injerto renal al año. **Resultados:** Se incluyeron 91 pacientes, de los cuales 39 en la CICN y 52 en la CN. En cuanto a las características demográficas se observó significancia entre la CICN y la CN en el riesgo intermedio CMV (59% vs. 86% $p = 0.003$) y riesgo alto CMV (31% vs. 8% $p = 0.005$), respectivamente. La función del injerto renal durante el primer año no mostró significancia entre las cohortes y sí reveló significancia en el análisis intragrupo. En cuanto a los niveles de creatinina basal y final en la CN (1.01 ± 0.28 vs. 1.18 ± 0.47 mg/dL $p = 0.021$) contra CICN (1.06 ± 0.21 vs. 1.12 ± 1.30 mg/dL $p = 0.143$) y en la estimación de la tasa de filtrado glomerular por MDRD en CN (88.9 ± 20.9 vs. 77.2 ± 17.6 mL/min/1.73 m² SC $p = 0.004$) contra la CICN (85.8 ± 16.4 vs. 83.1 ± 17.9 mL/min/1.73 m² SC $p = 0.356$). La incidencia de rechazo clí-

ABSTRACT

Introduction: With the advent of calcineurin inhibitors (ICN) the kidney allograft over life was improved. One of the main problems the use of these drugs is the nephrotoxicity. The aim of this study is compare the kidney allograft function in a year with patients with histological diagnosis of changes by ICN in protocol biopsy. **Material and methods:** Patients of the UMAE HE-CMNO were included in a longitudinal, retrospective, observational design, with kidney transplant from January 1st of 2009 to 30 June 2012. Patients were included in two cohorts, the cohort of study (CICN) with histologic diagnosis of changes by ICN and a cohort control (CN) with normal histological diagnosis in protocol biopsies within the first six months of transplant. The end point was analyze the function of the kidney graft in a year. As secondary points it was determinate the incidence of clinical reject and the allograft dysfunction in a year. **Results:** 91 patients were included from which 39 patients in the CICN and 52 in the CN. Regarding the demographic characteristics it was observed a significance between the CICN and the CN at the intermediate risk CMV (59% vs. 86% $p = 0.003$) and high risk CMV (31% vs. 8% $p = 0.005$) respectively. The kidney allograft function during the first year didn't show significance between the cohorts, and did show significance in the intragroup regarding the basal creatinine levels and the finals in the CN (1.01 ± 0.28 vs. 1.18 ± 0.47 mg/dL $p = 0.021$), against CICN (1.06 ± 0.21 vs. 1.12 ± 1.30 mg/dL $p = 0.143$) and in the estimation of the glomerular filtration rate by MDRD in CN (88.9 ± 20.9 vs. 77.2 ± 17.6 mL/min/1.73 m² SC $p = 0.004$), versus CICN (85.8 ± 16.4 vs. 83.1 ± 17.9 mL/min/1.73 m² SC $p = 0.356$). The incidence of clinical reject was 8% without differential

nico fue de 8%, sin diferencia significativa entre las cohortes, al igual que la disfunción de injerto al año con incidencia de 16%. **Conclusiones:** La función del injerto renal no evidenció diferencia significativa entre las cohortes con tendencia a preservar la función en los pacientes con cambios histológicos por ICN, no hubo diferencia en la incidencia de rechazo ni en la disfunción de injerto. Por lo que puede considerarse que la toxicidad por ICN no influye de forma negativa en la función del injerto renal.

Palabras clave: Nefrotoxicidad, inhibidores de la calcineurina, biopsia protocolizada, disfunción de injerto, rechazo de injerto.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es en la actualidad el tratamiento de elección para el paciente con enfermedad renal crónica en estadio final, ya que mejora la calidad y sobrevida del paciente, siendo uno de los mayores avances en la medicina moderna.¹ La demanda de potenciales receptores renales sobrepasa la disponibilidad de este tipo de órganos, por lo que el manejo del trasplantado tiene como objetivo principal maximizar la sobrevida del injerto.² La incidencia de rechazo agudo durante el primer año de trasplante es uno de los principales factores predictores de la sobrevida del injerto renal.^{3,4} La biopsia protocolizada de injerto renal es una herramienta diagnóstica que permite la identificación precoz de daño en el injerto y la modificación de la terapia en algunas situaciones y posiblemente de factores de riesgo que influyen en la sobrevida del injerto renal.⁵⁻⁸

