



Trabajo de investigación

Ensayo clínico controlado conversión temprana de inhibidor de calcineurina a everolimus en trasplante renal. Resultados a 18 meses

Héctor F Noyola-Villalobos,* Fernando Espinoza-Mercado,†
Enrique Jiménez-Chavarría,§ Edgar Ramos-Díaz,§ Marco A Loera-Torres,§
Eric Rivera-Navarrete^{||}

* Jefatura del Área de Cirugía del Hospital Central Militar, México, D.F.

† Jefatura de Residentes de Cirugía, Área de Enseñanza e Investigación del Hospital Central Militar, México, D.F.

§ Sección de Trasplantes, Área de Cirugía del Hospital Central Militar, México, D.F.

^{||} Residencia de Cirugía General, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México, D.F.

RESUMEN

Antecedentes: La nefropatía crónica del aloinjerto incluye daño por rechazo agudo, remodelación vascular, nefrotoxicidad asociada a inhibidores de calcineurina y cytomegalovirus. En años recientes se ha incrementado el interés por los inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) como everolimus y sirolimus demostrando eficacia en la supervivencia del aloinjerto. **Metodología:** Ensayo clínico controlado, de diseño abierto, unicéntrico, periodo comprendido de junio 2010 a junio 2013. Mediante muestreo sistemático se obtuvieron pacientes trasplantados de riñón que recibieron asignación paralela a los grupos everolimus y control, respectivamente. Ambos grupos fueron tratados con inhibidores de calcineurina, micofenolato de mofetilo (MMF) y prednisona, los primeros tres meses postrasplante; en el grupo everolimus se suspendió el anticalcineurínico y se convirtieron a everolimus dosis 1.5 mg/día; el grupo control permaneció con esquema estándar. Durante el seguimiento a 18 meses se valoró creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); glucosa, triglicéridos, colesterol total, hemoglobina, leucocitos totales y efectos adversos asociados al fármaco. Los resultados primarios medidos fueron supervivencia del aloinjerto, tasa de rechazo y mortalidad. **Resultados:** De 58 pacientes trasplantados 30 cumplieron criterios de inclusión formándose dos grupos con 15 pacientes en cada uno. En el grupo everolimus, 100% recibieron una dosis de 1.5 mg/día de everolimus (0.75 mg cada 12 horas); los del grupo control recibieron: ciclosporina (80%), prednisona (100%), MMF (53.33%), azatioprina (46.66%) y

ABSTRACT

Background: Chronic allograft nephropathy is the main obstacle to long-term survival of renal allografts involving acute rejection, vascular remodeling, nephrotoxicity associated with calcineurin-inhibitors and cytomegalovirus. Recently there has been an increasingly growing interest in the use of inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) such as everolimus and sirolimus with demonstrated efficacy in allograft survival rates. **Methodology:** Non-inferiority, non-randomized controlled trial, open-label and unicentric study from June 2010 to June 2013. Using a systematic sampling, renal transplant patients were assigned to the everolimus and control group, respectively. Both groups were initially treated with a calcineurin inhibitor, MMF and prednisone during the first three months post-transplant; then the everolimus group suspended calcineurin-inhibitor and were converted to everolimus 1.5 mg/24 hours; control group received standard immunosuppressive regimen. During an 18-month-follow-up serum creatinine, glucose, triglycerides, cholesterol, LDL, hemoglobin, platelets, total leucocyte count were measured, estimated glomerular filtration rate was calculated and adverse reactions were registered. Primary outcomes measures were allograft survival, rejection and mortality. **Results:** A total of 58 renal allograft patients were sampled, 30 complied with inclusion criteria and 2 groups were formed with 15 patients each. Everolimus group received 1.5 mg/day (0.75 mg bid po); Control group received Cys (80%), Pred (100%) MMF (53.3%) AZA (46.6%) and Tac (20%). Evl group had 100% allograft survival rate, 0% rejection rate and 1 death with functional allograft.

tacrolimus (20%). La supervivencia del aloinjerto del grupo everolimus fue 100%, rechazo 0% y hubo una defunción con aloinjerto funcional. En el grupo control la sobrevida del aloinjerto fue de 91.7% a los 18 meses (pérdida de aloinjerto 8.3%), rechazo 8.3% y mortalidad de 0%, ambos grupos se sometieron a análisis estadístico comparativo para los resultados primarios medidos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas para sobrevida $p = 0.35$, rechazo $p = 0.54$ y mortalidad $p = 0.45$. **Conclusión:** La conversión temprana a everolimus es un procedimiento eficaz, seguro y no aumenta la tasa de rechazo clínico.

Palabras clave: Nefropatía crónica del aloinjerto, inhibidores de calcineurina, everolimus, rechazo, sobrevida del aloinjerto.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía crónica del aloinjerto es el principal obstáculo para la sobrevida a largo plazo del paciente y del aloinjerto en pacientes trasplantados de riñón. Se trata de un proceso multifactorial que involucra rechazo agudo, remodelación vascular, nefrotoxicidad asociada a inhibidores de calcineurina y citomegalovirus.^{1,2} La terapia inmunosupresora es fundamental para brindar protección efectiva contra el rechazo; sin embargo, no está libre de morbilidad. Los medicamentos más frecuentemente utilizados como inmunosupresores de mantenimiento son los corticosteroides, inhibidores de calcineurina y antiproliferativos; éstos suelen combinarse para lograr una acción sinérgica efectiva reduciendo los efectos adversos. De acuerdo con publicaciones previas el micofenolato de mofetilo (MMF) ha demostrado disminuir el rechazo del aloinjerto renal prolongando la supervivencia, lo cual llevó a que la triple terapia con inhibidores de calcineurina, MMF y corticosteroides se convirtiera en la inmunosupresión más empleada en el tratamiento de sostén del trasplante renal de *novo*, la cual es la terapia inmunosupresora estándar en nuestro centro hospitalario.^{3,4}

