



TEMA 2-2020: Uso de inhibidores de mTOR en el Trasplante Renal

Recibido: 30/10/2019

Aceptado: 21/06/2020

¹ Diego Armando Arley Vargas

² José Alfonso Morales Rojas

³ Luis Alonso López Cajina

¹ Médico Especialista Medicina Interna y Nefrología, Hospital San Juan de Dios, armandoarley1986@hotmail.com

² Médico general. josea16mr@hotmail.com

² Médico general, Hospital San Juan de Dios, lopez301989@gmail.com

Resumen

En los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio avanzado, el trasplante renal es la principal medida terapéutica a implementar, sin embargo, el sistema inmune debe ser modulado para prevenir el riesgo de la pérdida del injerto renal. El tratamiento inmunosupresor debe ser individualizado según el riesgo inmunológico de cada paciente; los mTOR son una alternativa que se debe considerar en los pacientes que serán sometidos a un trasplante renal, existen diferentes protocolos de uso, estas modalidades de inicio de fármaco pueden ser desde la conversión de Novo, la conversión temprana y la tardía; cada uno aporta ventajas y desventajas al paciente trasplantado. El medicamento no está excepto a efectos secundarios a con considerar dentro de los más destacados la dislipidemia, el retardo en la cicatrización de heridas, la neumonitis y el riesgo de rechazo agudo humoral.

Abstract

In patients with advanced chronic kidney disease, kidney transplantation is the main therapeutic measure to be implemented; however, the immune system must be modulated to prevent the risk of renal graft loss. The immunosuppressive treatment should be individualized according to the immunological risk of each patient; mTOR are an alternative that should be considered in patients who will undergo a kidney transplant, there are different protocols for use, these modalities of drug initiation can be from Novo conversion, early conversion and late conversion; each brings advantages and disadvantages to the transplanted patient. The drug is not except for side effects to be considered among the most prominent dyslipidemia, delay in wound healing, pneumonitis and the risk of acute humoral rejection.

Palabras claves

Enfermedad renal crónica; trasplante renal; Inhibidores del Receptor Rapamicina de las células de mamíferos, mTOR.

Key words

Chronic kidney disease; kidney transplant; Mammalian Target of Rapamycin Receptor Inhibitors, mTOR.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una alteración estructural y/o funcional del riñón por un periodo mayor a 3 meses; su prevalencia es variada a nivel mundial que podría corresponder a un subregistro en diferentes países principalmente vías de desarrollo (1,2,3,4).

La ERC se clasifica en estadios renal según su tasa de filtración glomerular, en total son 5 estadios clínicos que varían desde el puntos de vista de manifestaciones, en el estadio avanzado (estadio 5) su manejo principal deriva de la terapia de sustitución renal (TSR); estas terapias pueden ser dialíticas (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o el trasplante renal (1).

Comparando las diferentes modalidades de TSR tanto desde el punto de vista de coste como de sobre vida y mortalidad podríamos considerar que el trasplante es mucho más costo-efectivo que las terapias dialíticas, esto considerando los años de vida perdidos por enfermedad (DALY en sus siglas en inglés) y los años de vida perdidos por discapacidad (QALY en sus siglas en inglés); además, considerando la fuente de del trasplante impresiona que la donación cadavérica es mejor que la de vivo en cuestiones de costos, razón por la cual diferentes países como Irán, Francia, España, entre otros, proponen la estimulación de los programas de donación de fuente cadavérica (5,6,7,8,9,10).

En los pacientes candidatos del trasplante renal el pilar fundamental es modular la respuesta inmune del receptor para evitar la prevención de la formación de un rechazo de tipo tanto celular como humoral. Así tenemos fármacos utilizados para la inducción del trasplante renal e inmunosupresión utilizada de manera crónica; este será seleccionado según el riesgo inmunológico y metabólico del paciente (11).

Dentro de los fármacos más utilizados en inmunosupresión podemos citar (11): las somitas 30-34 durante las semanas 4-7(27).

