



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”**

**“EFECTO SOBRE LA FUNCIÓN RENAL DE LA CONVERSIÓN A
UN ESQUEMA BASADO EN SIROLIMUS EN PACIENTES
TRASPLANTADOS RENALES CON NEFROPATÍA CRÓNICA
DEL INJERTO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR.
ANTONIO FRAGA MOURET”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

P R E S E N T A:

DR. JAIME SALVADOR CASTILLO RODRÍGUEZ

ASESOR: DR. LUIS ENRIQUE ALVAREZ RANGEL



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

DR. BENJAMIN VAZQUEZ VEGA
Profesor Titular del curso de Postgrado en Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DR. JAIME SALVADOR CASTILLO RODRÍGUEZ
Médico Residente de Nefrología

Número definitivo del protocolo:
R-2009-3501-18

ÍNDICE

I.	RESUMEN	4
II.	SUMMARY	5
III.	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	6
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	12
V.	RESULTADOS	15
VI.	DISCUSIÓN	18
VII.	CONCLUSIONES	22
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	23
IX.	ANEXOS	24

RESUMEN.

Título: “Efecto sobre la función renal de la conversión a un esquema basado en sirolimus en pacientes trasplantados renales con nefropatía crónica del injerto del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret.”

Introducción: El uso de inhibidores de calcineurina ha sido asociado con incremento del riesgo cardiovascular y nefrotoxicidad, contribuyendo a la nefropatía crónica del injerto. La sustitución por sirolimus ha demostrado utilidad en estudios previos con mejoría de la función renal.

Objetivo: Evaluar el efecto sobre la función renal de la conversión a un esquema basado en sirolimus en pacientes trasplantados renales con nefropatía crónica del injerto.

Material y Método: Prospectivo, cuasi-experimental en la unidad de trasplante renal de enero del 2007 a diciembre del 2008 en pacientes con inhibidores de calcineurina y disfunción crónica del injerto realizándoles conversión rápida a sirolimus y evaluando la función renal basal, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 meses. Se utilizara estadística descriptiva y Prueba T de student.

Resultados: Hubo mejoría de la función renal. Se observó disminución de la creatinina sérica desde $1,78 \pm 0,27$ a $1,61 \pm 0,31$, la depuración de creatinina y el filtrado glomerular estimada por fórmula MDRD se incrementaron en $7,27$ ml/min y $6,04$ ml/min respectivamente. Las mediciones previas fueron estadísticamente significativas. La albuminuria basal fue de $0,05 \pm 0,18$ y se incremento hasta $0,32 \pm 0,68$ g/24 hrs

Conclusiones: La conversión a Sirolimus es segura y mejora la función del injerto renal.

Palabras Clave: Sirolimus, Nefropatía Crónica del Injerto

SUMMARY

Title: “ Effect of Conversion to a Sirolimus based immunosuppression on renal function in patients with chronic allograft nephropathy at Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

Introduction: Managing with calcineurin inhibitors have been associated with high cardiovascular risk besides being nephrotoxic, contributing to the chronic allograft nephropathy. Conversion to Sirolimus had demonstrated to be useful in previous studies improving renal function.

Objective: To evaluate effect of sirolimus based immunosuppression on renal function in patients with chronic allograft nephropathy.

Material and Methods: We realized a prospective cuasi-experimental study between January 2007 – December 2008 in patients with calcineurin inhibitors converting them to a Sirolimus based immunosuppression and evaluated renal function at 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 months. It was used descriptive statistics and T student test.

Results: Renal function improved. A decrease in serum creatinine was observed from 1.78 ± 0.27 to 1.61 ± 0.31 , Creatinine Clearance estimated by Crockcroft-Gault formula and estimated glomerular filtration rate by MDRD formula increased as much as 7.27 ml/min and 6.04 ml/min respectively. All measures previously reported were statistically significant. Basal Albuminuria was 0.05 ± 0.18 and increased to 0.32 ± 0.68 g/24 hrs not being statistically significant.