Everolimus (*Zortress/Certican*; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) y sirolimus son inhibidores del blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), los cuales actúan inhibiendo la proliferación celular que depende de factores de crecimiento, por lo que han sido utilizados con éxito en el campo de trasplante de órganos sólidos y oncología.⁵ Everolimus, además de su función inmunosupresora como inhibidor mTOR tiene la capacidad de inhibir la remodelación del músculo liso vascular deteniendo la proliferación celular y atenuando la formación de neointima, por lo que se piensa que un esquema inmunosupresor con evero-

*Control group 91.7% renal allograft survival at 18 months (8.3% allograft loss), acute rejection 8.3% and 0% mortality. Statistical analysis for primary outcome measures were not statistically significant for survival ($p = 0.35$), rejection ($p = 0.54$) and mortality ($p = 0.45$). **Conclusions:** Early conversion to everolimus is efficient and safe with no increase in clinical rejection rates.*

Key words: Chronic allograft nephropathy (CAN), calcineurin-inhibitors, everolimus (Evl), rejection, allograft survival.

limus, libre de la nefrotoxicidad de los inhibidores de calcineurina, puede disminuir la disfunción crónica del aloinjerto.⁶

Estudios retrospectivos a largo plazo y varios ensayos clínicos demuestran la eficacia y seguridad de everolimus combinado con dosis reducidas de ciclosporina y MMF.⁷⁻⁹ Recientemente, se ha incrementado el uso de everolimus como procedimiento de conversión en pacientes trasplantados de riñón con suspensión completa de los inhibidores de calcineurina con el principal objetivo de reducir la nefropatía crónica del aloinjerto.^{10,11}

La conversión puede plantearse en dos circunstancias diferentes: 1) en el caso de intentar corregir problemas surgidos en pacientes trasplantados observándose mejoría en la función renal posterior a la conversión;¹¹ y 2) en pacientes trasplantados con función renal estable intentando prevenir el daño o la toxicidad condicionada por los anticalcineurínicos a largo plazo una vez superada la fase inicial de mayor riesgo inmunológico en los primeros 3 meses. Es nuestro objetivo en el presente estudio iniciar tempranamente la conversión a everolimus, en pacientes con función renal estable para valorar la ausencia de nefrotoxicidad de everolimus, así como la seguridad en el perfil metabólico y hematológico en pacientes de riesgo inmunológico bajo o moderado.

De acuerdo con los resultados en la bibliografía internacional sobre la inmunosupresión de mantenimiento con everolimus y la nefropatía crónica del aloinjerto en trasplante renal; se plantea que el uso de un esquema inmunosupresor con everolimus, libre de la nefrotoxicidad de los inhibidores de calcineurina, conducirá a una disminución de la disfunción crónica del aloinjerto con efectos mínimos en el perfil metabólico de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal, prospectivo, analítico, de intervención terapéutica. Realizado en el periodo comprendido de junio 2010 a junio 2013 en el Hospital Central Militar (México, D.F.), con un muestreo sistemático de pacientes trasplantados de riñón de *novo* de bajo riesgo inmunológico que cumplieron criterios de inclusión, reclutados en el protocolo de conversión temprana a everolimus y distribuidos en dos grupos: grupo everolimus y grupo control. Inicialmente los pacientes trasplantados recibieron terapia inductora con basiliximab, inmunosupresión de mantenimiento con prednisona (PRED), inhibidor de calcineurina (cyclosporina, CsA o tacrolimus, TAC) y micofenolato de mofetilo (MMF). Al cumplir 3 meses postrasplante los autores revisaron caso por caso los criterios de selección en cada paciente asignándolos a su respectivo grupo. Previa firma de carta de consentimiento informado a los pacientes en el grupo everolimus, se les suspendió la terapia inmunosupresora con inhibidores de calcineurina iniciándose el primer día Evl (dosis 1.5 mg/día, 0.75 mg cada 12 horas) manteniéndose el corticosteroide y MMF; el grupo control continuó con PRED, MMF e inhibidor de calcineurina. Los pacientes de ambos grupos fueron citados para seguimiento a 6 días, 1 mes y posteriormente cada mes para valoración. Los parámetros evaluados durante el seguimiento fueron creatinina sérica, urea sérica, hemoglobina, leucocitos totales, plaquetas, colesterol total, triglicéridos, reacciones adversas y falta de apego al tratamiento; la tasa de filtración glomerular estimada se calculó usando la fórmula eGFR CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Las medidas de resultados primarios para el estudio fueron la supervivencia del aloinjerto, presencia de rechazo y la mortalidad.

Criterios de inclusión

Los pacientes seleccionados para el estudio cumplieron los siguientes criterios: trasplantados de riñón de *novo* con edad de 15-65 años, género masculino y femenino, firma de carta de consentimiento informado aprobada por el Comité de Bioética del Hospital Central Militar, receptores de donador vivo relacionado emparentado y no emparentado, receptores de donador cadavérico (criterios conservadores de donadores cadavéricos).

Criterios de exclusión

Los siguientes fueron los criterios de exclusión en el momento de la selección de los pacientes: pacien-

tes trasplantados de órgano previo, trasplantados de múltiples órganos, incompatibilidad de grupo ABO, incompatibilidad HLA, historia de falta de apego al tratamiento postrasplante.