Las nuevas terapias inmunosupresoras han permitido alcanzar una sobrevida del injerto renal al año mayor a 95%, así como reducir la tasa de rechazos agudos durante este tiempo.^{2,9} Lo anterior se evidenció principalmente con la introducción de los inhibidores de la calcineurina (ICN) al manejo inmunosupresor como son la ciclosporina en los años 1980 y tacrolimus en los años 1990.¹⁰ Se observaron tasas de rechazo más bajas en comparación con otras terapias inmunosupresoras de mantenimiento, éstas se compararon con y sin el uso de los ICN.¹¹⁻¹⁵ Con esto se estimuló un mayor uso de los ICN para el manejo del trasplante renal a nivel mundial, principalmente el uso de tacrolimus.¹⁶

Para el clínico el manejo de mantenimiento inmunosupresor con los ICN en los receptores de trasplante renal representa un gran reto. Se ha observado en ocasiones que los niveles de tacrolimus no correlacionan con la incidencia de rechazo agudo comprobada por biopsia, ni en la sobrevida del injerto renal,¹⁷ lo que

significance between the cohorts, the same as the allograft dysfunction a year with 16% incidence. **Conclusiones:** Kidney graft function doesn't show differential significance between the cohorts, with tendency to preserve the function in patients with histological changes by ICN, there was no difference in the incidence of rejection, nor allograft dysfunction. So it can be considered the toxicity by ICN it does not influence negatively in the kidney allograft function.

Key words: Nephrotoxicity, calcineurin inhibitors, protocol biopsy, allograft dysfunction, allograft rejection.

puede deberse a la compleja monitorización de los niveles de los ICN y a múltiples factores que pueden influir en su farmacocinética.¹⁸⁻²⁰ Lo anterior dificulta el manejo de la inmunosupresión y es necesario valorar el beneficio y los efectos adversos de los ICN.¹⁶ De los efectos adversos por su uso destaca los síntomas gastrointestinales, las alteraciones hematológicas, la diabetes mellitus, la microangiopatía trombótica, la disfunción aguda y crónica del injerto renal, entre otros.¹⁹

La principal limitante en el uso de los ICN es la nefrotoxicidad, puede manifestarse clínicamente como hipertensión arterial, cambios hidroelectrolíticos o disfunción de injerto.^{10,21} La presentación histológica de la nefrotoxicidad por los ICN en biopsias de injerto renal se evidencia en dos formas principales, la **forma aguda** como isquemia tubular, vacuolización isométrica, pérdida del borde en cepillo o la **forma crónica** como es la hialinosis arteriolar, microcalcificaciones tubulares, fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA).²²⁻²⁴ Algunos autores han asociado la nefrotoxicidad por los ICN a una menor sobrevida del injerto renal en el seguimiento a largo plazo,²² otros han reportado que la toxicidad por ICN como causa de pérdida del injerto renal se manifiesta en menos de 1% y algunos autores han encontrado que dicha nefrotoxicidad crónica se asocia como protector de rechazo y de la presencia de infiltrados inflamatorios,²⁵ lo cual deja incertidumbre ante los cambios histológicos por ICN y su impacto en la función y sobrevida del injerto renal. El presente trabajo propone comparar la función del injerto renal en pacientes con diagnóstico histológico de cambios por ICN en biopsias protocolizadas durante el primer año de trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo y unicéntrico se incluyeron pacientes

que recibieron trasplante renal en el periodo comprendido del 1 de enero de 2009 al 30 de junio de 2012 en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente (UMAE HE-CMNO) del Instituto Mexicano del Seguro Social. Como criterio de inclusión se consideró la presencia de diagnóstico histológico de cambios por ICN que corresponde a la cohorte de estudio (CICN) y en aquéllos con diagnóstico histológico normal correspondiente a la cohorte control (CN) presentes sólo en biopsias protocolizadas de injerto renal en los primeros seis meses del trasplante. Las biopsias fueron analizadas por dos patólogos. Se excluyeron pacientes con no función primaria de injerto, con dos o más trasplantes, sensibilizados, con dos o más diagnósticos en la biopsia protocolizada, diagnóstico diferente en la biopsia protocolizada como rechazo subclínico, glomerulopatías *de novo* o recurrencia, entre otros.

