

Conversión tardía desde un régimen basado en inhibidores de calcineurina a everolimus en receptores de trasplante renal. Seguimiento a 24 meses.

Camilo Montero^{1*}, Guillermo Aldana², Rodolfo Torres³

¹MD Especialista en Medicina Interna Nefrología. Grupo de Trasplante Clínica Colsánitas, Clínica del Country, Clínica San Pedro Claver, Bogotá. Colombia.

²MD Especialista en Cirugía Hepatobiliar y Cirugía de trasplante. Grupo de Trasplante Clínica Colsánitas, Hospital de San José, Clínica San Pedro Claver. Profesor asociado Servicio de Cirugía General. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá. Colombia.

³MD Especialista en Medicina Interna Nefrología. Grupo de Trasplante Clínica Colsánitas, Hospital de San José, Clínica San Pedro Claver. Instructor asociado Departamento de Nefrología y Medicina Interna. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá. Colombia

Resumen

Introducción: La sobrevida del injerto renal a largo plazo ha permanecido estable, sin un aumento significativo en los últimos años. Dentro de las causas principales de pérdida de los injertos renales, en el largo plazo, se encuentran la muerte con injerto renal funcional por causas cardiovasculares, infecciosas y neoplásicas, y la lesión crónica del injerto por causas inmunológicas y no inmunológicas. Se ha atribuido al uso crónico de inhibidores de calcineurina (CNI, por su sigla en inglés), al aumento en el riesgo cardiovascular, a la incidencia de algunas infecciones y al aumento en la incidencia de neoplasias postrasplante. Igualmente, reportes en la literatura evidencian el aumento en la frecuencia de lesiones histológicas relacionadas con nefrotoxicidad por estos medicamentos, en la medida que el tiempo de exposición a los mismos aumenta. Se plantea que el cambio a esquemas basados en inhibidores mTOR puede disminuir alguno de estos efectos en el largo plazo. Por lo que se realizó un estudio de casos retrospectivo, de conversión tardía a inhibidores mTOR, en pacientes con esquema a base de CNI.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de casos retrospectivo de centro único, incluyendo pacientes con más de 6 meses de trasplante renal, quienes fueron convertidos a everolimus después de suspensión abrupta de CNI previa biopsia del injerto renal. Se excluyeron pacientes con evidencia en la biopsia de cambios de rechazo agudo, recaída de enfermedad glomerular o necrosis tubular aguda. Igualmente, se excluyeron pacientes con proteinuria >1 g en 24 horas y pacientes con rechazo agudo clínico en los 3 meses previos a la conversión. Se incluyeron un total de 40 pacientes, se realizó seguimiento posconversión de variables como tasa de filtración glomerular, proteinuria, lípidos, uso de hipotensores y efectos adversos, hasta el día 720 posconversión.

Resultados: Los desenlaces, a 720 días de seguimiento, muestran aumento de la tasa de filtración glomerular en el 65% de los pacientes y en el 30% se presentó disminución. Se presentó aumento en la proteinuria con respecto a los valores preconversión en todos los pacientes, sin embargo, proteinuria >1 g se presentó en 6 de los 40 pacientes, en el mismo tiempo de seguimiento. De los 6 pacientes con proteinuria 5 tenían más de 5 años de trasplante y fibrosis intersticial moderada a severa en la biopsia preconversión, lo que estaría relacionado con el aumento de la proteinuria. La incidencia de rechazo agudo posconversión fue del 5%. La tolerancia a la conversión fue adecuada, con poca frecuencia de eventos adversos que llevaran a discontinuación de la terapia.

Conclusión: La conversión tardía a everolimus en pacientes con trasplante renal, desde un esquema a base de CNI, es segura, genera mejoría de la función renal sin aumento significativo del grado de proteinuria, asociado a biopsias preconversión que no evidencien grados importantes de cronicidad intersticial. La tolerancia al esquema es adecuada y no se aumentó de forma importante la frecuencia de rechazo agudo.

Palabras clave: Trasplante renal, Everolimus, Inhibidores de calcineurina, Nefropatía crónica del injerto, Nefrotoxicidad (fuente DeCS).

24 month follow up to a late conversion from a calcineurin inhibitor regimen to everolimus in kidney transplant recipients

Abstract

Introduction: The long term allograft survival has remained stable, without significant increase in recent years. Within causes of loss renal grafts after first year, are death with functioning kidney graft from cardiovascular causes, infectious, neoplastic and chronic graft injury by immunological and non immunological causes. It has been attributed to chronic use of calcineurin inhibitors, increased cardiovascular risk, the incidence of certain infections and increased incidence of post transplant malignancies. Also reports in the literature, show the increased frequency of histological lesions nephrotoxicity related to these drugs. The switch to mTOR inhibitor from CNI may decrease some of these effects in the long term. We conducted a retrospective study of conversion to inhibitors mTOR in patients with CNI-based scheme.

Materials and methods: A retrospective single center case was conducted, including renal transplant patients with more than 6 months of transplantation. Who were brought to switch to everolimus, and abruptly stopping calcineurin inhibitor. Upon realization of renal biopsy, patients were excluded evidence biopsy changes of acute rejection, glomerular disease or relapse of acute tubular necrosis. Similarly patients with proteinuria over 1 g in 24 hours and clinical acute rejection within 3 months prior to the conversion were excluded. A total of 40 patients were included, monitoring was performed after conversion of variables such as glomerular filtration rate, proteinuria, lipids, use of antihypertensive drugs and adverse effects, until the day 720 post conversion.

Results: 720 days outcomes, show increased glomerular filtration rate in 65% of patients and 30% decrease was presented. The proteinuria increased with respect to the conversion in all patients, however severe proteinuria greater than 1 gram, is present in 6 of the 40 patients at 720 days. Of the 6 patients with proteinuria 5 patients had more than 5 years of transplantation and moderate to severe interstitial fibrosis in preconversion biopsy, what would be in relation to the increase in proteinuria. The incidence of acute rejection after conversion was 5%. The conversion tolerance was adequate, low frequency of adverse events that could lead to discontinuance of therapy.

Conclusion: The conversion after 6 months post transplantation of everolimus in patients with renal transplantation from a CNI-based scheme, improving renal function without significant increase in the degree of proteinuria. Associated with pre-conversion biopsies evidencing no significant degrees of interstitial chronicity. The tolerance scheme is appropriate and not significantly increase the frequency of acute rejection.

Key words: Renal transplantation, Everolimus, Calcineurin inhibitors, Chronic graft nephropathy, Nephrotoxicity (MeSHsource).

Introducción

A pesar de los avances en la terapia inmunosupresora, el rechazo del injerto continúa siendo una de las principales causas de la disfunción y pérdida del mismo. Si bien es cierto que el porcentaje de rechazos, sobre todo de tipo celular agudo, ha disminuido notablemente en relación con los diferentes protocolos para inmunosupresión, que históricamente se vienen utilizando, el rechazo crónico mediado por anticuerpos y la muerte del paciente con un injerto funcionando persisten como las principales causas de pérdida tardía de aloinjertos renales, resultando en una tasa anual de pérdida del 3 al 5%¹.

La mayoría de los injertos perdidos tardíamente, excepto los asociados con la muerte del paciente, se atribuyen a una disfunción renal progresiva asociada a fibrosis intersticial y atrofia tubular de etiología inmunológica y no inmunológica².

Los CNI han sido la principal estrategia de inmunosupresión en receptores de trasplante renal, desde su introducción¹. La exposición en el largo término a los CNI, ciclosporina A (CsA) y tacrolimus desencadenan nefrotoxicidad, que no solo genera el deterioro agudo de la tasa de filtración glomerular (TFG) sino que también contribuye a lesiones anatómicas, como fibrosis intersticial y atrofia tubular²⁻⁵.

Un estudio de trasplante riñón-páncreas, con biopsias de protocolo realizadas anualmente, demostró evidencia histológica de toxicidad por CsA en todos los injertos renales, en 10 años⁶. Para evitar los problemas de nefrotoxicidad en el largo término de los CNI, una variedad de estrategias han sido exploradas; incluyendo el retiro del CNI en algún punto del tiempo durante el seguimiento postrasplante o simplemente minimizando la exposición. Sin embargo, la suspensión de los CNI, aún después de los 12 meses, está frecuentemente asociada con el rechazo agudo⁷⁻¹⁷.