Criterios de eliminación

Después de iniciado el estudio, la presencia de uno o más de los siguientes criterios fueron causa de eliminación: abandono del tratamiento, falta de apego al tratamiento inmunosupresor, pérdida del seguimiento, reacción adversa al fármaco inmunosupresor y defunción por otra causa.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva para variables categóricas se expresó en números y porcentajes. Las variables cuantitativas continuas se expresaron en medias, desviación estándar (DE), mediana y rangos. Para la comparación de variables cuantitativas continuas se usó la prueba t de *Student* para muestras independientes; para variables categóricas, se utilizó prueba chi-cuadrada (χ^2) para muestras independientes y la prueba exacta de Fisher. Se aceptó un nivel de significancia estadística con un valor de $p < 0.05$ (intervalo de confianza 95%). La sobrevida del aloinjerto se presentó mediante curvas de Kaplan-Meier. Para el cálculo estadístico se utilizó el Software IBM SPSS versión 22.0 [Statistical Package for the Social Sciences] for Mac OS, Release 22.0, SPSS, Inc, Chicago, Ill.

RESULTADOS

Se revisaron 58 pacientes de los cuales 30 cumplían con criterios de inclusión estableciendo dos grupos de 15 pacientes. En el grupo everolimus 100% recibieron 1.5 mg/día (0.75 mg cada 12 horas); los del grupo control recibieron cyclosporina (80%), prednisona (100%), MMF (53.33%), azatioprina (46.66%) y tacrolimus (20%). Del grupo everolimus 5 pacientes (33.33%) interrumpieron el estudio antes de los 12 meses por los siguientes motivos: pérdida de seguimiento (13.33%), causa administrativa (6.6%), un paciente (6.6%) con reacción adversa al fármaco (úlceras orales), un paciente (6.6%) por falta de apego al tratamiento; de los pacientes tratados con everolimus ($n = 10$) un paciente (10%) quedó fuera del estudio por defunción con injerto funcionando antes del seguimiento a 18 meses (secundario a leucopenia severa, sepsis urinaria y gastrointestinal). Del grupo control 2 pacientes (13.33%) interrumpieron el estudio, 1 por falta de apego al tra-

tamiento y 1 por pérdida del seguimiento; a los 12 meses continuaron el tratamiento 13 pacientes (86.66%). En el grupo control, un paciente presentó rechazo con pérdida de aloinjerto (8.3%) (Figura 1).

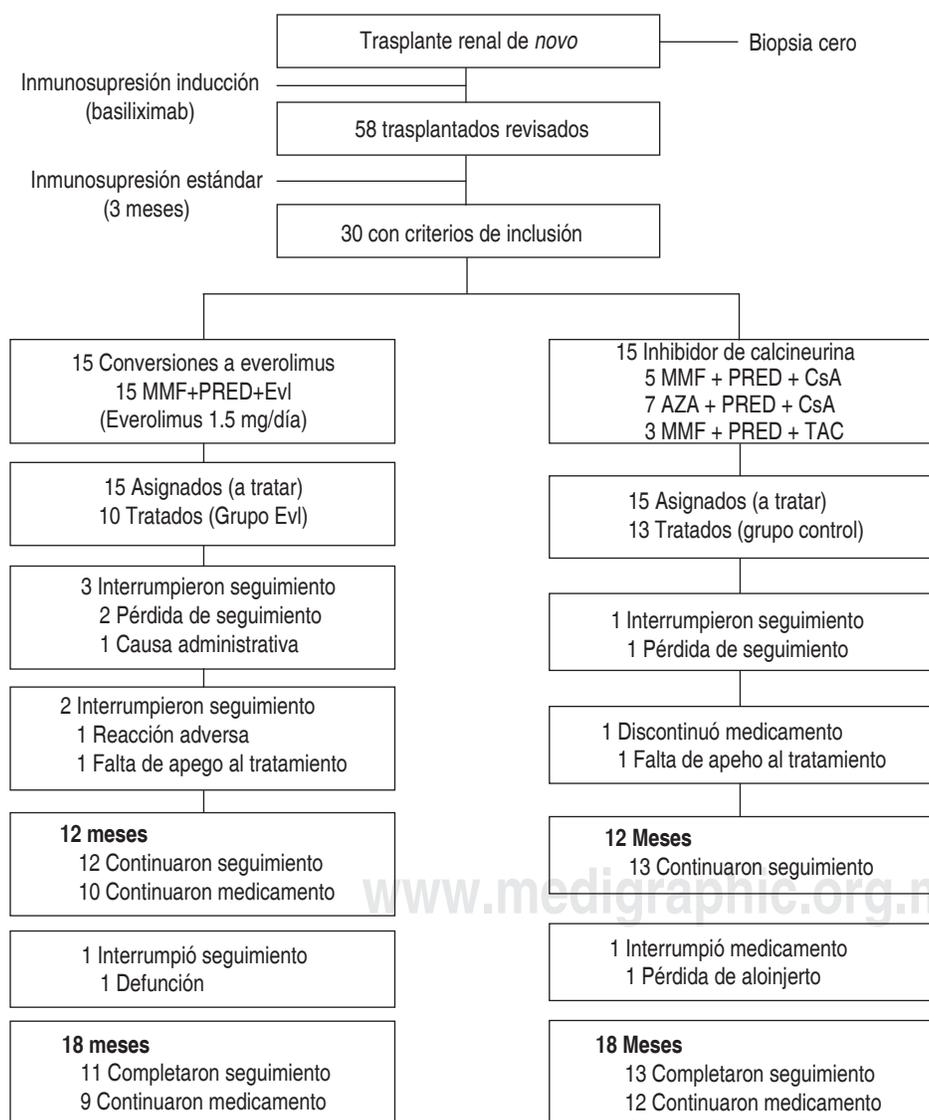
Factores demográficos

En el grupo everolimus la edad promedio fue de 38 años (18-65, DE 13.4) y de 32 años (22-48, DE 8.5) en el grupo control (P = 0.22); hubo 50% hombres y 50% mujeres, 41.7% hombres y 58.3% mujeres en los grupos everolimus y control (p = 0.15), respectivamente. Los injertos de los receptores del grupo everolimus fueron 90% de donadores vivos relacionados y 10%