En los pacientes trasplantados se realizaron mediciones de variables clínicas y bioquímicas de forma basal (al egreso de la Unidad Postquirúrgica de Trasplante), a 3, 6, 9, 12 y 15 meses de trasplante. Como punto primario fue el valorar la función renal con medición de los niveles de la creatinina sérica y la estimación de la función renal por la fórmula de MDRD durante el seguimiento. Los puntos secundarios fueron la determinación de disfunción de injerto renal al año (definida como una creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dL al año de trasplante),²⁶ la incidencia de rechazo clínico corroborado por biopsia de injerto renal o la conversión de inmunosupresión de los ICN por inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTORi), se manejó sirolimus.

El análisis estadístico se presentó para variables dimensionales, promedios, medianas, desviación estándar y para las variables nominales se presentó como números o porcentajes. La comparación de variables fue mediante prueba de *t* de Student o χ^2 . Se aplicó análisis multivariable para la determinación de factores de asociación con la disfunción de injerto renal al año.

RESULTADOS

En la UMAE HE-CMNO se practicaron 869 trasplantes en el periodo de estudio analizado, de éstos se incluyeron 91 pacientes, 39 en la CICN (43%) y 52 en la CN (57%). El tiempo en el que se incluyeron los pacientes fue al realizar la biopsia renal protocolizada con una media de 3.9 meses de trasplante en ambas cohortes, la creatinina sérica al momento de la biopsia fue de 1.01 ± 0.2 mg/dL para la CN y de 1.07 ± 0.21 mg/

dL para la CICN y los niveles de ICN (tacrolimus) se reportaron en 9.93 ng/mL en la CN contra 11.1 ng/mL en la CICN, sin mostrar diferencia estadísticamente significativa entre las cohortes.

En cuanto a las características demográficas pre-trasplante (*Cuadro 1*), la media de edad del receptor fue de 25.7 ± 10 años, predominó el género masculino en 73%, en 90% no se determinó la etiología de la enfermedad renal crónica, la principal terapia dialítica fue la diálisis peritoneal en 57%, el tiempo en diálisis fue de 22 meses, sin diferencias significativas entre las cohortes. De las características del trasplante no se observó diferencia entre las cohortes en el tipo de donador, siendo 87% de donador vivo relacionado, ni en los antígenos HLA compartidos, la terapia de inducción más empleada en la población fue el uso de anticuerpo monoclonal anti-CD25 en 74% y el principal esquema de mantenimiento empleado fue el triple esquema con tacrolimus, mofetil micofenólico y prednisona en 78%. Se observó diferencia significativa en cuanto al riesgo serológico para infección por citomegalovirus, riesgo intermedio (CICN 59% vs. CN 86% $p = 0.003$) y el riesgo alto (CICN 31% vs. CN 8% $p = 0.005$).

Función del injerto renal

La función del injerto renal se evaluó con la determinación de la creatinina sérica (*Figura 1A*), no se observó diferencia significativa entre las cohortes durante cada una de las mediciones del seguimiento. La CICN en el inicio del seguimiento del trasplante muestra niveles ligeramente más altos de la creatinina sérica, en comparación con la CN; pero la tendencia en la curva de seguimiento de la CICN fue hacia una mayor estabilidad en el nivel de la creatinina sérica, mientras que la CN presenta un incremento en su nivel de creatinina al final del seguimiento, mostrando una inversión en las curvas. Esto se corrobora en el análisis intragrupo de la creatinina basal contra la final en cada una de las cohortes en las que la CICN (1.06 ± 0.21 vs. 1.12 ± 1.30 mg/dL $p = 0.143$) no reveló diferencia significativa en comparación con la CN (1.01 ± 0.28 vs. 1.18 ± 0.47 mg/dL $p = 0.021$) en la que sí evidencia un incremento de la creatinina al final, siendo éste significativo.

Este comportamiento de la función del injerto renal fue similar al analizarlo mediante la estimación de la tasa de filtrado glomerular por fórmula de MDRD que con la determinación de creatinina sérica (*Figura 1B*) se observó la misma inversión en la curva hacia una menor función en la CN. El análisis intragrupo inicial vs. final, también mostró reducción significativa en la

Cuadro 1. Características demográficas.