Conclusions: : Conversion to a Sirolimus based regimen is safe and improves renal function.

Key words: Sirolimus, Chronic Allograft Nephropathy

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El trasplante renal se ha convertido en una alternativa para la enfermedad renal crónica terminal, y su éxito deriva en gran medida del perfeccionamiento y la disponibilidad de mejores y más específicos inmunosupresores. ⁽¹⁾

Entre los años 1962-1983, época conocida como de la “inmunosupresión convencional”, se utilizaba la combinación de azatioprina y prednisona teniendo tasas de rechazo agudo superiores al 85%, por lo que requerían administración frecuente de pulsos de esteroides. ⁽²⁾

Posteriormente en 1983 se introdujo al mundo del trasplante renal una nueva generación de inmunosupresores denominados inhibidores de la calcineurina. Perteneciente a este grupo de fármacos la ciclosporina (CsA), un medicamento que ofrecía mayor sobrevida a 1 año con respecto a la generación de inmunosupresores previamente mencionados, cambiando de un 65 a un 90% respectivamente. ^(1,2)

A partir de 1995 se han introducido nuevos inmunosupresores como es el micofenolato de mofetilo (MMF), el tacrolimus (TaC) y de manera más reciente el Sirolimus (inicialmente conocido como rapamicina). ⁽³⁾

Estos medicamentos han logrado disminuir la tasa de rechazo agudo hasta alcanzar un promedio actual inferior al 10-15%. ⁽⁴⁾

Todos éstos inmunosupresores, en conjunto, han logrado incrementar la sobrevida del injerto hasta ser mayor del 90%. Sin embargo los resultados a mediano y largo plazo

no han mejorado del todo, debido a la aparición de la nefropatía crónica del injerto (NCI) como causa principal de la pérdida del injerto renal. ^(1,5)

El uso de inhibidores de la calcineurina (Csa y TaC) además de ser nefrotóxicos, ha sido asociado con hipertensión arterial sistémica, dislipidemia e intolerancia a la glucosa, contribuyendo a la aparición de nefropatía crónica del injerto de origen no inmunológico y otorgando un riesgo cardiovascular adicional a la enfermedad renal crónica. ⁽⁵⁾

La nefropatía crónica del injerto se puede definir como una entidad clínico-patológica de origen multifactorial caracterizada por fibrosis intersticial crónica, atrofia tubular y cambios vasculares oclusivos acompañados de glomeruloesclerosis que se traduce de manera clínica por deterioro progresivo de la función renal, hipertensión y proteinuria de manera tardía. ^(2, 6)

La clasificación Banff 1997 propone el término de nefropatía crónica del injerto ante cambios estructurales definidos por fibrosis tubulointersticial, con o sin cambios sugestivos de rechazo crónico, clasificándola en tres grados: leve 6-25%, moderada de 26 a 50% y severa más de 50%. ⁽⁷⁾

En el año 2007, ésta clasificación fue actualizada cambiando el término de nefropatía crónica del injerto por el de fibrosis intersticial y atrofia tubular, en donde no debe haber evidencia de alguna etiología específica y puede incluir glomeruloesclerosis y cambios vasculares no específicos, otorgando los mismos porcentajes para indicar los grados de severidad de los cambios tubulointersticiales en el área cortical. ⁽⁸⁾

En la fisiopatología de la nefropatía crónica del injerto están implicados tanto factores inmunológicos, como no inmunológicos. ⁽⁹⁾

Dentro de los inmunológicos se citan el grado de histocompatibilidad HLA, observando mayor sobrevida cuando se comparte con el donador los antígenos HLA clase I: A, B y clase II: DR y cuando la evolución está libre de episodios de rechazo agudo. ⁽⁹⁾

Los factores no inmunológicos son: la edad del donante, sexo y raza. Otros factores son infecciones virales por virus emergentes., hipertensión, obesidad y dislipidemia, teniendo la posibilidad de modificar estos últimos factores para retrasar la progresión de nefropatía crónica del injerto. ⁽¹⁰⁾