de donadores cadavéricos, 100% de donadores vivos relacionados en el grupo control (p = 0.78). Las causas de insuficiencia renal crónica fueron glomerulonefritis 70%, nefropatía hipertensiva 20%, nefropatía diabética 10% en el grupo everolimus, mientras que en el grupo control: glomerulonefritis 75%, nefropatía hipertensiva 16.7% y nefropatía diabética 8.3% (p = 0.74). Las características demográficas fueron similares en ambos grupos (Cuadro 1).

Rechazo, pérdida del aloinjerto y mortalidad

Las medidas de los resultados primarios fueron las siguientes: la sobrevida del aloinjerto en el grupo eve-



* Los pacientes que abandonaron el seguimiento son una subpoblación de los pacientes que se eliminaron del estudio por interrumpir el medicamento.

(MMF = Micofenolato de mofetilo; PRED = Prednisona; Evl = Everolimus; TAC = Tacrolimus; AZA = Azatioprina).

Figura 1.

Flujograma de reclutamiento y seguimiento de pacientes estudiados.

rolimus fue de 100% comparada con el grupo control 91.7% ($p = 0.35$); la tasa de rechazo para el grupo everolimus fue 0 versus 8.3% del grupo control ($p = 0.54$); en el grupo everolimus hubo una defunción con injerto funcional (10%) secundaria a sepsis urinaria y gastrointestinal y 0% en el grupo control ($p = 0.45$), por lo que no se consideraron estadísticamente significativos (Cuadro 2, Figuras 2 y 3).

Función renal

En el grupo everolimus el nivel de creatinina sérica (valor referencia 0.7-1.20 mg/dL) se mantuvo estable hasta los 18 meses de seguimiento con una media de 1.0 mg/dL (0.8-1.5, DE 0.2), mientras que en el grupo control fue de 1.3 mg/dL (0.5-4.6, DE 1.1), no hubo diferencia estadística significativa en la función renal ($p = 0.47$). Se calcularon las tasas de filtración glomerular estimada (eGFR CKD-EPI) obteniendo una media de 80.2 ml/min/1.73 m² (45-103, DE 20.9) y 94.6 ml/

min/1.73 m² (48-162, DE 34.5) del grupo everolimus y control ($p = 0.12$), respectivamente (Cuadro 3, Figuras 4 y 5).

Cuadro 1. Factores demográficos de los receptores.

Variable	Everolimus (n = 10)	Control (n = 12)	Valor p
Edad (años), promedio (DE)*	38.2 (13.4)	32.2 (8.5)	0.22
Masculino (%)	50	41.7	0.15
Femenino (%)	50	58.3	0.18
Diagnóstico renal (%)			
Diabetes	10	8.3	0.74
Glomerulonefritis	70	75	0.89
Hipertensión	20	16.7	0.82
Donador			
Vivo relacionado	90	100	0.78
Cadavérico	10	0	0.45

*DE = Desviación estándar.

Cuadro 2. Rechazo, pérdida del aloinjerto y mortalidad.

Variable	Everolimus (n = 10)		Control (n = 12)		Valor p
	(n)	%	(n)	%	
Rechazo	0	0	1	8.3	0.54
Pérdida del aloinjerto	0	0	1	8.3	0.35
Defunciones*	1	10	0	0	0.45

* Defunción con aloinjerto funcional secundaria a sepsis.

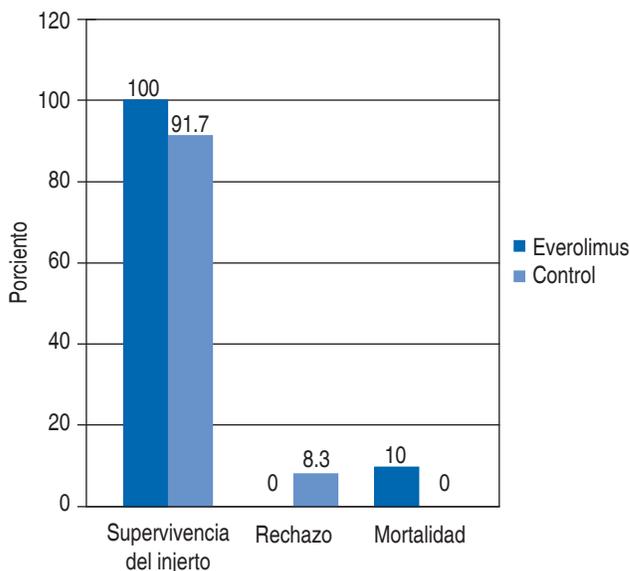


Figura 2. Gráfica de resultados primarios medidos que observa una menor pérdida del aloinjerto y rechazo en el grupo everolimus, respectivamente; además de una defunción con aloinjerto funcional.