Debido a que los inhibidores mTOR son menos nefrotóxicos, especialmente en ausencia de CNI, la atención se ha enfocado en su uso como reemplazo de los CNI o como método de reducción a la exposición a los mismos¹⁸⁻²¹. Adicionalmente, la en-

fermedad cardiovascular y las neoplasias son puntos críticos importantes durante el seguimiento del trasplante; los inhibidores mTOR pueden ser una estrategia importante a considerar en receptores de trasplante renal^{22,23}, ya que a través de su mecanismo de acción pueden llegar a retardar las lesiones arterioscleróticas progresivas y evitar el impacto negativo en la compliance de grandes vasos, asociado con CsA²⁴⁻²⁷; encontrándose, igualmente, asociados con una reducida incidencia de neoplasias^{28,29}.

Ensayos clínicos evaluando conversión temprana (primeros 6 meses postrasplante) de CNI por sirolimus o everolimus, así como diferentes estrategias de sustitución tardía, han demostrado que los CNI pueden ser reemplazados por un esquema basado en inhibidores mTOR en combinación con ácido micofenólico, manteniendo la función del injerto renal estable sin comprometer la eficacia y la seguridad³⁰⁻³⁷.

Este artículo, presenta datos clínicos obtenidos en la conversión tardía de 40 receptores de trasplante renal a everolimus, buscando comprobar la sobrevida del injerto sin aumentar el riesgo de eventos adversos al retirar los CNI.

Metodología

Diseño del estudio

Este estudio busca determinar si pacientes con trasplante renal, que son sometidos a conversión sostenida de terapia inmunosupresora, basada en tratamiento con everolimus, presentan falla en el injerto y compromiso en la función renal. El desarrollo de este estudio de casos retrospectivo fue implementado de manera abierta en una sola institución y con previo consentimiento de los pacientes a quienes se les realizó el seguimiento.

El esquema de conversión tardía se llevó cabo reemplazando el esquema anterior (más de 6 meses posteriores al trasplante para reducir el riesgo de rechazo agudo temprano) de inmunosupresión, basado en CsA en combinación con azatioprina o ácido micofenólico, por everolimus en combinación con ácido micofenólico en receptores de trasplante renal. El comportamiento de la TFG, a lo largo de los 24 meses de seguimiento, se compara con el registrado

en el momento previo a la conversión, siendo éste el principal resultado de interés del estudio.

Se analizan, de igual forma, los niveles de creatinina, proteinuria, conteos de WBC, HGB y plaquetas; cHDL, cLDL, cTotal y TG; uso de hipolipemiantes e hipotensores durante el seguimiento posconversión. Se reportan los desenlaces más relevantes de seguridad.

Pacientes

Se realizó el estudio en 40 hombres y mujeres, mayores de 18 años, que reportaban más de 6 meses de haber sido trasplantados, pero sin tiempo límite de permanencia con el trasplante, con biopsia de injerto renal preconversión, ausencia de proteinuria en sangre >1 g (excepto en pacientes con indicación de la conversión por presencia de neoplasias). Los pacientes con hallazgos en la biopsia del injerto de rechazo celular agudo, enfermedad glomerular o necrosis tubular aguda, no fueron convertidos a everolimus; al igual que ningún paciente con antecedentes de rechazo celular agudo en los 3 meses previos a la conversión. Se excluyeron mujeres embarazadas y las que fueron seguidas en el estudio fueron invitadas a usar métodos de anticoncepción efectivos durante el seguimiento. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

Protocolo de conversión

Los pacientes involucrados en el estudio fueron consultados y autorizaron a ser convertidos a everolimus en reemplazo de CsA o tacrolimus en combinación con ácido micofenólico 1 g/día o 720 mg/día, simultáneamente. El día anterior a la conversión los pacientes recibieron la última dosis de CNI y cuando se inició el protocolo de conversión, la dosis de everolimus para todos los pacientes fue de 1.5 mg/d. Esta dosis fue ajustada de acuerdo con la concentración en sangre de everolimus registrada durante los días 4, 6, 14, 30, 60 y 90, con el objetivo de lograr niveles en sangre total entre 3 a 8 ng/ml. El ajuste se mantuvo durante el seguimiento, pero con respecto a los niveles en sangre de everolimus reportados para los días 180, 360 y 720.

Durante la preconversión, así como en los días 90, 180, 360 y 720, y durante el período inmediatamente posterior a la conversión, se recolectaron los reportes de exámenes de la función renal, cuadro hemático, lípidos, hipolipemiantes e hipotensores.

Consideraciones estadísticas

Teniendo en cuenta que la TFG es el resultado principal dentro del estudio, ésta se calculó utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

El tamaño de la muestra obedeció al número de pacientes a cargo del investigador, quienes fueron consultados para participar en la conversión y posterior seguimiento de sus registros. En los casos en los cuales los efectos sobre la TFG fueron mayores a 2 ó 3 desviaciones estándar del promedio, el seguimiento fue suspendido por considerar que le restaba solidez ética al estudio de casos. Se realizaron análisis descriptivos usando distribuciones de frecuencia y proporciones para las variables categóricas y medidas de tendencia central, y de dispersión para las variables continuas.

Los resultados para los días de conversión 0, 90, 180, 360 y 720, fueron comparados utilizando pruebas t-Student para la diferencia de medias. Aunque dentro de los 40 pacientes en seguimiento 2 presentaron rechazo del injerto, el análisis de Kaplan-Meier de sobrevivencia del injerto se desarrolló sobre la muestra inicial de 50 pacientes, en el cual el tiempo fue contemplado hasta el momento del rechazo. Todos los análisis se realizaron a 2 colas, para un nivel de significancia de 0,05.

Resultados

La muestra inicial contemplaba el seguimiento de 50 pacientes; sin embargo, 2 de ellos murieron antes de los primeros 90 días posteriores a la conversión. El primer registro de muerte, dentro del estudio, es de un hombre blanco de 42 años de edad, con trasplante primario de donante cadavérico, etiología desconocida e indicación de la conversión determinada por criterio histológico.

El trasplante se realiza al paciente cuando éste tiene 33 años e inicia el tratamiento con mTOR a los

37. La edad del trasplante era de 5 años. Durante el seguimiento no presentó episodios de rechazo agudo ni suspensión de mTOR, así como tampoco pérdida del injerto; se registró neumonía adquirida en la comunidad (NAC) como única infección clínicamente importante durante el seguimiento. La dosis de everolimus, suministrada al paciente, siempre fue de 1,5 mg con niveles valle de 3,80 en el día 4 del seguimiento y 4,69 en el día 60.

El segundo registro de muerte, dentro del estudio, corresponde a una mujer blanca de 43 años de edad, con trasplante primario de donante cadavérico, etiología desconocida e indicación de la conversión determinada por criterio histológico. El trasplante se realiza a la paciente cuando ésta tiene 38 años e inicia el tratamiento con mTOR a los 43. La edad del trasplante era de 5 años. Durante el seguimiento no presentó episodios de rechazo agudo ni infecciones clínicamente importantes, pero sí presentó enfermedad mieloproliferativa con hallazgos iniciales de pancitopenia y hepatitis. Se decide suspensión del tratamiento con mTOR antes del día 90 del seguimiento. La dosis de everolimus suministrada a la paciente siempre fue de

1,5 mg con niveles registrados valle de 4,23 en el día 4 del seguimiento y de 3,59 en el día 30.

Adicionalmente, los registros de 8 pacientes fueron descartados por reportar alguna de las indicaciones que sirvieron como criterio de exclusión, para la muestra que debía seguirse dentro del estudio. Como se observa en la tabla 1, la muestra del análisis queda constituida por 40 pacientes, como sigue: 25 hombres de raza blanca, 1 de raza negra y 14 mujeres de raza blanca, con una edad promedio de 44.5 años y de 40.4 años, respectivamente, para el inicio de la conversión. Recibieron en promedio 950.65 días de tratamiento con mTOR con edad promedio del trasplante de 6.8 años. Solamente 2 de los 40 pacientes tienen trasplante secundario y 18 de los 40 recibieron trasplante de donante vivo. Se toman registros de cáncer de piel no melanoma, cáncer de órgano sólido y trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), desde el día 180, encontrándose que ninguno de los 40 pacientes presenta uno de estos tipos de cáncer o PTLT durante el estudio. En la tabla 1 se presentan las características demográficas de la población del estudio.

Tabla 1.