	Todos n = 91 (%)	Normal n = 52 (%)	Cambios ICN n = 39 (%)
Edad (años)	25.7 ± 10	25.7 ± 10	25.8 ± 9
Género			
Masculino	66 (73)	36 (69)	30 (77)
Causa de la ERC			
No filiada	81 (90)	47 (90)	34 (85)
Glomerulopatía	4 (4)	3 (6)	1 (3)
Enfermedad poliquística	4 (4)	2 (4)	2 (6)
Malformación urinaria	1 (1)		1 (3)
Diabetes mellitus	1 (1)		1 (3)
Tipo de diálisis			
Diálisis peritoneal	52 (57)	29 (56)	23 (60)
Hemodiálisis	37 (41)	21 (40)	16 (40)
No diálisis	2 (2)	2 (4)	
Tiempo en diálisis (meses)	22 (0-120)	21 (0-84)	24 (1-120)
Trasplante			
Prueba cruzada (%)	16.6 ± 4.3	16.1 ± 4.13	17.4 ± 4.5
Ag HLA	3.8 (0-8)	3.8 (0-8)	3.9 (0-8)
Transfusiones	2 (0-12)	2 (0-8)	2 (0-12)
Riesgo CMV			
Bajo	7 (8)	3 (6)	4 (10)
Intermedio	68 (75)	45 (86)	23 (59)*
Alto	16 (17)	4 (8)	12 (31)*
Tipo de donador			
Vivo relacionado	79 (87)	47 (90)	32 (82)
Vivo afectivo	7 (8)	2 (4)	5 (13)
Muerte encefálica	5 (5)	3 (6)	2 (5)
Inducción			
Timoglobulina	14 (15)	10 (19)	4 (10)
Anti-CD25	67 (74)	34 (66)	33 (85)
Sin inducción	10 (11)	8 (15)	2 (5)
Inmunosupresión			
MMF, TAC, PDN	71 (78)	39 (75)	32 (82)
MMF, CsA, PDN	10 (11)	8 (15)	2 (5)
MMF, TAC	10 (11)	5 (10)	5 (13)

ERC = enfermedad renal crónica, Ag HLA = antígenos HLA compartidos, CMV = citomegalovirus, MMF = mofetil micofenolato, TAC = tacrolimus, PDN = prednisona, CsA = ciclosporina A.

* p < 0.05

tasa de filtrado glomerular en la CN (88.9 ± 20.9 vs. 77.2 ± 17.6 mL/min/1.73 m² SC p = 0.004), comparado con la CICN (85.8 ± 16.4 vs. 83.1 ± 17.9 mL/min/1.73 m² SC p = 0.356).

Rechazo de injerto renal

La presencia de rechazo de injerto se diagnosticó durante el seguimiento de forma clínica y se corroboró mediante biopsia de injerto renal con una incidencia global de 8%. En la CICN hubo rechazo en el 5.1% de los pacientes, comparado con la CN en la que se es-

tableció el diagnóstico de rechazo a 9.6%, a pesar de esta tendencia no se observó significancia estadística al comparar las cohortes (p = 0.353). El tiempo en el que se manifestó el rechazo de injerto fue después de 7.5 meses en la CICN y de 8.2 meses en la CN sin diferencia. El diagnóstico histológico principal fue rechazo 1A de BANFF (Figura 2).

Disfunción de injerto renal al año

La disfunción de injerto renal al año se manifestó en 16% de los pacientes analizados. En la CICN tuvo una