El retiro de inhibidores de calcineurina e inicio de sirolimus en pacientes con disfunción crónica del injerto ha demostrado mejoría de la función renal en estudios previos. ⁽¹¹⁾

Sirolimus (SRL) es un macrólido producto de la fermentación de un actinomiceto, denominado *Streptomyces hygroscopicus* aislado desde 1975 en la isla de Pascua (Rapa Nui), de estructura similar a tacrolimus (TaC) y a los antibióticos macrólidos. ⁽¹²⁾

Inicialmente se estudió como antifúngico pero desde las primeras investigaciones *in vitro* se observó su actividad inmunosupresora. ⁽¹²⁾

Es un medicamento que tiene una biodisponibilidad del 14%, siendo metabolizado por el citocromo P-450 mediante O-desmetilación y/o hidroxilación, identificándose siete

metabolitos principales, siendo sirolimus el principal componente en sangre y contribuye en mas del 90% a la actividad inmunosupresora del producto. ^(3, 12)

La eliminación del fármaco es mediante las heces en 91.1% en cinco días y en orina en 2.2%. ⁽¹²⁾

SRL se une a un receptor intracelular, la proteína de unión FKBP12, formando el complejo SRL-FKBP12, que a su vez se une a una proteína denominada mTOR deteniendo por tanto el ciclo de división de los linfocitos T de la fase G₁ a la S, dando por resultado la inhibición de la proliferación del linfocito inducida por interleucina 2 (IL-2). ⁽¹²⁾

Por tanto, tiene un efecto antiproliferativo a nivel endotelial, efecto inhibitorio en la migración de células musculares lisas, inhibe la actividad tumoral, disminuye la angiogenesis, con reducción de la intima a nivel arteriolar y mínima nefrotoxicidad, de ahí que se utiliza como parte del tratamiento en la nefropatía crónica del injerto. ^(3, 13,14)

Recientemente se ha descrito un nuevo efecto de SRL en la regulación de la proliferación de las células T reguladores, ya que permite que ésta subpoblación de linfocitos proliferen, induciendo por tanto la tolerancia del injerto, obteniendo de ésta manera un efecto protector contra el rechazo. ^(15, 16,17)

Sus efectos secundarios son las alteraciones hematológicas como leucopenia, anemia y trombocitopenia leves, alteración el metabolismo de los lípidos como la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina (*in vitro*),

glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) *de novo*, complicaciones quirúrgicas: formación de linfoceles y cicatrización retardada, en los últimos estudios se ha asociado al desarrollo de proteinuria en rango no nefrótico de origen multifactorial. ^(3,15,18)

Se ha comprobado en diversos ensayos clínicos que la conversión a SRL en pacientes con NCI y/o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos muestran una mejoría moderada de la función renal ^(11,19)

Sin embargo se ha reportado un subgrupo de pacientes en los que la función renal no mejora. Este grupo de pacientes corresponde a aquellos en los que en el momento de la conversión tienen deterioro marcado de la función renal manifestado por una creatinina superior a 2.5 mg/dL. ⁽²⁰⁾

En los estudios de conversión a inmunosupresión basada en sirolimus se ha reportado desarrollo de proteinuria, en uno de ellos el rango fue mayor a 1 gramo en 24 horas en el 30% de los pacientes. ^(11,20)

Por tal motivo se ha propuesto realizar la conversión a SRL en aquellos pacientes que tengan como límite una creatinina < de 2.5 mg/dL, proteinuria por debajo de 800 mg/día o una tasa de filtrado glomerular mayor a 40 mL/min. ^(20,21)

En la siguiente tabla se resumen los resultados de los principales estudios de conversión a inmunosupresión basada en sirolimus. ^(20,21)