Características demográficas.		
Pacientes convertidos a everolimus	Hombres (n= 26)	Mujeres (n= 14)
Edad (prom; desv st)	46.38; 10.67	41; 9.01
Raza		
Blancos	25	14
Negros	1	0
Trasplante		
Vivo	10	8
Cadavérico	16	6
Tiempo del trasplante (prom; desv st)	6.88; 2.99	6.63; 2.60
Recibiendo CsA	25	14
Recibiendo tacrolimus	1	0
Recibiendo azatioprina	15	13
Recibiendo ácido micofenólico	10	0
Recibiendo estatinas	24	13
Recibiendo fibratos	1	1
Biopsia		
Si	21	6
No	5	8
CAN		
Grado I	5	2
Grado II	10	3
Grado III	1	0
CNI		
No registra	10	9
Toxicidad	6	3
No toxicidad	13	3
Sin registros de toxicidad	7	8

Se reporta la suspensión de mTOR en el día 720 en un paciente de 53 años, debido a acné, quien durante las anteriores etapas del seguimiento había reportado no solo acné sino también vértigo. Desde el día 180 se monitorea la ocurrencia de eventos cardiovasculares (evento coronario agudo, evento cerebrovascular y evento vascular periférico), encontrándose que ninguno de los 40 pacientes presenta eventos cardiovasculares durante los 720 días posteriores a la conversión.

Función renal

En la Figura 1 se observa una reducción en los niveles de creatinina que se mantiene hasta el día 720, posterior a la conversión a inhibidor mTOR.

La TFG se mantuvo constante solamente en 2 (5%) de los pacientes seguidos dentro del estudio, disminuyó en 12 pacientes luego de 720 días desde la conversión (30%) y aumentó para 26 pacientes (65%), como se observa en la Figura 2.

En el seguimiento fue posible observar que, tanto el promedio de los niveles de creatinina como la TFG sufren un brusco cambio luego de la conversión, disminuyendo y aumentando, respectivamente, como se puede apreciar en las Figuras 1, 2 y 3. Los promedios de ambas variables tienden a estabilizarse luego del día 360. El promedio de la proteinuria no muestra un cambio importante luego de la conversión. Es solo hasta el día 360 que reporta un aumento importante, conservando este comportamiento hasta el día 720. Con respecto a la tendencia, se observa que luego de la conversión la TFG y la proteinuria aumentaron a lo largo del seguimiento. La variabilidad de los promedios de creatinina, proteinuria y TFG es baja.

Como se evidencia en las Figuras 4 y 5, en el caso de la proteinuria, ninguno de los pacientes del estudio conservó los mismos niveles. El nivel de proteínas disminuyó para 22 pacientes; es decir, 55% de la muestra seguida en el estudio. Este nivel aumentó para los 18 pacientes restantes (45%).