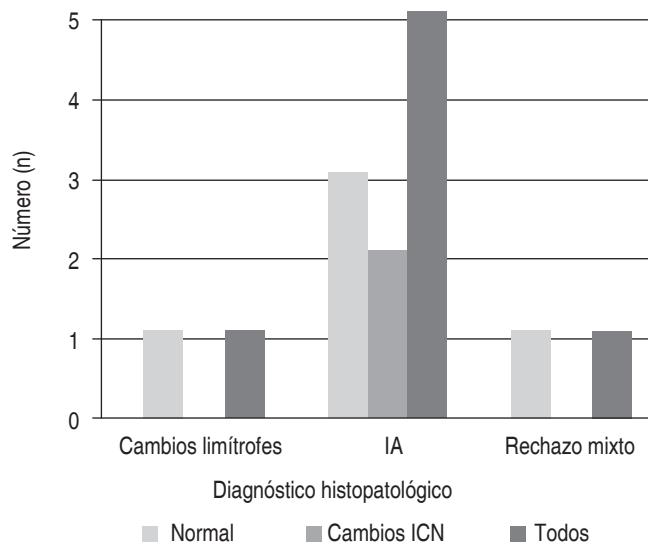
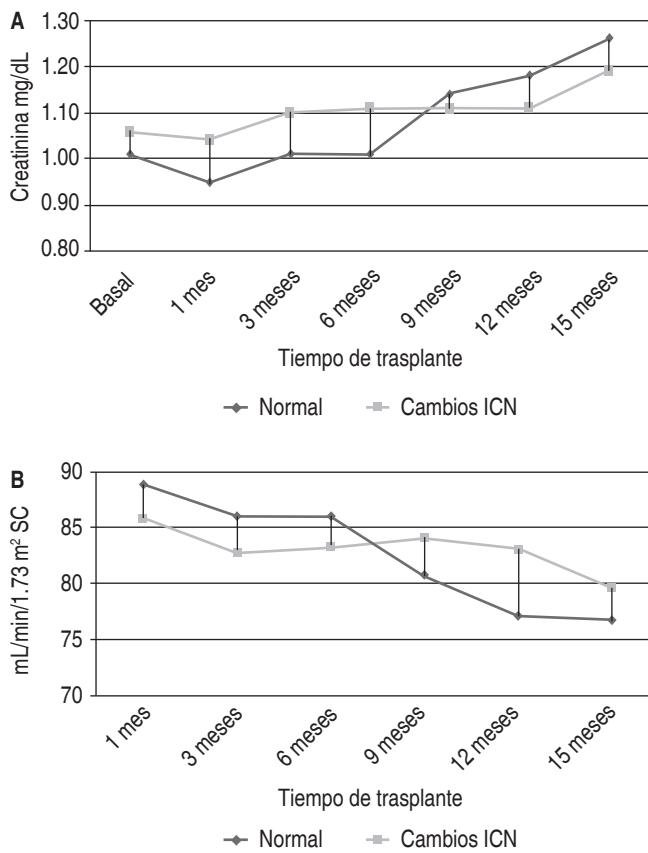


Figura 2. Tipo histopatológico del rechazo clínico (BANFF).

Otras variables

Durante el seguimiento del paciente se efectuaron determinaciones de proteinuria sin mostrar diferencia significativa entre las cohortes, la media de proteinuria fue de 398 mg en recolección de orina de 24 horas en la CICN y de 386 mg en la CN ($p = 0.278$). Un paciente presentó proteinuria en rango nefrótico, secundaria a glomeruloesclerosis focal y segmentaria recurrente.

Otra variable analizada fueron los niveles de ICN, los cuales no revelaron diferencia significativa durante el seguimiento inicial en la CN de 13.26 ng/mL y en la CICN 14.53 ng/mL y al final del seguimiento en la CN de 10.32 ng/mL y en la CICN de 9.22 ng/mL, considerándose adecuados para el tiempo de trasplante.

Durante el seguimiento de las cohortes no hubo pérdidas de injerto ni defunciones.

Factores de asociación con disfunción de injerto renal

Dentro del análisis multivariado de predicción para la disfunción de injerto renal al año aplicado a la población estudiada (*Cuadro 2* y *Figura 3*), se ajustó de acuerdo con la edad del donador, género del receptor y donador y terapia de inducción. La disfunción de injerto basal mostró significancia estadística definida como una creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL al egreso de la postquirúrgica (OR 8.77 IC 95% 1.20-63.96 $p = 0.032$) y la presencia del rechazo clínico confirmado por biopsia de injerto renal (OR 7.91 IC

incidencia de disfunción de injerto renal de 18%, mientras que en la CN fue de 14%. No se detectó diferencia estadísticamente significativa entre las cohortes ($p = 0.382$).