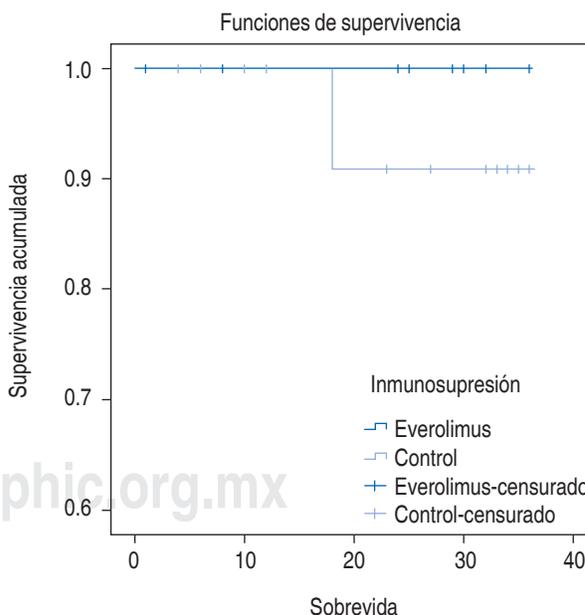


Figura 3. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier del grupo everolimus versus grupo control, con 1 paciente con pérdida del aloinjerto en los tratados con inhibidores de calcineurina.

Perfil hematológico

La hemoglobina media (valor referencia 12.0-16.0 g/dL) del grupo everolimus a los 18 meses fue de 14.5 g/dL (11.4-17.1, DE 2.1) y de 14.4 g/dL (9.1-16.8, DE 2.2) en el grupo control (p = 0.56). Los leucocitos totales (valor referencia 3.5-10.0 x 10³/uL) tuvieron una media de 7 x 10³/uL (4.5-9.8, DE 1.8), y 8.4 x 10³/uL (5.7-11.0, DE 1.7) en los grupos everolimus y control (p = 0.11) respectivamente (Cuadro 4).

Perfil metabólico

Las cifras de colesterol total (valor referencia 0-200 mg/dL) para el grupo everolimus fueron 198.8 mg/dL (100-239, DE 51.1) y 151.3 mg/dL (74-205, DE 43.2) (p = 0.10) respectivamente. Los triglicéridos séricos (valor referencia 0-150 mg/dL) fueron de 106.8 mg/dL

(60-151, DE 62.8) en el grupo everolimus y 118.7 mg/dL (62-184, DE 40.2) en el control (p = 0.53). La glucosa sérica (valor referencia 74-106 mg/dL) media fue de 94.8 mg/dL (76-272, DE 67.4), en el grupo everolimus y de 84.6 mg/dL (58-103, DE 13.3) en el grupo control (p = 0.17) (Cuadro 5, Figuras 6, 7 y 8).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio pudimos establecer que el tercer mes después del trasplante la conversión temprana a esquema con everolimus libre de anticalcineurínicos es eficaz y segura en un periodo de 18 meses. La frecuencia de rechazo y pérdida de aloinjerto en nuestra población estudiada con everolimus fue de 0%; sin embargo, se requiere un periodo de seguimiento más largo y una mayor muestra de pacientes para establecer significancia estadística. En el grupo control hubo una pérdida del aloinjerto de 8.3% y mortalidad de 0%; lo cual nos hace pensar que el manejo con inhibidor de calcineurina fue menos eficaz comparado con el inhibidor mTOR, a la fecha se continúan reclutando pacientes para obtener una mayor población y estimar si

Cuadro 3. Función renal a los 18 meses postrasplante.

Variable	Promedio		Valor p
	Everolimus (n=10)	Control (n=12)	
Función renal 18 meses postrasplante			
Creatinina sérica (mg/dL)	1.0 (0.8-1.5)	1.3 (0.5-4.6)	0.47
Urea sérica (mg/dL)	33 (18-51)	44.5 (15-126)	0.25
eGFR CKD-EPI* (mL/min/1.73 m ²)	80.26 ± 20.9	99.6 ± 33.2	0.68

*eGFR CKD-EPI, estimated Glomerular Filtration Rate Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

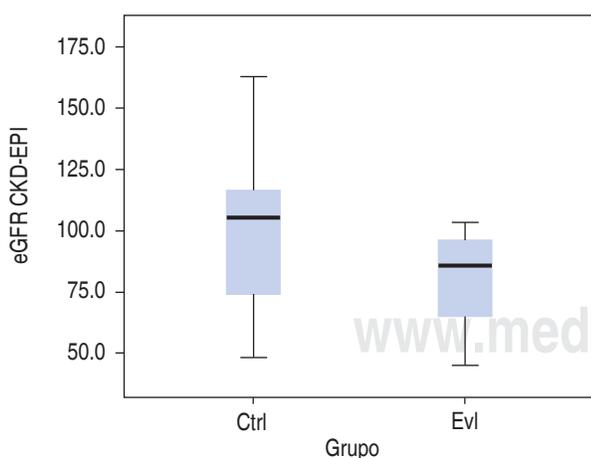


Figura 4. Diagrama de cajas de la función renal, comparación de las tasas de filtración glomerular (eGFR CKD-EPI) en grupos control y everolimus (p = 0.68).

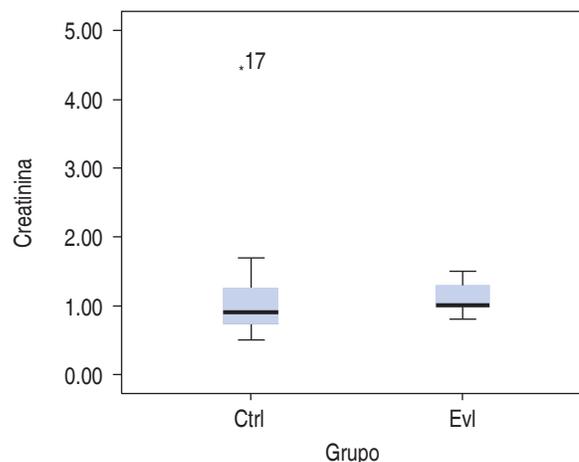


Figura 5. Diagrama de cajas de la función renal, comparación de creatinina sérica en grupos control y everolimus (p = 0.47).