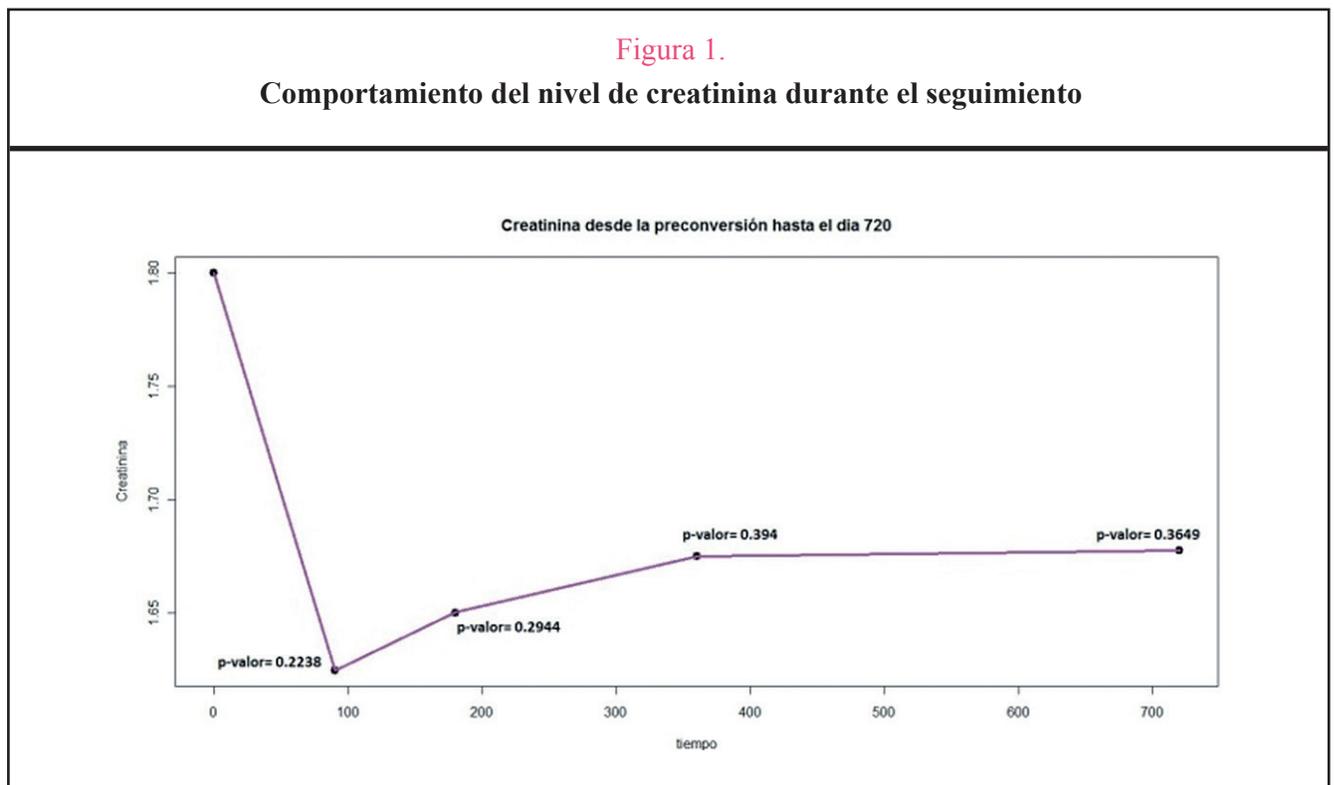


Figura 2.
Comportamiento de la TFG durante el seguimiento

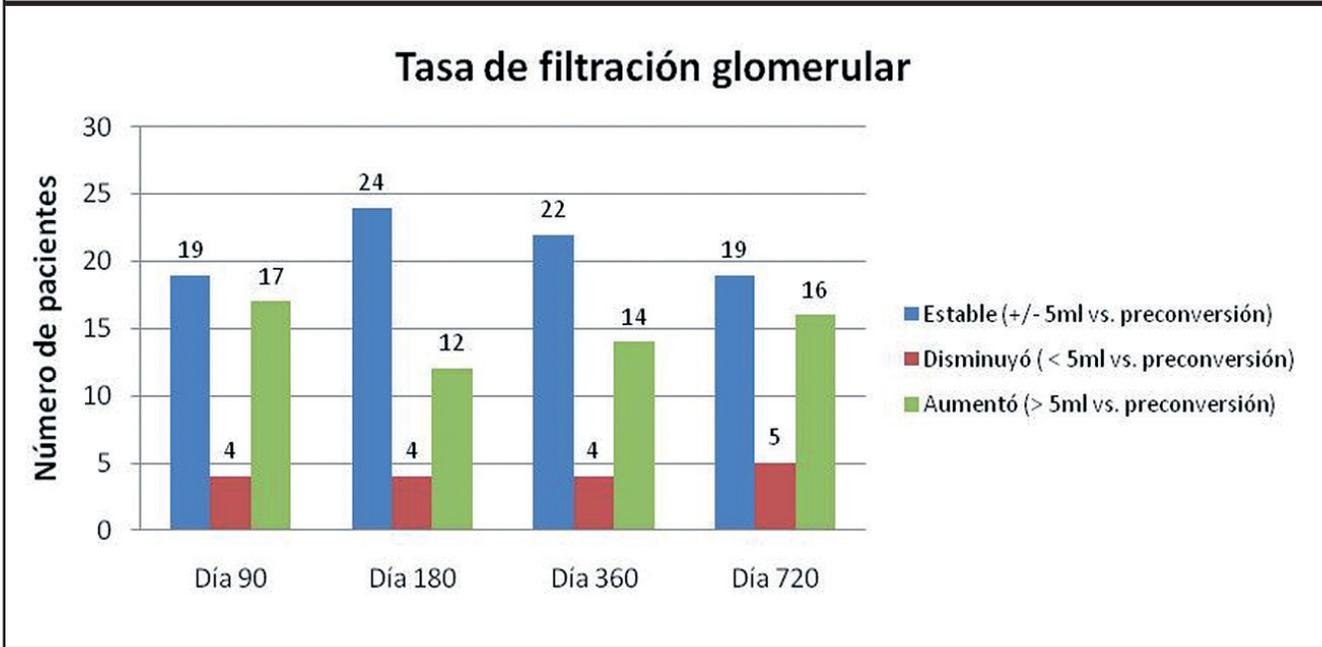


Figura 3.
Diferencia de medias para los niveles de TFG

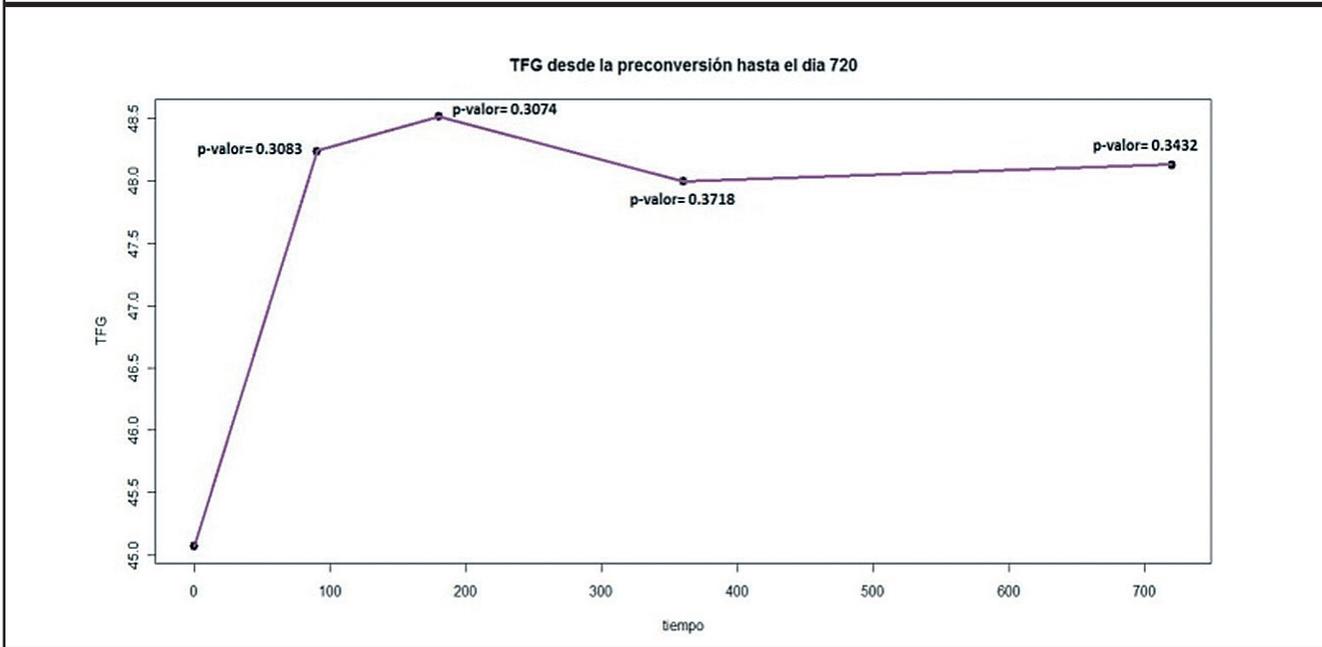


Figura 4.
Número de pacientes por intervalo de interés de proteinuria

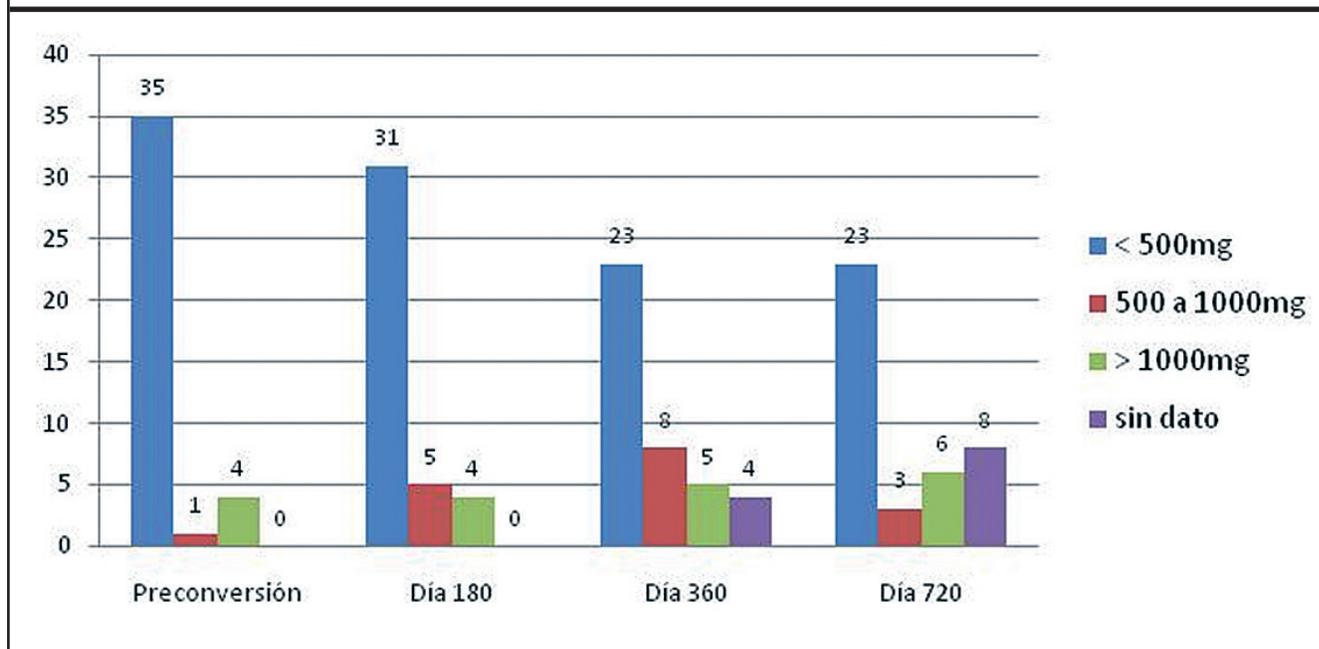
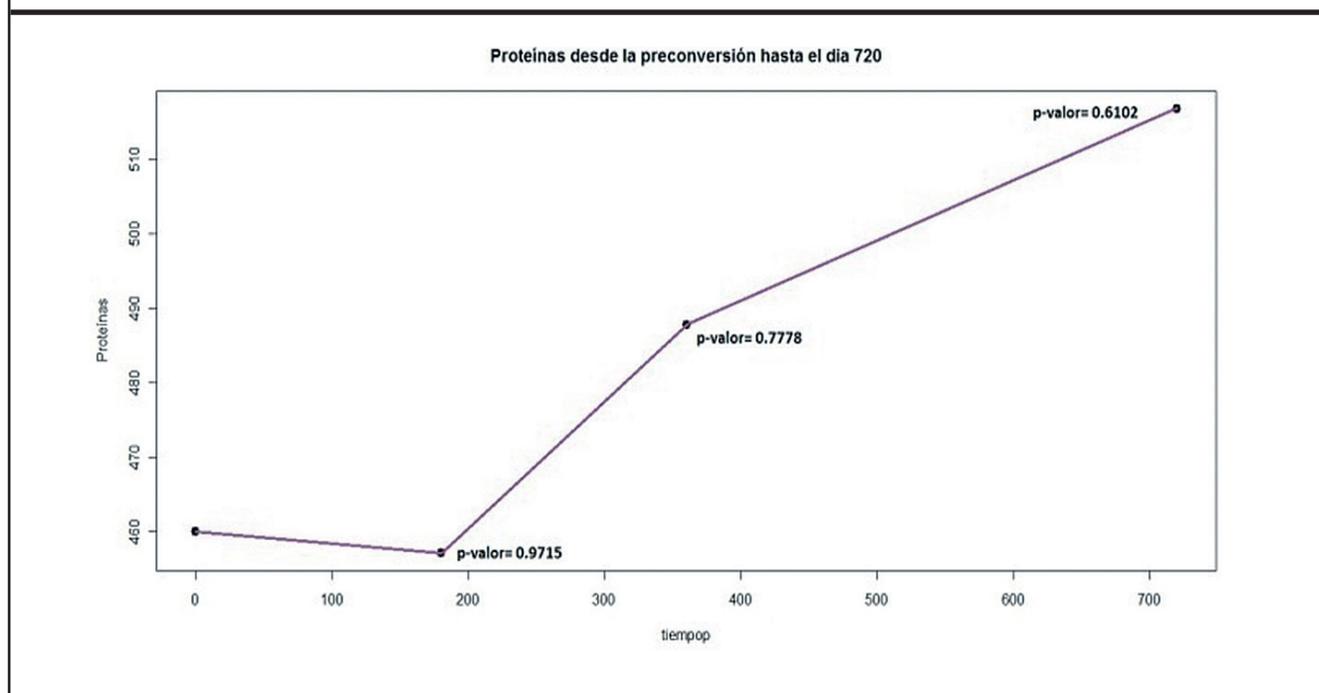


Figura 5.
Diferencia de medias para los niveles de proteinuria



El conteo de hemoglobina, luego de 720 días desde la conversión, aumentó en 16 pacientes; es decir, 40% de los pacientes seguidos dentro del estudio. Este conteo disminuyó en 18 de los sujetos (45%) y se mantuvo igual en 6 de ellos (15%). El conteo de glóbulos blancos se mantuvo igual solo para 2 pacientes, luego de 720 días desde la conversión; correspondiendo al 5% de los pacien-

tes del estudio. El conteo aumentó en 10 pacientes (25%) y disminuyó en 28 (70%). Por su parte, el conteo de plaquetas se mantuvo igual en 2 (5%) pacientes, luego de 720 días desde la conversión. Este conteo aumentó en 26 pacientes (65%) y disminuyó en 12 de ellos (30%). En la tabla 3 se muestran los parámetros hematológicos basales y posconversión.