Conversión del ICN por mTORi

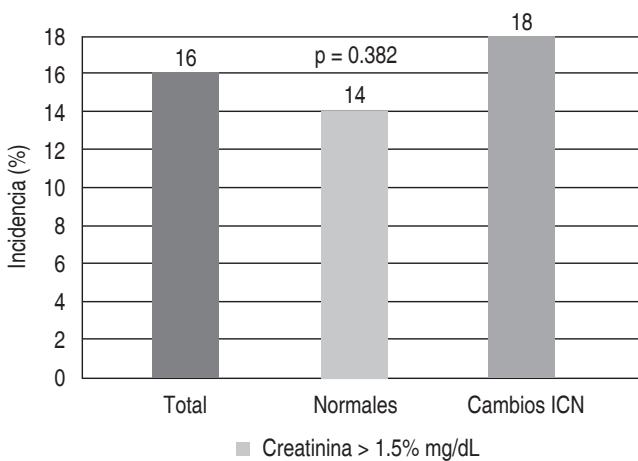
La conversión a sirolimus se aplicó en 21% de los pacientes, en la CN fue en 6% y en la CICN se hizo la conversión del ICN por sirolimus en 41% de los pacientes, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). La conversión se hizo a los siete meses en la CN y en la CICN a los 7.6 meses de trasplante. En el subanálisis de la comparación entre pacientes con o sin conversión a mTORi no se observó diferencia en la función del injerto renal en la población total, así como en la división por cohortes. Tampoco hubo diferencia en la incidencia de rechazo.

Cuadro 2. Factores asociados a disfunción de injerto renal al año.

	OR	IC 95%	Sig.
Disfunción injerto basal	8.77	1.20-63.96	0.032
Rechazo clínico	7.91	1.62-38.62	0.011
Riesgo alto CMV	2.16	0.58-8.05	0.248
Toxicidad por ICN	1.33	0.42-4.20	0.622
Conversión a mTORi	0.92	0.22-3.82	0.915

CMV = citomegalovirus, ICN = inhibidores de la calcineurina, mTORi = inhibidor del receptor de la rapamicina en mamíferos.

Ánalisis multivariado: edad del donador, género receptor y donador, terapia de inducción.

**Figura 3. Disfunción de injerto renal al año.**

95% 1.62-38.62 p = 0.011). El resto de las variables no evidenció asociación significativa con la presencia de disfunción de injerto renal al año, como el riesgo alto para infección por citomegalovirus, cambios histológicos por ICN en biopsias protocolizadas, ni la conversión a sirolimus.

DISCUSIÓN

La introducción de los ICN al manejo inmunosupresor del transplantado renal causó importantes repercusiones en la sobrevida del injerto renal.¹⁰ El problema del manejo de los ICN radica en el difícil mantenimiento de niveles adecuados y sus efectos adversos.¹⁸⁻²⁰ Se debate en la actualidad la metodología de seguimiento del manejo inmunosupresor con ICN, ya que se ha observado que los niveles de ICN no se correlacionan con la tasa de rechazos del injerto renal.¹⁷ Los cambios histológicos por los ICN son un hallazgo frecuente en la biopsia protocolizada⁷ y no existe evidencia de su impacto en el injerto renal. Por lo anterior el estudio

que nos ocupa plantea analizar la función del injerto renal así como la tasa de rechazo en paciente con presencia de cambios por ICN en biopsias protocolizadas de injerto renal. Todos los pacientes incluidos recibieron manejo con ICN de forma inicial.

Los resultados de este estudio revelan que pese a que no hubo diferencia significativa entre la CICN y la CN en la función del injerto renal durante todo el seguimiento, sí se observó la tendencia de la CICN a preservar mejor la función del injerto renal, en comparación con la CN en la que se detectó una caída en la función del injerto renal. En la evaluación de la función renal se utilizó el concepto propuesto por Fitzsimmons W²⁷ de disfunción de injerto renal al año, el cual se presentó con mayor frecuencia en la CICN sin diferencia estadística, a pesar de que la media de creatinina final fue menor que en la CN. Esto se explicaría porque los pacientes de la CICN iniciaron el seguimiento del trasplante con niveles de creatinina más elevados, pues al realizar el análisis de predicción para la disfunción de injerto renal al año, los pacientes con creatinina basal mayor de 1.5 mg/dL fueron el factor de asociación con más peso. La presencia de rechazo corroborado por biopsia de injerto también reveló una fuerte asociación con la disfunción de injerto, similar a lo reportado a nivel mundial.⁴ Los cambios histológicos por ICN en biopsias protocolizadas no fueron un factor de asociación con la disfunción de injerto renal al año, ni tampoco la conversión a mTORi. Dentro de las características basales se observó una mayor frecuencia de alto riesgo serológico de citomegalovirus en la cohorte de los CICN; sin embargo, dentro del análisis de asociación no fue una variable de predicción para disfunción de injerto renal al año. Hasta el momento no hay estudios que evalúen como tal la presencia de la nefrotoxicidad en biopsias protocolizadas y la función del injerto renal. Se han planteado los inhibidores de mTORi como terapias alternativas de mantenimiento del injerto renal con otras drogas inmunosupresoras que muestran un mejor pronóstico en mantener una tasa de filtrado glomerular más favorable en el injerto renal a uno y dos años con menores eventos de efectos adversos como la nefrotoxicidad.¹³⁻¹⁵