•Glucocorticoides

•Inhibidores calcineurínicos

Ciclosporina

Tacrolimus

•Inhibidor de los receptores de rapamicina

Sirolimus

Everolimus

• Inhibidores de la síntesis purinas

Micofenolato de Mofetilo

Ácido micofenólico

• Inhibidores de la síntesis de pirimidina

Leflunomida

• Depleción de anticuerpos

Anticuerpo policlonal

• Globulina antitumócica de conejo o caballo

Anticuerpo anti-CD 20

• Rituximab

• Anticuerpos no depletivos

Anti-CD 25 monoclonal o quimérico

• Daclizumab

• Basiliximab

Inhibidores del Receptor Rapamicina de las células de mamíferos (mTOR)

El primer mTOR sintetizado fue descubierto en 1970, ideado originalmente como un antibiótico macrólido, sintetizado a partir de un metabólico bacteriano identificado en la Isla de Pascua (Rapa Nui) al cual debe parte del nombre de Rapamicina. El primer fármaco fue el sirolimus y posteriormente se aislaron otros compuestos como el everolimus. Estos demostraron efectos antitumorales e inmunosupresoras, razón por la cual se estudian sus propiedades y utilidad en el trasplante de órganos sólidos, estos lo hacen por medio de inhibición de los complejos mTOR 1 y mTOR 2 (12,13, 14). Los mTOR presentan una incidencia muy baja de nefrotoxicidad por lo que se ha estudiado su uso principalmente en trasplante de riñón (TR), además, dado sus propiedades anti-neoplásicas debe ser considerado en los pacientes trasplantados que asocie enfermedades neoplásicas principalmente de estirpe dermatológicas (14).

Consideraciones de uso para el mTOR en trasplante renal

Los usos principales para el inicio de mTOR en trasplante renal es considerado principalmente en dos tiempos principales: una conversión de Novo o temprana (al momento o hasta menos de 1 año posterior del TR) y una conversión tardía (más de 1 año posterior al TR)(15).

Aunque la utilización del llamado esquema de triple convencional para el TR que es basado en esteroides (prednisona), inhibidores de calcineurínicos (CNI) (Tacrolimus (TAC) o ciclosporina (CsA)) y anti metabolitos (micofenolato (MMF)) presentan un buen resultado para la disminución del rechazo del TR principalmente en pacientes de alto riesgo inmunológico (baja compatibilidad en el número de HLA (ya sea clase 1 o clase 2) que comparten el receptor y el donante), esto le confieren también riesgo de complicaciones renales (nefrotoxicidad inducida por fármacos) o un aumento de riesgo para eventos cardiovasculares por alteraciones metabólicas de los fármacos (principalmente CNI y MME, de igual manera, la inmunosupresión suministrada por la terapia triple convencional aumenta el riesgo de presentar reinfecciones/ reactivaciones virales en el paciente receptor de trasplante renal, estas infecciones principalmente determinadas por citomegalovirus (CMV), Epstein Bar virus (EBV), virus BK (BKV) que pueden favorecer la pérdida de injerto. La inmunosupresión dado por la terapia convencional junto con la inducción al trasplante (principalmente con tiroglobulina) puede aumentar la incidencia de cáncer en el receptor y evitar la respuesta adecuada del sistema inmune a la célula neoplásica; por todo lo mencionado, se propone la conversión de Novo o temprana para evitar principalmente el aumento del riesgo metabólico y la reactivación de las infecciones virales en los pacientes receptores con TR (15,16).

La conversión de Novo en el TR, es un protocolo considerado ahorrador de CNI, implica que el paciente presente uso de inhibidores de mTOR y esteroides posterior al TR sin inicio de CNI; así como la conversión temprana sin asociación con CNI, se podrían considerar en paciente con adecuado patrón de compatibilidad inmunológica entre el donante y receptor (compartir más de 3 haplotipos

de HLA, ya sea clase 1 o clase 2) y que presente una alta probabilidad de presentar complicaciones metabólicas (diabetes mellitus de difícil manejo previo al trasplante, alto riesgo cardiovascular, entre otros) o en aquellos cuyo riesgo de reactivación viral es alto (receptor de TR negativo); en los que se cree que el uso temprano de mTOR disminuiría el estado metabólico o el riesgo de reactivación viral; aunque pocos estudios han logrado evidenciar un beneficio para la conversión de Novo, si se ha quedado en evidencia que estos pacientes presenta un aumento del riesgo de rechazo humoral al final del primer año postransplante comparativamente con aquellos que presentan una triple convencional (15,16,17).