Tabla 3.

Cuadro hemático.

	Media		Desv. Estándar		Intervalo de confianza 95%	
	Día 0	Día 720	Día 0	Día 720	Día 0	Día 720
Leucocitos	8.08	6.95	2.65	1.61	(7.24 ; 8.93)	(6.44 ; 7.47)
Hemoglobina	14.17	13.87	1.73	2.08	(13.62 ; 14.73)	(13.20 ; 14.53)
Plaquetas	270.55	290.67	57.30	63.28	(252.22 ; 288.87)	(270.44 ; 310.91)

Los promedios de cada una de las variables del cuadro hemático disminuyen inmediatamente luego de la conversión. Sin embargo, en el caso del conteo de glóbulos blancos y de la hemoglobina, se observa que en el día 180 sus promedios vuelven a aumentar (siendo más ligero el aumento en el conteo de glóbulos blancos). Luego el promedio de estas 2 variables vuelve a disminuir, para continuar con un comportamiento estable hasta el día 720. En el caso del conteo de plaquetas, su promedio se mantiene estable luego de la disminución posterior a la conversión y hasta el día 180, para luego empezar a mostrar un comportamiento creciente que se mantiene hasta el día 720.

Lípidos

Los promedios de cHDL y de cLDL aumentan inmediatamente luego de la conversión, pero luego el cHDL empieza a disminuir, hasta que en el día 720 su promedio es incluso menor que en la preconversión. En contraste, el promedio de cLDL continúa aumentando a medida que pasa el tiempo luego de la conversión (Figuras 6 y 7).

Los promedios de TG y cTotal muestran comportamientos similares: disminuyen inmediatamente lue-

go de la conversión, muestran un aumento en el día 180 y luego se estabilizan a través de los días 360 y 720.

Uso de hipolipemiantes

El uso de hipolipemiantes disminuyó a lo largo del seguimiento, el más utilizado durante todo el estudio fue la lovastatina (pasó de ser utilizado en el 87,5% de los pacientes, a ser utilizado por 60% de los pacientes). Paralelamente, el hipolipemiente que aumentó en frecuencia de uso fue el gemfibrozilo (pasó de ser utilizado en el 5% de los pacientes, a ser utilizado en el 35% de estos) (Figura 8).

Uso de hipotensores

El control de la cifras de presión arterial se logró reduciendo el número de hipotensores posterior a la conversión, siendo los inhibidores de la ECA y los ATII los medicamentos indicados en todos los pacientes recibiendo más de 1 hipotensor. Las dosis del medicamento fueron mayores en el segundo año, en comparación con el primero, para lograr rangos terapéuticos similares. En la Figura 9, se muestra el