Entre los principales factores de riesgo que predicen una sobrevida más corta del injerto renal está la tasa de rechazo, a menudo asociada a disfunción de injerto que ensombrece el pronóstico del injerto renal.⁴ La biopsia renal protocolizada permite la detección oportuna del rechazo subclínico y con ello mejora la expectativa del injerto renal, ya que el tratamiento oportuno logra frenar el rechazo y por lo tanto evita

la progresión del daño en el injerto, preservando así una función óptima.^{3,5,6} Se observó en la población total analizada una incidencia de 8% de rechazo agudo corroborado por biopsia de injerto renal, sin diferencia estadísticamente significativa entre las cohortes, pero sí con una tendencia hacia un menor número de rechazos en la CICN 5.1%, en comparación con los pacientes de la CN que evidenciaron una incidencia de rechazo de 9.6%. Los rechazos que se manifestaron fueron leves en las dos cohortes estudiadas (cambios limítrofes y 1A BANFF) y respondieron al manejo con bolos de esteroides, sólo un paciente de la CN con rechazo mixto recibió manejo para rechazo humorar.

En nuestro centro el manejo de inducción y mantenimiento incluye el uso de terapia con ICN ya sea tacrolimus o ciclosporina, dependiendo de las características del paciente y de acuerdo con la evolución y el criterio médico llega a efectuarse la conversión del ICN por sirolimus. Lim WH et al. llevaron a cabo una revisión sistemática sobre la conversión del ICN por un inhibidor mTOR y descubrieron que los pacientes a quienes se realizó la conversión preservaron una mejor tasa de filtrado glomerular en comparación con los pacientes que se mantuvieron con el ICN; sin embargo, hubo un mayor número de efectos adversos que causaron la suspensión del medicamento (no nefrotoxicidad), así como mayor número de eventos de rechazos de cualquier tipo en los pacientes con conversión a mTORi.¹⁵ En este trabajo la conversión a sirolimus fue más frecuente en la CICN 41%, siendo significativa en comparación con la CN 6%, ésta se realizó al cabo de 7.6 meses del trasplante. A diferencia de lo reportado a nivel mundial,¹³⁻¹⁵ no se observó diferencia en la función del injerto renal entre pacientes con o sin conversión del ICN por sirolimus y dentro del análisis de predicción no fue un factor de asociación con la disfunción de injerto renal al año ni se detectó diferencia en la tasa de rechazos. La presencia de nefrotoxicidad en la biopsia de injerto renal y su persistencia en biopsias subsecuentes fue uno de los factores con más peso que pudieron influir en la decisión para efectuar la conversión a sirolimus, pues los niveles de ICN se mantuvieron aparentemente estables durante el seguimiento sin mostrar diferencias en las cohortes y no se evidenció asociación entre los niveles altos y la presencia de cambios histológicos por ICN en las biopsias de injerto renal.

En el estudio que nos ocupa, se observó que los cambios histológicos por los ICN en la biopsia protocolizada no tuvieron impacto negativo en la función del injerto renal ni en la tasa de rechazos. Una de las

limitaciones de este estudio fue haber sido un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico con seguimiento de un año sin intervención y el manejo se ajustó de acuerdo con el criterio médico. Por lo anterior, es conveniente realizar un ensayo clínico controlado para evaluar el efecto de la presencia de los cambios histológicos por inhibidores de la calcineurina, inclusive evaluar si estos hallazgos histopatológicos correlacionan con la adherencia terapéutica o con la disminución en el riesgo de la presencia de infiltrados celulares, tasa de rechazo a corto y largo plazo y posiblemente como marcadores de eficacia de los ICN. Una de las variables a incluir en el análisis sería la determinación de anticuerpos antidonador específico²⁷ asociados a los cambios histológicos y a la disfunción de injerto renal y en consecuencia el impacto en la sobrevida del injerto.