Cuadro 4. Perfil hematológico a los 18 meses postrasplante.

Variable	Promedio		Valor p
	Everolimus (n = 10)	Control (n = 12)	
Biometría hemática 18 meses postrasplante			
Hemoglobina (g/dL)	14.5 (11.4-17.1)	14.4 (9.1-16.8)	0.56
Leucocitos totales (mil/mm ³)	7.0 (4.5-9.8)	8.4 (5.7-11.0)	0.11

existen diferencias estadísticamente significativas asociadas al esquema inmunosupresor. Nuestros resultados son congruentes con los publicados en estudios previos de conversión a everolimus, en los que se comprueba una mejoría en la función renal estable, menos episodios de rechazo y de disfunción crónica del aloinjerto a partir del procedimiento de conversión.¹²⁻¹⁴

No consideramos elegibles para conversión a pacientes con datos de función renal alterada asociada a inhibidores de calcineurina, pese a existir evidencia en la bibliografía médica de que estos pacientes también pueden beneficiarse. Ruiz JC y cols. fueron de los primeros autores en estudiar la conversión a un régimen inmunosupresor con everolimus no combinado con inhibidores de calcineurina en pacientes con nefropatía crónica del aloinjerto con deterioro de la función renal. El tiempo postrasplante de la conversión fue en promedio de 81 meses (4-160) reportando una tendencia a la mejoría de la función renal creatinina sérica preconversión 1.93 ± 0.13 versus creatinina sérica de 30 días postconversión de 1.86 ± 0.14 mg/dL (n = 32,

p = 0.07); hubo disminución leve pero significativa de la hemoglobina 13.0 versus 12.1 g/dL, disminución en el recuento leucocitario 7.3 versus $6.6 \times 10^9/L$, incremento en niveles de triglicéridos de 114 ± 8 a 159 ± 13 mg/dL (p = .003); aumento en colesterol total de 198 ± 10 a 218 ± 11 mg/dL (p = 0.002) aumentando el uso de estatinas de 43 a 64%; las reacciones adversas reportadas fueron úlceras orales 9.4%, erupciones cutáneas 6.3%, edema de miembros inferiores 3.1% y trombocitopenia 3.1%, concluyendo que la conversión es un «procedimiento simple y seguro», con un escasos eventos adversos.¹¹ En nuestro estudio solamente se presentó una reacción adversa que consistió en úl-

Cuadro 5. Perfil metabólico durante el seguimiento a 18 meses.

Variable	Promedio		Valor p
	Everolimus (n = 10)	Control (n = 12)	
Glucosa sérica (mg/dL)	94.8 (76-272)	84.6 (58-103)	0.17
Colesterol total (mg/dL)	198.8 (100-239)	151.3 (74-205)	0.10
Triglicéridos (mg/dL)	106.8 (60-151)	118.7 (62-184)	0.53

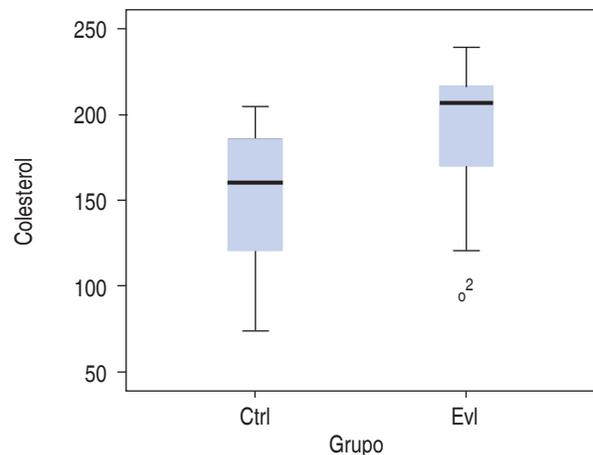


Figura 7. Diagrama de cajas de niveles de colesterol sérico en ambos grupos en el que se observa un incremento estadísticamente no significativo en el grupo everolimus (p = 0.10).

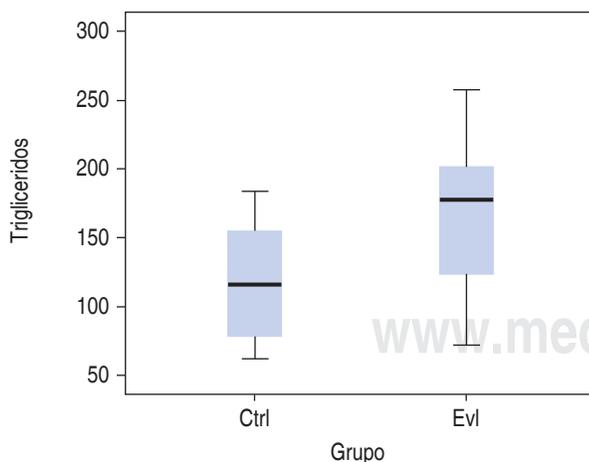


Figura 6. Diagrama de cajas de niveles de triglicéridos séricos en ambos grupos en el que se observa un incremento estadísticamente no significativo en el grupo everolimus (p = 0.53).