Figura 6.
Diferencia de medias para el cLDL

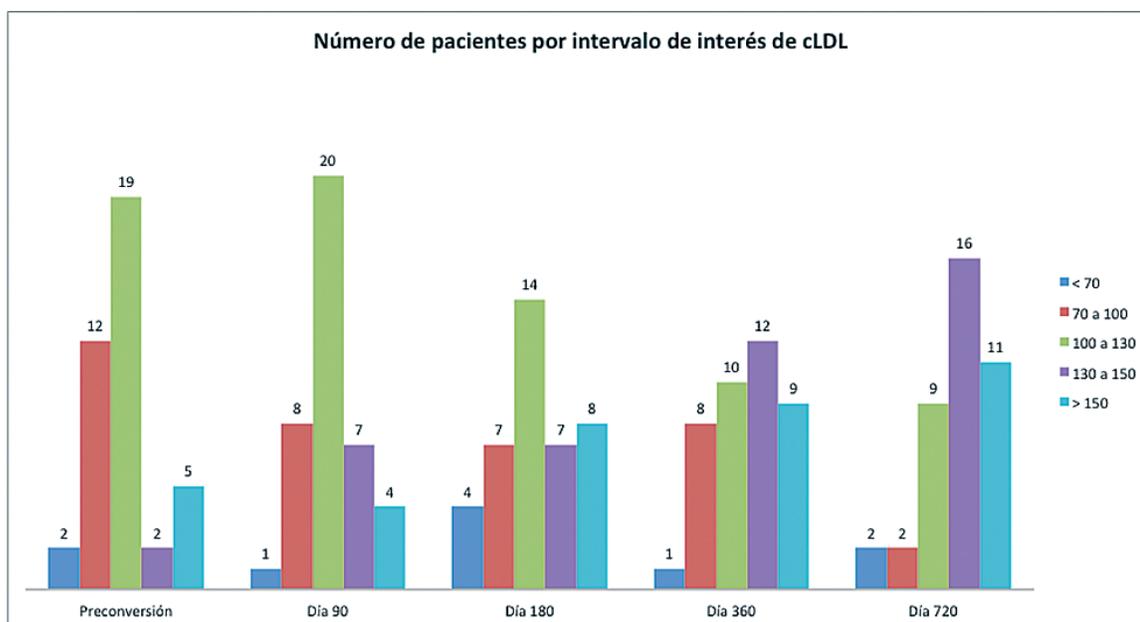


Figura 7.
Diferencia de medias para el TG

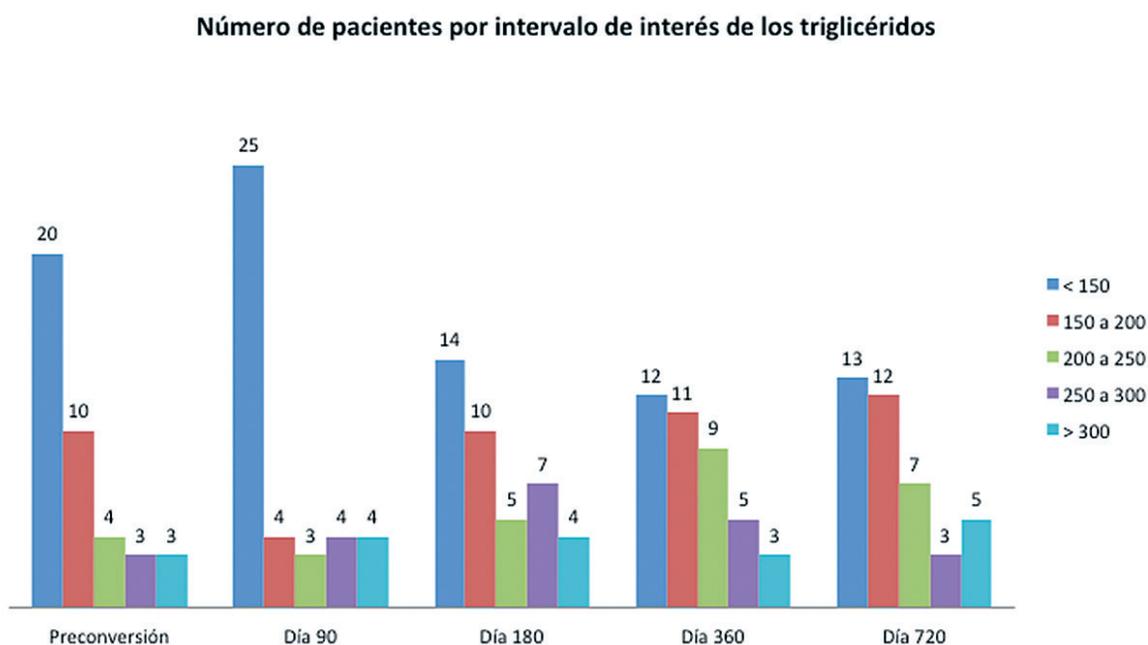


Figura 8.
Frecuencias de uso de los hipolipemiantes

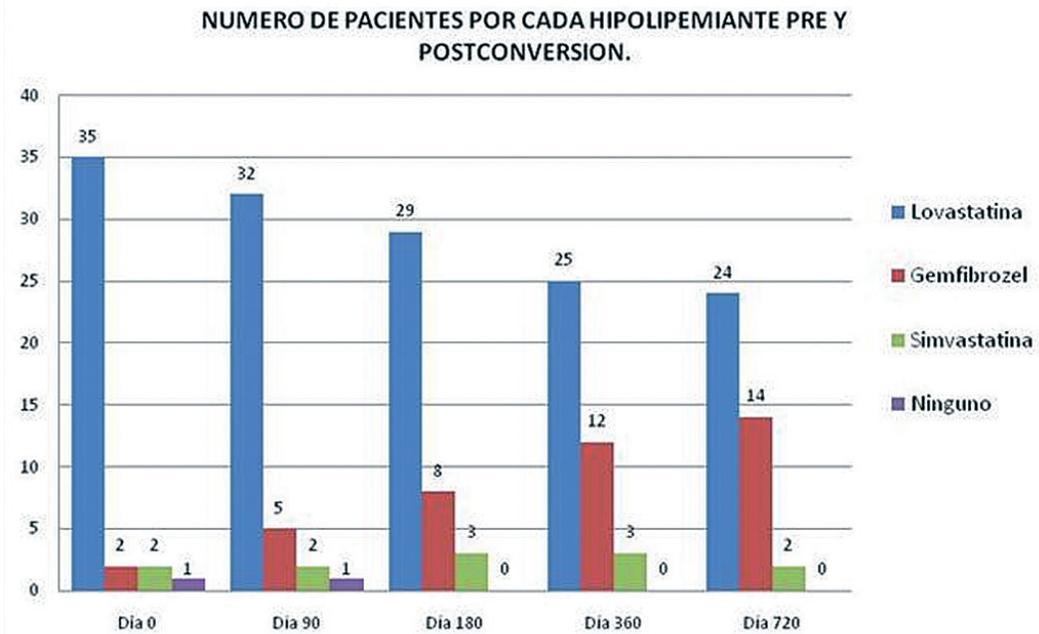
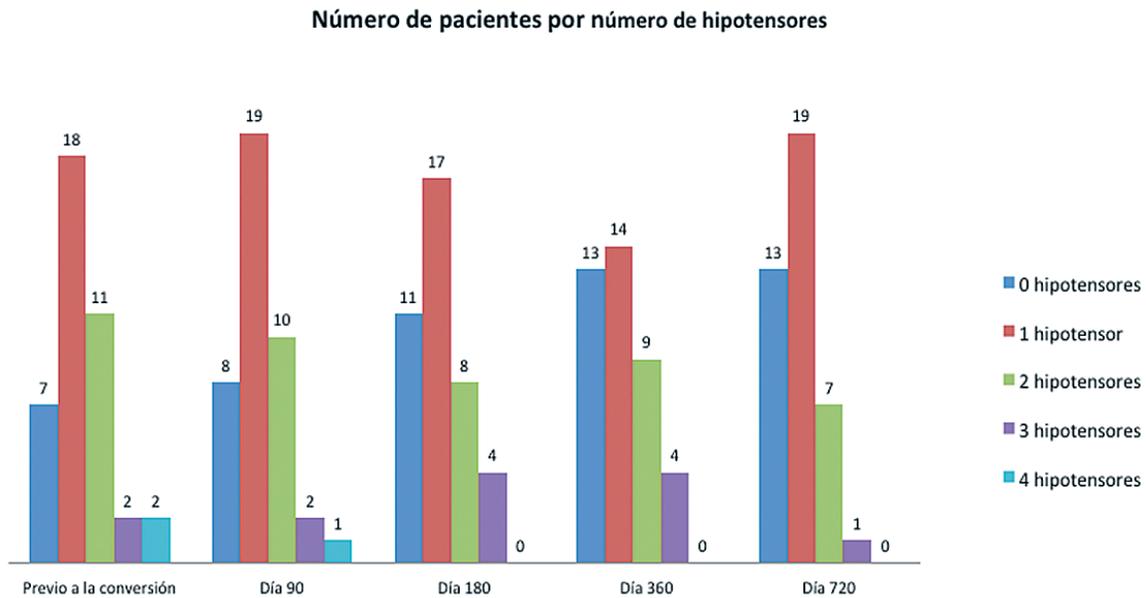


Figura 9.
Uso de los hipotensores por número de pacientes



número promedio de hipotensores por paciente durante el seguimiento posconversión.

Análisis de supervivencia del injerto

Como lo muestra la tabla 4, solo se registraron dos episodios de sospecha de rechazo de injerto, dentro de los 40 pacientes en seguimiento, sin confirmación histológica, sin pérdida del injerto o compromiso de la función renal asociada; lo que equivale al 5% de los pacientes, con rechazo agudo luego de la conversión, en un periodo de 720 días. El índice de supervivencia del injerto para el día 135 (de un total de 720) es de 97,5%; para el día 540 es de 97,4%.

Dosis de everolimus y niveles en sangre

Tanto a las dosis de everolimus como a los niveles valle, se les hizo seguimiento desde el día 4 de la conversión y luego durante los días 14, 30, 60, 90, 180, 360 y 720, posteriores a la conversión.

En el día 4 todos los pacientes reciben 1.5 mg/día de everolimus, mostrando un nivel en sangre promedio de 4.38. A partir del día 14 empiezan a cambiar

las dosis diarias de los pacientes pasando algunos de 1.5 mg/día a 3.0 mg/día. Estos cambios se siguen presentando a lo largo del seguimiento y, entonces, diferentes pacientes reciben 0.75mg/día, 1.5mg/día, 2.0mg/día, 2.5mg/día o 3.0mg/día (Tabla 5).

La Figura 10 evidencia el efecto inmediato de la conversión sobre el promedio de los niveles en sangre, reflejado en el aumento a partir del día 0, registrando una caída a partir del día 90 y hasta el 180, para luego volver a su comportamiento creciente en el día 360, pero culminando el seguimiento en una drástica disminución del promedio de los niveles valle. La tendencia general es que luego de la conversión los niveles valle promedio disminuyen. En términos de la diferencia estadística, los promedios que reportan una diferencia significativa con respecto al nivel valle promedio al inicio de la conversión, son los de los días 60 y 90.

De otro lado, al hacer un conteo total de los eventos adversos reportados por cada uno de los 40 pacientes, durante las cuatro etapas de registro del tratamiento posconversión, es posible observar que 75.6% de los pacientes no reporta ningún evento adverso clínicamente importante y que, con una baja

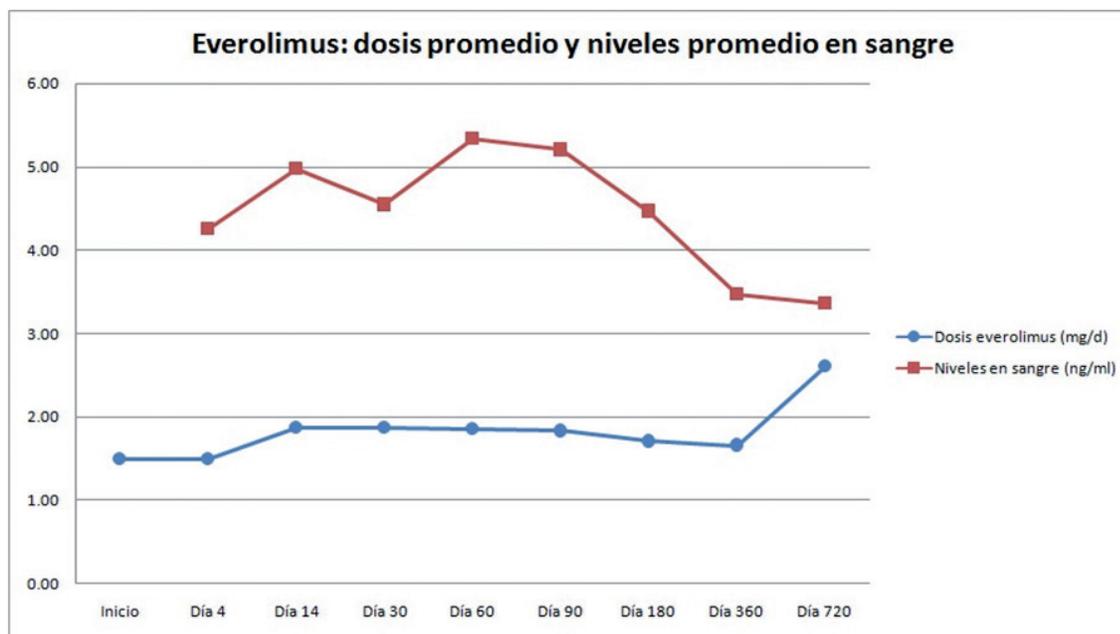
Tabla 4.

Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.			
Tiempo de supervivencia medio	Desviación típica	Lím inf (95%)	Lím sup (95%)
529,875	14,139	502,163	557,587

Tabla 5.

Dosis de everolimus y niveles en sangre al cuarto día posconversión				
Dosis inicial y niveles iniciales de everolimus				
	Niveles mínimos (ng/ml) (4-5 d)			
Dosis inicial (mg/d)	< 3.0	3.0 - 8.0	> 8.0	n
1.0 - 2.0 (1.5 mg/d)	9(24,3%)	25 (67,6%)	3(8,10)%	37

Figura 10.
Dosis de everolimus y niveles en sangre



frecuencia, los más comunes son las úlceras orales, diarrea, acné y náuseas (Figura 11).

Discusión

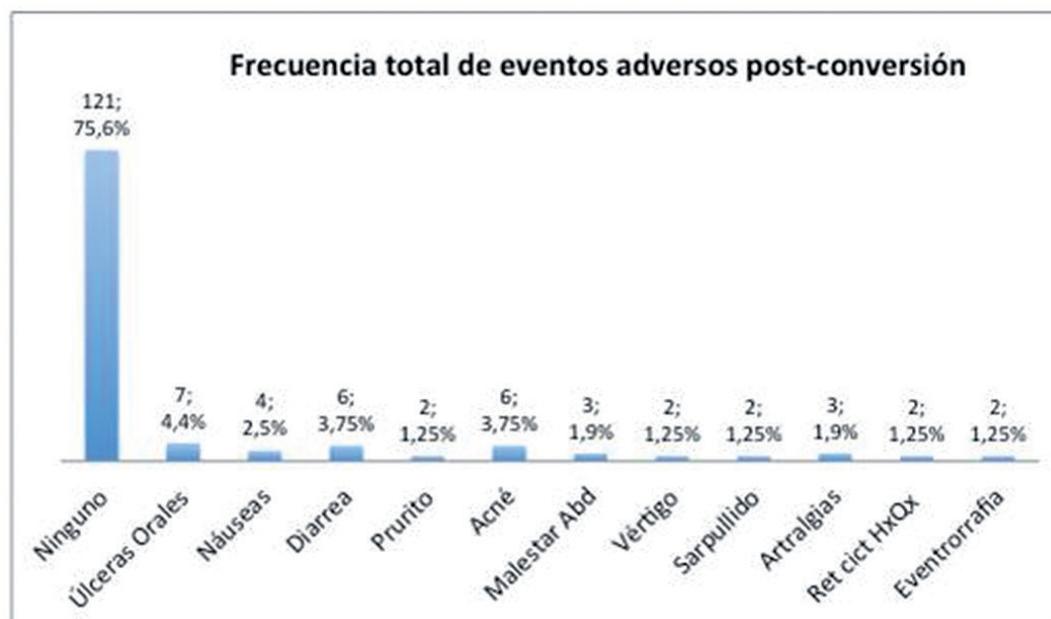
La eliminación tardía de CNI en un esquema basado en everolimus y ácido micofenólico estuvo asociada con estabilidad y mejoría de la función renal en 24 meses, en la mayoría de los pacientes, presentando una tasa de rechazo celular de 5%.

Los resultados de nuestra experiencia tienen observaciones importantes para tener en cuenta en el momento de decidir la eliminación tardía de CNI y la introducción de inhibidores mTOR, encontrando resultados positivos en la función del injerto renal, reduciendo la nefrotoxicidad; sin presencia de eventos cardiovasculares o neoplasias, y encontrando una adecuada tolerancia al medicamento. Estos resultados son favorables en comparación con los obtenidos en el estudio CONVERT³⁰, en el cual no se evidenció ninguna diferencia significativa en la

función del injerto renal, en la eliminación tardía de CNI y en la introducción de sirolimus, sugiriendo ausencia de beneficio en función de injerto renal. Una explicación probable de los desenlaces podría estar asociada a la función del injerto renal, a los niveles de proteinuria previos a la conversión y a la exploración de hallazgos histológicos, descartando rechazo celular agudo subclínico, recaída de enfermedad glomerular y necrosis tubular aguda en el injerto renal. Se destaca, una vez más, que el uso de inhibidores mTOR requiere de condiciones que deben ser evaluadas previamente para obtener resultados positivos, enfatizando que no se trata de una estrategia útil para todos los pacientes que reciben CNI, descartando aquellos con deterioro severo en la función del injerto renal³⁰, proteinuria significativa³², enfermedad glomerular inflamatoria del injerto renal³⁸, necrosis tubular aguda³⁹ y, posiblemente, rechazo celular agudo subclínico. Aún no tenemos evidencia acerca del comportamiento clínico en receptores de trasplante renal, con componente humoral, que reciben inhibidores mTOR.

Figura 11.

Frecuencia total de eventos adversos posteriores a la conversión.



El uso de inhibidores mTOR está asociado con tasas significativamente mayores de rechazo celular agudo, en esquema de novo con bajas dosis y libres de CNI, en comparación con esquemas basados en CNI²¹; sin embargo, en concentraciones mayores la tasa de rechazo es similar^{18, 39-43}, encontrando como obstáculo principal la tolerancia y el desencadenamiento de altas tasas de retiro del medicamento por efectos adversos.

El presente estudio, fue llevado a cabo esperando una exposición a everolimus entre 3 y 8 ng/ml, considerando que los eventos inmunológicos en trasplante renal se caracterizan por una fase de alta respuesta inmunológica temprana (primer año del trasplante), y una etapa tardía de menor intensidad; este nivel de exposición aportó profilaxis para rechazo celular agudo en la gran mayoría de los pacientes, obteniendo una adecuada tolerancia en casi la totalidad de estos a diferencia de las tasas previamente reportadas, empleando exposiciones mayores con tasas de retiro de medicamento cercanas al 25%³⁰.

Es pertinente resaltar, el aumento en el promedio de niveles de proteinuria al final del seguimiento, en comparación con los valores preconversión, sin embargo, la presencia de proteinuria severa (>1 g) solo fue reportada en 6 de 40 pacientes en 24 meses, los 6 pacientes a excepción de 1 tenían 5 o más años de trasplante, fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada en la biopsia pre-conversión, proteinuria >800 mg en 2 de ellos antes de inicio de everolimus y no fueron realizados estudios de microscopia electrónica, c4d y anticuerpos donante específico que permitieran establecer diagnóstico de glomerulopatía crónica, siendo estos últimos una de las limitantes que deben ser consideradas al momento de la conversión en nuestro seguimiento. Dos de los 6 pacientes tuvieron reducción significativa en la TFG, 3 de 6 mantuvieron la función estable y 1 de 6 mejoró significativamente la función del injerto renal a pesar de la presencia de proteinuria significativa. El impacto clínico de niveles leves de proteinuria es desconocido, mereciendo un análisis adecuado en el largo tiempo⁴⁴. En ninguno de los pacientes con

proteinuria significativa, al final del seguimiento, fue posible la realización de una nueva biopsia del injerto renal.

En cuanto a los resultados de los niveles de hemoglobina, solo 1 paciente al final del seguimiento presentaba niveles de hemoglobina <11 g/L, resultados similares fueron reportados en receptores de trasplante renal con introducción tardía de everolimus, encontrando que la anemia causada por everolimus se caracteriza por microcitosis, hierro sérico bajo, ferritina alta y niveles de PCR altos, consistente con anemia asociada a estados inflamatorios crónicos; esta alteración ocurrió en los primeros 3 meses pos-conversión, desapareciendo a los 6 meses⁴⁵.

Por otra parte, los niveles de colesterol LDL y, predominantemente, los triglicéridos, sufren un aumento progresivo en cada uno de los puntos del tiempo registrados, exigiendo un cambio de estrategia respecto a los medicamentos usados previos a la conversión, ya que 37 de 40 pacientes antes de la conversión recibían estatinas (solamente 14 de 40 pacientes lograban los rangos objetivos de colesterol LDL) reduciéndose el uso de estas a 26 pacientes y aumentado el uso de fibratos orales al final del seguimiento en 14 de los 40 pacientes; sin embargo, a pesar del aumento en el uso de fibratos orales, los niveles objetivos de triglicéridos solo lo consiguen 13 de los 40 pacientes y de colesterol LDL solo 4 pacientes en 24 meses.