CONCLUSIONES

Los cambios histológicos por ICN en biopsias protocolizadas de injerto renal no revelaron diferencia estadística de la función del injerto renal al seguimiento con un comportamiento más estable al compararlo con pacientes con biopsias normales. Los pacientes de la CICN mostraron una tasa menor de rechazos y la disfunción de injerto renal al año fue mayor en la CICN, sin una evidencia estadística. Hacen faltan estudios con mayor peso estadístico para estimar el impacto de los cambios histológicos por ICN en el injerto renal.

REFERENCIAS

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000; 342 (9): 605-612.
2. Garcia GG, Harden P, Chapman J; World Kidney Day Steering Committee 2012. The global role of kidney transplantation. *Lancet.* 2012; 379 (9820): e36-e38.
3. Gloor JM, Cohen AJ, Lager DJ, Grande JP, Fidler ME, Velosa JA et al. Subclinical rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Transplantation.* 2002; 73 (12): 1965-1968.
4. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation.* 2000; 70 (7): 1098-1100.
5. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant.* 2006; 6 (9): 2006-2012.
6. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9 (11): 2129-2134.

7. Serón D, Grinyó JM. Seguimiento postrasplante: ¿monitorizar función renal y/o biopsias de protocolo? *Nefrología*. 2009; 29 (2): 18-22.
8. Kurtkoti J, Sakhuja V, Sud K, Minz M, Nada R, Kohli HS et al. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: a randomized controlled study. *Am J Transplant*. 2008; 8 (2): 317-323.
9. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010; 363 (15): 1451-1462.
10. Fung JJ. Tacrolimus and transplantation: a decade in review. *Transplantation*. 2004; 77 (9 Suppl): S41-S43.
11. Silva HT Jr, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in *de novo* kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7 (3): 595-608.
12. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007; 357 (25): 2562-2575.
13. Yan HL, Zong HT, Cui YS, Li N, Zhang Y. Calcineurin inhibitor avoidance and withdrawal for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc*. 2014; 46 (5): 1302-1313.
14. Bai H, Qian Y, Shi B, Wang Z, Li G, Fan Y et al. Effectiveness and safety of calcineurin inhibitor withdrawal in kidney transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19 (6): 1189-1198.
15. Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014; 14 (9): 2106-2119.
16. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2015; 15 Suppl 2: 1-34.
17. Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, Weimar W, Ekberg H, Kaplan B et al. Tacrolimus predose concentrations do not predict the risk of acute rejection after renal transplantation: a pooled analysis from three randomized-controlled clinical trials. *Am J Transplant*. 2013; 13 (5): 1253-1261.
18. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009; 31 (2): 139-152.
19. Almeida CC, Silveira MR, de Araújo VE, de Lemos LL, de Oliveira-Costa J, Reis CA et al. Safety of immunosuppressive drugs used as maintenance therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013; 6 (10): 1170-1194.
20. Christians U, Vinks AA, Langman LJ, Clarke W, Wallemacq P, van Gelder T et al. Impact of laboratory practices on interlaboratory variability in therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit*. 2015; 37 (6): 718-724.
21. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic cyclosporine nephropathy in renal transplantation. *Transplant Proc*. 1996; 28 (4): 2100-2103.
22. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003; 349 (24): 2326-2333.
23. Snanoudj R, Royal V, Elie C, Rabant M, Girardin C, Morelon E et al. Specificity of histological markers of long-term CNI nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low-dose cyclosporine therapy. *Am J Transplant*. 2011; 11 (12): 2635-2646.
24. Naesens M, Lerut E, Damme BV, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Tacrolimus exposure and evolution of renal allograft histology in the first year after transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7 (9): 2114-2123.
25. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009; 9 (3): 527-535.
26. Fitzsimmons W, Thompson D, Hariharan S, van Veldhuisen P. Serum creatinine as a surrogate endpoint for graft loss in kidney transplantation: validation efforts from multicentre trials. *Am J Transplant*. 2002; 2 (Suppl 3): 272.
27. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP et al. Incidence and impact of *de novo* donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation*. 2013; 95 (3): 410-417.

Correspondencia:

Dr. Daniel Gil-Romero

Calle Dátil Núm. 527,
Fracc. Vista Hermosa, 58050,
Morelia, Michoacán, México.
Teléfono celular: 44 3240 8465
E-mail: dgr_daniel@hotmail.com