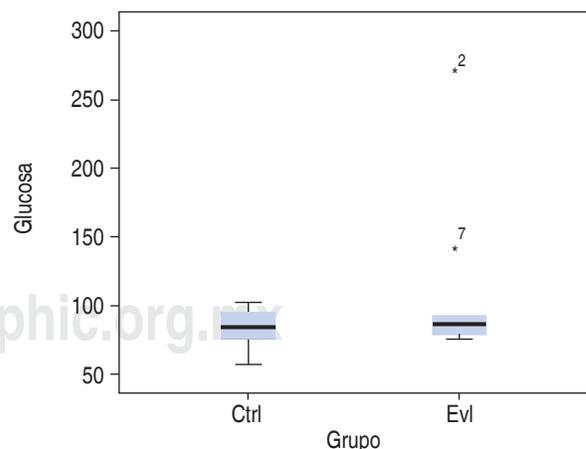


Figura 8. Diagrama de cajas de niveles de glucosa sérica en ambos grupos en el que se observa un incremento estadísticamente no significativo en el grupo everolimus (p = 0.17).

ceras orales (6.6%) en los tratados con everolimus; no hubo pacientes con otras reacciones adversas como las descritas en el estudio de Ruiz JC y cols. Observamos una tendencia de incremento de colesterol total y triglicéridos en la población Everolimus que ameritó bezafibrato en 40% de estos casos.

Una limitante a considerar en nuestro estudio es el tamaño de la muestra, tomando en cuenta que en nuestro servicio se trasplantan un promedio de 42 (32-60) pacientes por año, el reclutamiento y seguimiento de los pacientes no puede incrementarse sustancialmente, por lo que una propuesta de investigación sería realizar un estudio multicéntrico en nuestro país en los principales centros de trasplante para completar un tamaño de muestra significativa, ya que existen amplios estudios en la que se ha empleado everolimus con resultados alentadores;⁷⁻¹⁰ sin embargo, la mayoría de éstos utilizan terapia concomitante con anticineurínicos. En ensayos clínicos fase III publicados por Tedesco-Silva y cols. se empleó everolimus combinado con bajas dosis de ciclosporina en trasplante renal de *novο*, mostrando buena eficacia y seguridad con función renal adecuada a 12 meses.⁷ Uno de los primeros estudios sobre la experiencia a largo plazo con everolimus es el de Cibrik y cols. quienes reportaron en un estudio retrospectivo la experiencia del uso de everolimus en trasplante renal en Estados Unidos al analizar la base de datos de la *United Network for Sharing Organ (UNOS)/Organ Procurement Transplantation Network (OPTN)* encontraron que la supervivencia del aloinjerto a los 3 y 5 años fue de 87.2 y 77.4% respectivamente; en el grupo de referencia que no recibió everolimus, la supervivencia del aloinjerto a 3 y 5 años fue de 82.7 y 72.6%, respectivamente. 91.6% del grupo everolimus recibió inmunosupresión concomitante con CNIs, principalmente ciclosporina (83.3%), con micofenolato de mofetilo (MMF) 9.4% y menos de 4% recibieron azatioprina. Más de 80% recibieron corticosteroides de mantenimiento. Tanto los receptores de donador vivo como donador cadavérico tuvieron mayor supervivencia del aloinjerto a los 5 años en el grupo tratado con everolimus. En cuanto a rechazo agudo la incidencia acumulada fue 10.7% en el grupo everolimus versus 4.6% del grupo referencia, en receptores donadores vivos y de 12.3% versus 5.3% en receptores de donadores cadavéricos. A pesar de haber encontrado mayor incidencia de rechazo agudo en el grupo everolimus, esto no se tradujo en una peor supervivencia del aloinjerto. La función renal medida por la creatinina sérica a 12, 24 y 36 meses fue similar en ambos grupos.⁸

Una de las preocupaciones iniciales al usar inhibidores mTOR fueron los posibles efectos adversos que podrían ocurrir sobre la cicatrización de heridas, linfocele, hernias incisionales o infecciones; no obstante en nuestra población estudiada no hubo casos con estas complicaciones. Vitko y cols. compararon la eficacia y seguridad de everolimus (dosis de 1.5 y 3 mg/día) versus MMF en trasplante renal de *novο* (complementada con ciclosporina más corticosteroide) en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico; de acuerdo con sus resultados a 36 meses de seguimiento la pérdida del aloinjerto fue de 7.2, 16.7 y 10.7% en los grupos everolimus 1.5 mg/día, 3 mg/día y grupo MMF, respectivamente; de los 588 pacientes inicialmente reclutados 88.1% completaron el estudio a 3 años y solamente 50% completaron el periodo de tratamiento, principalmente debido a interrupción de la terapia en el grupo everolimus a dosis de 3 mg/día por reacciones adversas. En este último grupo fue más común: diarrea, linfocele, edema periférico e hiperlipemia, mientras que las infecciones virales, como citomegalovirus, predominaron en el grupo MMF; lo que llevó a los autores a concluir que las cohortes de everolimus requieren estrecho monitoreo.⁹ De acuerdo con diversos ensayos controlados aleatorizados (*SYMPHONY study, ORION study, CALLISTO study*), una revisión sistemática con meta-análisis publicada por Webster AC y cols. y otra revisión sistemática publicada por Pengel LH y cols. en 2011, los inhibidores mTOR pueden tener efectos adversos sobre la cicatrización de heridas en pacientes trasplantados (dehiscencia, retraso en la cicatrización, linfocele, hernia incisional) los cuales se presume son dosis dependientes,¹⁵⁻¹⁷ lo cual podría sinergizar con los efectos de los corticosteroides y comorbilidades propias del paciente, particularmente la obesidad, por lo que esto también ha influido en la recomendación de un control estricto de la dosificación de inhibidores mTOR.¹⁸