En aquellos pacientes que presenten nefro o neurotoxicidad por CNI, en los que presenten un riesgo inmunológico intermedio-alto, se podría plantear el uso de combinación para mTOR + CNI, antes que la conversión a mTOR; los estudios han validado el uso manteniendo concentraciones de TAC alrededor de 4 ng/dL y de mTOR (sirolimus o everolimus) en valores de 4ng/dl, lo que mejora el perfil de toxicidad y previene el rechazo en pacientes de alto riesgo (15,16).

Parte de los beneficios de la conversión de CNI a mTOR, ya sea de Novo, temprana o tardía, se centra en el riesgo de aquellos pacientes que presenten TR y una neoplasia activa, principalmente de estirpe dermatológica no melanocítica pero se han visto beneficios en otras neoplasias de órganos sólidos (16,17).

De las principales estudios referentes a la conversión tardía destacan el estudio CONVERT y el estudio ASERTAIN, dentro de las causas más usuales para la conversión en los pacientes con TR destacan la toxicidad por CNI, la infección por CMV y/o BKV en especial en los pacientes que presenten un TR ABO incompatible y las neoplasias dermatológicas no melanocíticas o de órgano sólido, dado el tiempo de la conversión tardía no se ve beneficio en el control metabólico del paciente (18,19,20,21).

Queda en evidencia la utilidad del uso de inhibidores de mTOR en el manejo viral postransplante, principalmente para CMV y BKV, así como para el manejo de los pacientes con neoplasias, muchas de las cuales pueden verse estimuladas por la reactivación viral,

aunque no se logre de manera clara demostrar que se mejore el control metabólicos de los paciente con TR ya sea en la conversión de Novo, temprana o tardía (21,22,23,24,25,26,27,28).

Aunque existe importante evidencia sobre el uso de inhibidores de mTOR + CNI o mTOR sin CNI en el manejo del paciente con TR adecuadamente seleccionado, no existen estudios comparativos entre sirolimus y everolimus para determinar la superioridad de alguno de los mTOR; sin embargo, los estudios randomizados aleatorizados llevan principalmente dentro de su esquema de inmunosupresión el everolimus por lo que es del que más evidencia se dispone actualmente (29,30).

Efectos Secundarios

Uno de los efectos secundarios más conocidos e importantes a considerar en el uso de los mTOR es la proteinuria, misma que en algunos casos podría ser causa de discontinuar el uso del fármaco en el paciente o considerar el inicio del mismo en aquellos pacientes con proteinuria previo a la introducción de un mTOR; algunos autores consideran como parte de los mecanismo de la proteinuria en el caso de la conversión de CNI los cambios hemodinámicos que se producen al suspenderlos; los CNI generan una disminución de la presión intraglomerular al aumentar la presión de la arteriola aferente, efecto que se pierde al retirarlo. Otros autores consideran la acción del factor de crecimiento endotelio vascular, esto por cuanto, los mTOR generan un bloqueo en la secreción y la vía de acción de este sobre los podocitos favoreciendo la proteinuria. (31,32)

Dentro de los efectos secundarios metabólicos destacan la dislipidemia secundaria a la estimulación de enzimas que aumentan la lipólisis y una regulación a la baja sobre de los receptores de LDL generando un aumento de LDL en sangre en los pacientes, no se ha presentado diferencia en este efecto entre sirolimus y everolimus, y algunas estatinas confieren más efecto en el manejo de los pacientes con dislipidemias y mTOR.(32,33)

Se puede presentar toxicidad pulmonar en los pacientes con el uso de inhibidores de mTOR. La neumonitis aunque es una complicación extraña se

puede observar principalmente en los pacientes con enfermedades pulmonares preexistentes por lo que se debe limitar su uso en esta población, aunque la toxicidad responde bien al uso de esteroides y al retiro del fármaco (33).

Siendo los mTOR un anti metabolito es importante considerar su efecto sobre la cicatrización, la misma será más lenta que en aquellos individuos que no estén utilizando este inmunosupresor, por lo que en algunos casos se ha necesitado un retiro temporal del fármaco para favorecer la cicatrización (33).