Estudio (numero de pacientes)	Muerte/Pérdida de injerto	Función Renal Conversión vs no conversión a Sirolimus	Rechazo Agudo Postconversión	Efectos adversos mas comunes	Niveles de Sirolimus
Domínguez 2000 (20)	No muerte o perdida de injerto	233 mMol/L vs 210 en 6 m	0	Neumonía,	No medido
Egidi 2003 (64)	2 muertes por Falla organica multiple en postrasplante temprano	2.8 vs 2.3 mg/dl después de 6 meses en pacientes con NCI	2/64	Dislipidemia y trombocitopenia transitoria	11.1 ng/ml después de 6 meses.
Morelon 2003 (50)		Cr. 2.48 vs 1.81 mg/dl en último seguimiento		dislipidemia, anemia , proteinuria en 32/50 pacientes 64% , rango nefrótico en 30%	
Dieckman 2003 (59)	0 mertes/4 perdida de injerto	2.75 vs 2.2 mg/dl respondedores y en no resopndedores 3.15 vs 4.4 mg/dl a 12 meses	1/59	Anemia, dislipidemia y proteinuria	10.7 ng/ml después de 1 año
Bumbea 2005 (43)	2 muertes/1 perdida de injerto	Depuración de creatinina 49.4 vs 51.7 ml minuto después de 24 meses	0/43	Anemia, dislipidemia, proteinuria > 1 g en 28%	8-12 ng/ml
Peddi 2005 (60)	2 muertes (infarto miocardio y neoplasia, 3 perdidas de injerto	2.0 vs 2.0 mg/dl a 12 meses	2/60	Dislipidemia, anemia, edema, neumonía	10 ng/ml después de 12 mesess
Schena 2008 (830)	Sobrevida injerto 98 vs 96.8,	800 px en grupo > 40ml /min , TFG 53.7 vs 52.1	2/497 a 12 meses	Albuminuria 23.6%	8-20 ng/ml

	sobrevida paciente 97.9 vs 98%	En grupo TFG 20-40 ml/min 17.9 vs 21.9 a 24 meses			
--	-----------------------------------	---	--	--	--

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, cuasiexperimental en el Servicio de Transplante Renal del Hospital de Especialidades “Dr Antonio Fraga Mouret” del 1° de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2008. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de ambos géneros con diagnóstico de nefropatía crónica del injerto por biopsia renal y esquema de inmunosupresión inicial basado en inhibidores de calcineurina.

Todos los pacientes tuvieron diagnóstico de disfunción crónica del injerto definida por elevación de la creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dl o biopsia del injerto renal con reporte histológico de nefropatía crónica del injerto

Se excluyeron aquellos con creatinina mayor a 2.5 mg/dl y proteinuria basal mayor 800 mg/día y aquellos que tuvieron como diagnóstico histológico recurrencia de glomerulonefritis o glomerulonefritis *de novo*.

Una vez que se les realizó el diagnóstico de nefropatía crónica del injerto se realizó la conversión rápida a sirolimus de la siguiente manera

En el día 0 se disminuyó la dosis del anticalcineurínico (tacrolimus o ciclosporina) al 50% y en el mismo día se inició sirolimus a dosis de 2 mg al día durante dos semanas y se realizó la determinación de niveles sirolimus en una sola determinación para ajustar el fármaco. Los anticalcineurínicos se mantuvieron por 7 días y posteriormente se suspendieron de manera definitiva continuando con su dosis habitual de prednisona.

El micofenolato de mofetilo se disminuyó a 1 gramo en 24 hrs como dosis máxima (500mg cada 12 horas) y la azatioprina se disminuyó a una dosis máxima de 1mg/Kg de peso en 24 horas, y continuó con la nueva dosis establecida durante el resto del estudio.

Después de la conversión a Sirolimus, se realizaron mediciones en sangre de creatinina, a los 0,1,3,6,9,12,15,18,21,24 meses.

También se llevó a cabo la determinación de depuración de creatinina estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault y albuminuria utilizando la recolección de orina de 24 hrs con los mismos intervalos de medición.

Se estimó la tasa de filtrado glomerular mediante la fórmula de MDRD en el mismo periodo de tiempo descrito en el punto previo habiendo definido como pérdida del injerto renal cuando el paciente tuviera insuficiencia renal crónica etapa 5/5T K DOQI (depuración de Cr menor de 15 ml/min) y/o requerimiento diálisis definitiva.