Aunque no fue una de las medidas de resultados primarios en nuestro estudio, encontramos que 40% de los pacientes del grupo everolimus presentaron proteinuria por debajo de 30 mg/dL, lo cual tomaremos en cuenta para la continuación del estudio. Shihab y cols. reportaron que en el estudio multicéntrico de 556 pacientes se observaron las tasas de proteinuria más bajas cuando los valores séricos de everolimus fueron de 3-8 ng/mL, asimismo se encontraron en este rango menores tasas de disfunción renal, edema periférico, efectos sobre la cicatrización, diabetes mellitus de inicio reciente, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.¹⁹ Estos resultados son consistentes con el ensayo

clínico aleatorizado publicado por Cibrik y cols. en 833 pacientes con trasplante renal de *novο*, en el que se encuentran mejores resultados con valores séricos de 3-8 ng/mL comparados con niveles de 6-12 ng/mL.²⁰ Nuestro estudio no fue complementado con mediciones séricas de everolimus, lo cual también será otro aspecto a tomar en cuenta para un óptimo monitoreo.

Existe evidencia en publicaciones médicas que apoya el uso de everolimus en trasplante renal en pacientes pediátricos como terapia inicial así como en conversión.²¹ Decidimos no incluirlos por falta de estudios que empleen la conversión temprana en función renal estable en este grupo etario. Otra de las potenciales ventajas de la terapia inmunosupresora con everolimus es su efecto antiviral que reduce la viremia por polyomavirus (BKV), el cual puede causar pérdida del aloinjerto (nefropatía asociada a polyomavirus).²² Por lo que otra potencial línea de investigación será complementar el seguimiento de nuestros pacientes con medición de reacción en cadena de polimerasa de los valores de carga viral y de igual manera las biopsias protocolizadas para valorar cambios subclínicos de nefropatía crónica del aloinjerto.

CONCLUSIONES

El presente estudio mostró que la conversión de inhibidor de calcineurina a everolimus es un procedimiento clínicamente seguro y eficaz, ya que no aumenta la incidencia de rechazo clínico. Se demostró además eficacia y seguridad clínica al no aumentar significativamente los niveles de colesterol y triglicéridos en los pacientes del grupo de conversión a everolimus.

REFERENCIAS

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2326-2333.
2. Halloran PF. Call for revolution: A new approach to describing chronic allograft deterioration. *Am J Transplant.* 2002; 2 (3): 195-200.
3. Srinivas TR, Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4 (12): 2325-2345.
4. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled efficacy analysis of three randomized double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Group. *Transplantation.* 1997; 63 (1): 39-47.
5. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8 (11): 2212-2218.
6. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003; 349 (9): 847-858.
7. Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de *novο* renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2007; 20 (1): 27-36.
8. Cibrik D, Arcona S, Vasquez E et al. Long-term experience with everolimus in kidney Transplantation in the United States. *Transplant Proc.* 2011; 43 (7): 2562-2567.
9. Vitko S, Margreiter R, Weimar W et al. Three-year efficacy and safety results from study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de *novο* renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2005; 5 (10): 2521-2530.
10. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F et al. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant.* 2004; 4 (11): 1869-1875.
11. Ruiz JC, Sanchez-Fructuoso A, Rodrigo E et al. Conversion to everolimus in kidney transplant recipients: a safe and simple procedure. *Transplant Proc.* 2006; 38 (8): 2424-2426.
12. Holdaas H, Bentsdal O, Pfeffer P et al. Early, abrupt conversion of de *novο* renal transplant patients from cyclosporine to everolimus: results of a pilot study. *Clin Transplant.* 2008; 22 (3): 366-371.
13. Rostaing L, Kamar N. mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? *J Nephrol.* 2010; 23 (2): 133-142.
14. Cotovio P, Neves L, Santos F et al. Conversion to everolimus in kidney transplant recipients: to believe or not believe? *Transplant Proc.* 2012; 44 (10): 2966-2970.
15. Webster AC, Lee VW, Chapman JR et al. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation.* 2006; 81 (9): 1234-1248.
16. Pengel LH, Liu LQ, Morris PJ. Do wound complications or lymphoceles occur more often in solid organ transplant recipients on mTOR inhibitors? A systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int.* 2011; 24 (12): 1216-1230.
17. Dean PG, Lund WJ, Larson TS et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation.* 2004; 77 (10): 1555-1561.
18. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin Inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. *Transplantation.* 2012; 94 (6): 547-561.
19. Shihab FS, Cibrik D, Chan L et al. Association of clinical events with everolimus exposure in kidney transplant patients receiving reduced cyclosporine. *Clin Transplant.* 2013; 27 (2): 217-226.
20. Cibrik D, Silva HT Jr, Vathsala A et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation.* 2013; 95 (7): 933-42.
21. Pape L, Ahlenstiel T. mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29 (7): 1119-1129.
22. Moscarelli L, Caroti L, Antognoli G et al. Everolimus leads to lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de *novο* renal transplantation patients: a single-center experience. *Clin Transplant.* 2013; 27 (4): 546-554.

Correspondencia:

Héctor F Noyola-Villalobos

Hospital Central Militar,
Jefatura del Área de Cirugía.
Av. Ejército Nacional y Blvd. Manuel Ávila
Camacho S/N,
Col. Lomas de Sotelo,
Del. Miguel Hidalgo, 11200, México, D.F.
Tel. 5557-3100, ext. 1498.
Cel: 551-850-3054.
hfnoyola@prodigy.net.com