Es importante añadir que el uso de lovastatina, la cual era la única estatina incluida en el plan obligatorio de salud en el periodo de estudio en nuestro país, es ineficaz para lograr los niveles adecuados de colesterol LDL, propuestos por Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), para el manejo de la dislipidemia en pacientes con insuficiencia renal crónica⁴⁶, basados en las recomendaciones de la National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)⁴⁷, asumiendo razonablemente que el logro de estos objetivos debe reducir el riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos. El uso de otros tipos de estatina como fluvastatina en receptores de trasplante renal describe una reducción promedio en los niveles de colesterol

LDL de 159 mg/dl previo al inicio del medicamento hipolipemiente a 98 mg/dl al final del seguimiento, asociado con un riesgo menor de eventos cardiovasculares⁴⁸. Aunque en 24 meses de seguimiento del grupo de estudio no se presentaron desenlaces cardiovasculares adversos, el seguimiento y análisis en el largo término debe ser llevado a cabo para concluir efectos directos sobre el comportamiento de lípidos.

El control de la cifras de presión arterial se logró reduciendo el número de hipotensores posterior a la conversión, siendo los inhibidores de la ECA y los ATII los medicamentos formulados en todos los pacientes que reciben 1 o más hipotensores.

Las dosis de inicio de everolimus (0,75 mg bid) no lograron niveles objetivo en el 25% de los pacientes, motivo por el cual, posterior al análisis de los resultados, la dosis de inicio ha sido modificada para futuros pacientes en conversión tardía (1mg bid), así mismo, los niveles fueron mayores en el segundo año en comparación con el primer año para lograr rangos terapéuticos similares, sin embargo, la explicación de este comportamiento no es claramente identificable, al no contar con datos soportados en estudios farmacocinéticos.

En conclusión, el uso de everolimus en combinación con ácido micofenólico en dosis reducida, permite el retiro de CsA en receptores del injerto renal seleccionados, de forma tardía y segura, permitiendo mejoría o estabilización en la función el injerto, sin aumentar el riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos, presencia de neoplasias y con adecuada tolerancia.

Agradecimientos

Enfermera Diana Gayón, Coordinadora Enfermería del Programa de Trasplantes de la Clínica San Pedro Claver.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas, and 2 livers. *Lancet*. 1979;2:1033.
2. Bennet WM. Insights into chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34:515.
3. Myers BD, Newton L. Cyclosporine induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2(Suppl.1):45
4. Pascual M, Swinford RD, Ingelfinger JR, Williams WW, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N. Chronic rejection and chronic cyclosporine toxicity in renal allografts. *Immunol Today*. 1998;19:514.
5. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2 year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus vs cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998;66:1736.
6. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557.
7. Morris PJ, Chapman JR, Allen RD, Ting A, Thompson JF, Dunill MS, et al. Cyclosporine conversion versus conventional immunosuppression: long term follow up and histological evaluation. *Lancet* 1987;1:586.
8. Morris PJ, French ME, Dunill MS, Hunnisett G, Ting A, Thompson JF, et al. A controlled trial of cyclosporine in renal transplantation with conversion to azathioprine and prednisolone after three months. *Transplantation* 1983;36:273.
9. MacPhee IA, Bradley JA, Briggs JD, Juno BJ, MacPherson SG, McMillan MA, et al. Long term outcome of a prospective randomized trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:1186.
10. Ducloux D, Fournier V, Bresson Vautrin C, Rebibou JM, Billerey C, Saint Hillier Y, et al. Mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with cyclosporine associated nephrotoxicity: a preliminary report. *Transplantation* 1998;66:1186.
11. Schnuelle P, van der Heide JH, Tegzess A, Verburgh CA, Paul LC, van der Woude FJ, et al. Open randomized trial comparing early withdrawal of either cyclosporine or mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients initially treated with a triple drug regimen. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:536.
12. Weir MR, Blahut S, Drachenburg C, Young C, Papademitriou J, Klassen DK, et al. Late calcineurin inhibitor withdrawal as a strategy to prevent graft loss in patients with suboptimal kidney transplant function. *Am J Nephrol* 2004;24:379.
13. Smak Gregoor PJ, de Sevaux RG, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hene RJ, Weimar W, et al. Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1365.
14. Afzali B, Shah S, Chowdhury P, O'sullivan H, Taylor J, Goldsmith D. Low-dose mycophenolate mofetil is an effective and safe treatment to permit phased reduction in calcineurin inhibitors in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2005;79:304.
15. Hollander AA, van Saase JL, Kootte AM, van Dorp WT, van Bockel HJ, van Es LA, et al. Beneficial effects of conversion from cyclosporine to azathioprine after kidney transplantation. *Lancet* 1995;345:610.
16. Heim-Duthoy KL, Chitwood KK, Tortorice KL, Massy ZA, KasiSke BL. Elective cyclosporine withdrawal 1 year after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994;24:846.
17. Smak Gregoor PJ, van Gelder T, van Besouw NM, van der Mas BJ, Ijzermans JN, Weimar W. Randomized study on the conversion of treatment with cyclosporine to azathioprine or mycophenolate mofetil following by dose reduction. *Transplantation* 2000; 70:143.
18. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006;6:514.
19. Grinyo JM, Cruzado JM, Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1991.

20. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004;4:1776.
21. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N England J Med* 2007;357:2562.
22. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735.
23. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823.
24. Sturgill TW, Hall MN. Holding back TOR advances mitosis. *Nat Cell Biol* 2007;9:1221.
25. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124:471.
26. Joannides R, Etienne I, Iacob M, Hurault de Ligny B, Barbier S, Bellien J, et al. Comparative effects of sirolimus and cyclosporine on conduit arteries endothelial function in renal transplant recipients. *Transplant Int* 2010;23(11):1135.
27. Seckinger J, Sommerer C, Hinkel UP, Hoffmann O, Zeier M, Schwenger V. Switch of immunosuppression from cyclosporine A to Everolimus: impact on pulse wave velocity in stable de novo renal allograft recipients. *J Hypertens* 2008;26(11):2213.
28. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two years incidence of malignancy in sirolimus treated renal transplant: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004;18:446.
29. Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L, Knight RJ, Katz SM, Lai D, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80:749.
30. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, 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(2):233.
31. Mulay AV, Cockfield S, Stryker R, Fergusson D, Knoll GA. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplantation* 2006;82(9):1153.
32. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004;4:1869.
33. Stallone G, Infante B, Schena A, Battaglia M, Ditunno P, Loverre A, et al. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3755.
34. Bumbea V, Kamar N, Ribes D, Esposito L, Modesto A, Guitard J, et al. Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2517.
35. Sennesael JJ, Bosmans JL, Bogers JP, Verbeelen D, Verpooten GA. Conversion from cyclosporine to sirolimus in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80(11):1578.
36. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus based calcineurin inhibitor free regimen in recipients of de novo kidney transplants: an open label randomized controlled trial. *Lancet* 2011;377(9768):837.
37. Sánchez Fructuoso A, Ruiz JC, Hernández J, Sánchez Plumed J, Fernández A, Pastor Rodríguez A, et al. Early Everolimus Introduction and Calcineurin Inhibitor Withdrawal in Renal Transplant Patients: A Multicenter, Randomized, Open-Label Study (The ERIC Study). Abstract [1647] American Transplant Congress 2010.
38. Daniel C, Ziswiler R, Frey B, Pfister M, Marti HP. Proinflammatory effects in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis of the immunosuppressive agent SDZ RAD, a rapamycin derivate. *Exp Nephrol* 2000;8(1):52.
39. Buchler M, Caillard S, Barbier S, Thervet E, Toupance O, Mazouz H, et al. Sirolimus vs cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, micophenolate mofetil and 6 month course of steroids. *Am J Transplant* 2007;7:2522.
40. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Amiri HS, Vera S, Nezakatgoo N, et al. Comparison of sirolimus based calcineurin inhibitor sparing and calcineurin inhibitor free regimens in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 2004;77(8):1228.

41. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002;74(8):1070.
42. Hamdy AF, EL Agroudy AE, Bakr MA, Mostafa A, El Baz M, EI Shahawy el M, et al. Comparison of sirolimus with low dose tacrolimus versus sirolimus based calcineurin inhibitor free regimen in live donor renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2531.
43. Glotz D, Charpentier B, Abramovicz D, Lang P, Rostaing L, Rifle G, et al. Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2010;89(12):1511.
44. Letavernier E, Legendre C. mTOR inhibitors induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22:125.
45. Sánchez Fructuoso A, Calvo N, Moreno MA, Giorgi M, Barrientos A. Study of Anemia After Late Introduction of Everolimus in the Immunosuppressive Treatment of Renal Transplant Patients. *Transplantation proceedings* 2007;39(7):2242.
46. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 3):I–IV, 1.
47. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Co Cardiology* 2004;44(3):720.
48. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024.