Para el análisis estadístico, se realizó estadística descriptiva, con frecuencias simples y proporciones para variables categóricas. Para variables escalares se emplearon medias y desviación típica. Para los datos obtenidos con una distribución normal, se realizó comparación de medias mediante prueba t de student.

Se consideró significativo una $p < 0.05$.

RESULTADOS

En la unidad de trasplantes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”, fueron realizados 182 trasplantes entre enero de 2007 y diciembre del 2008 (157 de donante vivo y 25 de donante fallecido). Se identificaron 51 pacientes con diagnóstico de disfunción crónica del injerto de los cuales se les realizó biopsia a 42 (80.4%) pacientes encontrando a 38 (74.5%) con diagnóstico histológico de nefropatía crónica del injerto y 15 (29.4%) con rechazo agudo.

Dentro de las características clínicas, la edad media de los receptores incluidos fue de 27.63 ± 9.51 años, 13 (25.5%) eran del género femenino y 38 pacientes (74.5%) del género masculino, el índice de masa corporal de 23.13 ± 3.37 , tiempo en diálisis de 23.57 ± 15.19 meses y la edad media del donador fue de 43.94 ± 8.51 años.

En cuanto al tipo de donador 44 injertos (86.3%) procedente de donador vivo relacionado y 6 (11.8%) de donador vivo no relacionado. Solamente un injerto de donador cadáver representando un 2%.

La etiología de la insuficiencia renal crónica fue desconocida en 41 pacientes (80.4%), glomerulopatías con 3 pacientes (5.9%), hipertensión arterial sistémica con 3 receptores (3.9%) y lupus eritematoso sistémico con 1 paciente (2.0%).(**Ver tabla 1**)

Dentro de las condiciones asociadas previo a la conversión a sirolimus , 24 pacientes (47.1%) padecía dislipidemia postrasplante, 5 (16.15%) tenía hipertensión arterial sistémica y 6 (11.8%) Diabetes Mellitus postrasplante. Solamente 1 (2%) había tenido función retardada del injerto.

En cuanto a la inmunosupresión se refiere, 13 pacientes (25.5%) recibieron terapia de inducción con daclizumab, 15 (29.4%) con basiliximab y 23 (45.1%) no recibieron este tipo de terapia. Para la inmunosupresión inicial 27 pacientes (52.9%) recibieron Prednisona-Micofenolato de Mofetilo-Ciclosporina, 2 (3.9%) el esquema Prednisona-Micofenolato de Mofetilo- Tacrolimus, 19 (37.3%) Prednisona-Azatioprina- Ciclosporina y 2 (3.9%) Prednisona-Micofenolato de Mofetilo- Sirolimus. **(Ver tabla 2)**

La función renal basal fue evaluada mediante la medición de creatinina sérica, depuración de creatinina estimada por fórmula de Cockcroft-Gault, Tasa de Filtrado Glomerular estimado por fórmula MDRD y Albuminuria de 24 h obteniendo 1.78 mg/dl, 53.15 ml/min, 47.32 ml/minuto, y 0.05 g/24 h respectivamente. **(Ver Tabla 3)**

Posterior a la conversión la media de los niveles de sirolimus a los 7 días fue de 10.0 +/- 4.6 ng/mL.

La creatinina sérica basal fue de 1.78mg/dL y disminuyó significativamente a los meses 1, 3, 6, 9, 12 meses (1.6, 1.62, 1.56, 1.58 , 1.61 mg/dL respectivamente en relación con la creatinina sérica basal) y cuyos valores de *p* de 0.000, 0.001, 0.000, 0.000, 0.000 respectivamente. El resultado de la creatinina sérica a los 15, 18, 21 y 24 meses fue de 1.72 ± 0.43 , 1.84 ± 0.63 , 1.64 ± 0.19 , 1.58 ± 0.02 mg/dl con valores de *p* 0.127, 0.87, 0.636, 0.51 respectivamente, no siendo significativo. **(Ver Gráfica 1)**