El efecto secundario más importante para considerar con los pacientes que utilizan un mTOR, en especial en los pacientes que usan el protocolo de novo, es el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos, donde se incrementa hasta un 25% en el primer año postransplante, aunque la pérdida del injerto no presenta diferencia estadísticamente significativa con respecto a los pacientes con uso de CNI, el uso conjunto de mTOR con dosis bajas de CNI evitan el riesgo de rechazo. Dentro de las razones propuestas para el rechazo impresionan que los pacientes, ya sea con una introducción de mTOR de novo o en conversión temprana, presentan mayor posibilidad de generar anticuerpos donante específico (32,33,34,35,36).

Conclusiones

El trasplante renal es el tratamiento ideal para el manejo de los pacientes con ERC en estadio avanzado; el tratamiento inmunosupresor ha permitido que los pacientes logren una mayor sobrevida del injerto renal, el tratamiento debe ser individualizado y adecuado al riesgo inmunológico de cada paciente.

Los mTOR son fármacos inmunosupresores adecuados para el trasplante renal, su conversión de Novo será dada para pacientes con bajo riesgo inmunológico y en especial en combinación con CNI a dosis bajas; para la conversión tardía las indicaciones más validadas son en el control de recurrencias de virus o cuando los mismos son dóciles de controlar (principalmente CMV y BK virus) y/o para neoplasias de diferentes índoles (principalmente dermatológicas no melanocíticas, aunque se ha comprobado su efecto adecuado en otras neoplasias por su efecto anti metabólico).

Referencias

1. Eknayan, G. *et al.* Kdigo 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements* (2013). Vol 3 | issue 1 | january (1) 2013.
2. Webster, A. *et al.* Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389: 1238–52. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32064-5)
3. Romagnani, P. *et al.* Chronic kidney disease. *Nature reviews | disease primers volume 3 | article number 17088 | 3.* Doi:10.1038/nrdp.2017.88
4. Hill Nr, Fatoba St, Oke Jl, Hirst Ja, O'callaghan Ca, Lasserson Ds, *et al.* (2016) global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *Plos one* 11(7): e0158765. Doi:10.1371/journal.pone.0158765
5. Yaghoubifard S, Goudarzi R, Etminan A, Baneshi Mr, Barouni M, Jafari Sirizi M. Cost-effectiveness analysis of dialysis and kidney transplant in patients with renal impairment using disability adjusted life years in iran. *Med j islam repub iran* 2016 (28 june). Vol. 30:390.
6. Bongiovanni I, *et al.* Evaluation medico-economique des strategies de prise en charge de l'insuffisance renale chronique terminale en france. *Nephrol ther* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2015.10.004>.
7. Villa, G. *et al.* Cost-effectiveness analysis of timely dialysis referral after renal transplant failure in spain. *Bmc health services research* 2012, 12:257. <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/12/257>.
8. Rosselli, D. *Et al.* Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease. *Saudi j kidney dis transpl* 2015;26(4):733-738.
9. Axelrod, D. *et al.* An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am j transplant.* 2018;18:1168–1176. Doi: 10.1111/ajt.14702.
10. Ferguson, T. *et al.* Cost-effective treatment modalities for reducing morbidity associated with chronic kidney disease. *Expert rev. Pharmacoecon. Outcomes res.* Early online, 1–10 (2015). Doi: 10.1586/14737167.2015.1012069.
11. Halloran, P. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N engl j med* 2004;351:2715-29.
12. Guo, Z. *et al.* Rapamycin-inspired macrocycles with new target specificity. *Nature chemistry.* <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0187-4>
13. Kajiwarra, M. *et al.* Role of mtor inhibitors in kidney disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 975; doi:10.3390/ijms17060975
14. Ma, M. *et al.* Mtor inhibition and kidney diseases. *Transplantation* 2018;102: s32–s40. Doi: 10.1097/tp.0000000000001729.
15. Diekmann, F. *et al.* Practical considerations for the use of mtor inhibitors. *Transplantation research* 2015, 4(suppl 1):5. Doi 10.1186/s13737-015-0029-5
16. Weir, M. *Et al.* Mtor inhibition: the learning curve in kidney transplantation. *European society for organ transplantation* 23 (2010) 447–460. Doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01051.x
17. Sanchez-escuredo, a. *et al.* An mtor-inhibitor-based protocol and calcineurin inhibitor (cni)-free treatment in kidney transplant recipients from donors after cardiac death: good renal function, but high incidence of conversion to cni. *Esot* 29 (2016) 362–368. Doi:10.1111/tri.12732.
18. Uchida, J. *et al.* Introduction of everolimus in kidney transplant recipients at a late posttransplant stage. *World j transplant* 2018 september 10; 8(5): 150-155. Doi: 10.5500/wjt.v8.i5.150
19. Fantus, F. *et al.* Roles of mtor complexes in the kidney: implications for renal disease and transplantation. *Nat rev nephrol.* 2016 october ; 12(10): 587–609. Doi:10.1038/nrneph.2016.108.