La depuración de creatinina calculada por Crockoft-Gault se incrementó de forma significativa desde 53.15 ± 12.37 ml/min (basal), a 59.68 ± 13.75 , 59.00 ± 13.8 , 60.41 ± 13.42 , 58.84 ± 11.31 , 60.42 ± 13.04 ml/min con valores de *p* de 0.002, 0.002, 0.000, 0.001, 0.009 en los meses 1 , 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente considerándose estadísticamente significativo. No obstante este incremento no se consideró significativo en los meses, 15, 18, 21 y 24 con valores de 59.06 ± 13.78 , 58.79 ± 16.59 , 65.15 ± 16.94 , $\pm 66.55 \pm 8.79$ ml/min con valores de *p* de

0.002, 0.002, 0.000, 0.001, 0.009, respectivamente. De igual manera en los intervalos de tiempo medidos que representan los meses, 15, 18, 21 y 24, se encontraron valores de 59.06 ± 13.78 , 58.79 ± 16.59 , 65.15 ± 16.94 , 66.55 ± 8.79 con valores de p de 0.551, 0.901, 0.388 y 0.157 respectivamente, considerados como estadísticamente no significativos. **(Ver Gráfica 2)**

Al emplear la fórmula de MDRD para estimar la tasa de filtrado glomerular, ésta se incrementó de manera significativa desde un valor basal de 47.32 ± 10.15 ml/minuto hasta valores de 53.61 ± 12.5 , 53.38 ± 12.17 , 54.98 ± 12.35 , 54.34 ± 10.36 ml/min, $54.48 \pm 11.9 \pm 11.9$ ml/min con valores de p de 0.00, 0.00, 0.00, 0.00, 0.00 respectivamente. De manera similar no se consideró significativo en los meses, 15, 18, 21 y 24 obteniendo valores de 53.36 ± 13.12 , 53.23 ± 16.29 , 53.04 ± 13.9 , 54.39 ± 54.39 ml/min con valores de p de 0.58, 0.35, 0.617, 0.397 respectivamente, por lo que no se consideró significativo. **(Ver Gráfica 3)**

No hubo incremento significativo en la proteinuria, encontrando cifras basales de 0.05 ± 0.18 g/24 horas y de 0.1 ± 0.29 , 0.1 ± 0.21 , 0.21 ± 0.57 , 0.13 ± 0.25 , 0.32 ± 0.68 , 0.63 ± 1.03 , 0.25 ± 0.36 , 1.35 ± 2.21 , 0.36 ± 0.51 a los 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 meses respectivamente. **(Ver Gráfica 4)**

No hubo ningún evento de rechazo agudo o pérdida de injerto en el seguimiento del estudio.

DISCUSIÓN

El uso de inhibidores de la calcineurina (Csa y TaC) además de ser nefrotóxicos, ha sido asociado con hipertensión arterial sistémica, dislipidemia e intolerancia a la glucosa, contribuyendo a la aparición de la nefropatía crónica del injerto de origen no inmunológico.

El retiro de inhibidores de calcineurina e inicio de sirolimus en pacientes con disfunción crónica del injerto ha demostrado mejoría de la función renal en estudios previos publicados por Dieckman ⁽²⁰⁾ y Schena. ⁽²¹⁾

Por este motivo se decidió realizar la conversión a Sirolimus en pacientes en quienes se documentó nefropatía crónica del injerto (NCI) mediante biopsia o disfunción crónica del injerto descrito previamente y que se encontraron con esquema de inmunosupresión inicial basado con algun inhibidor de calcineurina.

Los resultados basales que se utilizaron para la evaluación de la función renal fueron creatinina sérica, depuración de creatinina por fórmula de Cockcroft-Gault, Tasa de filtrado Glomerular estimada por fórmula MDRD y Albuminuria en 24 hrs con valores de 1.78 mg/dl, 53.15 ml/min, 47.32 ml/min y 0.05 g/24 hrs respectivamente.

En cuanto a la creatinina sérica se observó una disminución desde el primero hasta el décimosegundo mes de 0.17 mg/dl siendo estadísticamente significativa. Sin embargo para el resto de las mediciones hasta el mes 24 , las cifras de creatinina no demostraron un mayor descenso, considerada como no significativa. Probablemente estos resultados se deban a que la población analizada para el decimoquinto mes estaba compuesta solamente por 16 receptores, por tanto se requiere de mayor tiempo de seguimiento de

ellos para observar la evolución de la población restante y en realidad decir que no es significativo.

Esto es concordante con las publicaciones internacionales, en especial con el estudio multicéntrico CONVERT llevado a cabo por Schena y Alberú ⁽²¹⁾, en donde se realizó conversión a Sirolimus en pacientes con nefropatía crónica del injerto y una tasa de filtrado glomerular > 40 ml/minuto, encontrando que el 30.4% de la población estudiada presentó un incremento en el filtrado glomerular de 5 ml/ min, el 24.% un incremento de 7.5 ml/minuto y el 18.5 % un incremento de mas de 10 ml/minuto. ⁽²⁰⁾

La segunda variable en estudio fue el efecto del sirolimus en la depuración de creatinina estimada por fórmula de Cockcroft-Gault. Se obtuvo un valor basal de 53.15 ml/min y el incremento fue notorio desde el primer mes , manteniéndose constante hasta el decimo segundo mes con una elevación de 7.27 ml/min sobre la basal para obtener un valor de 60.42 ml/minuto. En el seguimiento de la población sobre esta variable dejó de ser significativo a partir del decimoquinto mes por la misma razón mencionada de la variable anterior por lo que es probable que también requiera de un mayor seguimiento para que la muestra complete el seguimiento necesario, ya que a pesar de haber obtenido una depuración de creatinina de hasta 66. 55 ml/min en el mes 24 éste incremento no fue significativo debido a que solamente 2 pacientes completaron éste tiempo de evaluación.

La tercera variable del estudio fue la tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de MDRD, registrando un valor basal de 47 ml/min y incrementándose de manera

significativo en cada medición observado desde el primero hasta el duodécimo mes con un incremento total de 7.16 ml/min.

Estudios previos han publicado incremento de la albuminuria con el uso de sirolimus, incluso hasta de 1 gramo en 28 %, reportado por Bumbea en el año 2005 ⁽¹¹⁾ y en el estudio CONVERT publicado por Schena ⁽²¹⁾ en donde 130 pacientes presentaron albuminuria (23.6%).

Morath ⁽⁴⁾ ha especulado la posible nefrotoxicidad del sirolimus manifestada bioquímicamente por albuminuria, al ocasionar alteración en la síntesis del factor de crecimiento del endotelio vascular considerado esencial para la supervivencia del podocito, asociándose a esclerosis focal y segmentaria, por lo general cuando los niveles de sirolimus se encuentran elevados.

En el presente estudio los niveles de sirolimus se encontraron en 10.0 ± 4.6 ng/ml.

La última variable para evaluar la función renal fue la albuminuria cuya cifra basal fue de 0.05 ± 0.18 g/24 h , posteriormente con incremento a 0.1 ± 0.29 g/24 h en el primer mes, obteniendo una albuminuria máxima en la primera mitad de estudio de 0.32 ± 68 g/24 h en el mes 12, que tampoco fue significativa.

Sin embargo a pesar de haber encontrado una albuminuria máxima en todo el estudio de 1.35 ± 0.51 g/24 h en el mes 21 es de importancia mencionar que solamente dos pacientes habían concluido tales mediciones por lo que nuevamente se tiene ésta limitación en el estudio para concluir que el sirolimus no incremento la cifras de

albuminuria de manera significativa. De cualquier manera la tendencia de la albuminuria no concuerda con otras publicaciones internacionales especialmente por Bumbea ⁽¹¹⁾ en donde se refiere que cerca del 30 % de los pacientes alcanzaron albuminuria en rango nefrótico.