- 20.** Kumar, J. *et al.* Systematic review on role of mammalian target of rapamycin inhibitors as an alternative to calcineurin inhibitors in renal transplant: challenges and window to excel. *Experimental and clinical transplantation* (2017) 3: 241-252. Doi: 10.6002/ect.2016.0270
- 21.** Murakami, N. *et al.* Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mtor inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *American journal of transplantation* 2014; 14: 2317–2327. Doi: 10.1111/ajt.12852.
- 22.** Malvezzi, P. *et al.* Use of everolimus-based immunosuppression to decrease cytomegalovirus infection after kidney transplant. *Experimental and clinical transplantation* (2016) 4: 361-366. Doi: 10.6002/ect.2015.0292.
- 23.** Jouve, T. *et al.* Place of mtor inhibitors in management of bk virus infection after kidney transplantation. *J nephropathol.* 2016; 5(1): 1-7. Doi: 10.15171/jnp.2016.01
- 24.** Mallat, S. *et al.* Cmv and bkpyv infections in renal transplant recipients receiving an mtor inhibitor-based regimen versus a cni-based regimen: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin j am soc nephrol* 12: ccc–ccc, 2017. Doi: <https://doi.org/10.2215/cjn.13221216>
- 25.** Au, e. *Et al.* Cancer in kidney transplant recipients. *Nature reviews | nephrology.* <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0022-6>.
- 26.** Wolf S, Hoffmann Vs, Habicht A, Kauke T, Bucher J, Schoenberg M, *et al.* (2018) effects of mtor-is on malignancy and survival following renal transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. *Plos one* 13(4): e0194975. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194975>
- 27.** Geissler, E. K. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* Advance online publication 20 october 2015; doi:10.1038/nrclinonc.2015.186
- 28.** Holdaas, H. *et al.* Everolimus and malignancy after solid organ transplantation: a clinical update. Volume 2016, article id 4369574, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4369574>
- 29.** Moes, D.J.A. *et al.* Sirolimus and everolimus in kidney transplantation, *drug discov today* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.05.006>
- 30.** Klawitter, J. *et al.* Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. *Expert opin drug saf.* 2015 july ; 14(7): 1055–1070. Doi:10.1517/14740338.2015.1040388.
- 31.** Diekmann, F. *et al.* Mtor inhibitor-associated proteinuria in kidney transplant recipients. *Transplantation reviews* 26 (2012) 27–29. Doi:10.1016/j.trre.2011.10.003
- 32.** Paoletti, E. *et al.* Everolimus in kidney transplant recipients at high cardiovascular risk: a narrative review. *Journal of nephrology.* <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00609-y>
- 33.** Ponticelli, C. The pros and the cons of mtor inhibitors in kidney transplantation. *Expert rev. Clin. Immunol.* 10(2), 295–305 (2014). Doi: 10.1586/1744666x.2014.872562
- 34.** Modelli, A. Critical analysis of graft loss and death in kidney transplant recipients treated with mtor inhibitors. *J bras nefrol* 2017;39(1):70-78. Doi: 10.5935/0101-2800.20170012
- 35.** Xhaard, A. *et al.* A monocentric study of steroid-refractory acute graft-versus-host disease treatment with tacrolimus and mtor inhibitor. *Bone marrow transplantation.* <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0633-y>.
- 36.** Grimbert, P. *et al.* Mtor inhibitors and risk for chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: where are we now?. Doi: 10.1111/tri.12975.