En general las cifras de albuminuria en el presente estudio se encontraron en rango no nefrótico y no sobrepasaron los 0.35 g /24 hrs.

Durante el presente estudio no se ha presentado ningún evento de rechazo agudo o de pérdida de injerto posterior a la conversión, por lo que podemos decir que hasta el momento el procedimiento es seguro en ésta población y difiere de lo publicado en estudios internacionales debido a que en el estudio CONVERT ⁽²¹⁾ publicado recientemente reportaron una tasa de rechazo agudo de 3.1% y 7.9% a los 12 y 24 meses respectivamente en 555 pacientes convertidos a Sirolimus presentándose la mayoría de los eventos de rechazo en los primeros 6 meses.

CONCLUSIONES

Se concluye que la conversión a un esquema basado en sirolimus en pacientes con disfunción crónica del injerto del Hospital de Especialidades “La Raza”, es un procedimiento seguro, libre de rechazo agudo o pérdida del injerto hasta el momento, disminuyó significativamente la creatinina sérica, elevó la depuración de creatinina estimada por fórmula de Cockcroft-Gault así como la tasa de filtrado glomerular sin incrementar la albuminuria de forma significativa a los 12 meses de trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aros Espinoza C. (2007). Nefropatía crónica del injerto, en Ortega F. *Trasplante Renal* (224-233), Madrid: Editorial Médica Panamericana.
2. Chadban S, Morris R, Hirsch H, Bunnapradist S, Arns W, Budde K, Immunosuppression in renal transplantation: some aspects for the modern era. *Transplantation Reviews*, 2008; 22: 241-251.
3. Arias M, Campistol J, Grinyo M, Morales J, Oppenheimer F. Documento de consenso sobre el uso de Sirolimus. *Nefrología*, 2006; 26: 21-29.
4. Morath C, Arns W, Schwegner V, Mehrabi A, et al, Sirolimus in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22 ;(Suppl 8): 61-65.
5. Chapman J , O'Connell P and Nankivell B. Chronic Renal Allograft Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* ,2005; 16: 3015-3026.
6. Nankivell BJ, Borrows RJ, Chir B, Fung L-S, O'Connell P, Allen R and Chapman. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*, 2003; 349: 2326-2333.
7. Racusen LC, Solez K, Colvin R, Bonsib S, Castro M, Cavallo T, *et al*, The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*,1999;55: 713- 723.
8. Solez K, Colvin R, Racusen L, Haas M, Sis B, Mengel M, *et al* , Meeting Report. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transplant*, 2008; 8: 753- 760.
9. Chapman J , O'Connell P and Nankivell B. Chronic Renal Allograft Disfuncion. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 3015-3026.

10. Yates P.J and Nicholson M. The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transplant Immunology*, 2006; 16: 148-157.
11. Bumbea V, Kamar N, Ribes D, Esposito L, Modesto A, *et al*, Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20: 2517-2523.
12. Cruzado, Nonimmunosuppressive effects of mammalian target of rapamycin inhibitor, *Transplantation Reviews*, 2008; 22 : 73-81.
13. Hernández D, Fructuoso S, Serón D, Arias M, Campistol J, *et al*, Documento de Consenso Español Sobre la Nefropatía Crónica del Trasplante (NCT), *Nefrología* 2006, 26 ; (suplemento 1): 1-33.
14. Pascual J, Boletis I, Campistol J, Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplantation Reviews*, 2006; 20: 1-18.
15. Bestard O, Cruzado J, Rama I, Torras J, Goma M, Grinyó Joseph, *et al*, Presence of FoxP3⁺, Regulatory T Cells Predicts Outcome of Subclinical Rejection of Renal Allografts. *J Am Soc Nephrol*, 2008; 19: 2020-2026.
16. Noris M, Casiraghi F, Todeschini M, Cravedi P, Cugini D, Monteferrante G, *et al*. Regulatory T Cells and T Cell Depletion: Role of Immunosuppressive Drugs. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 1007-1018.
17. Gao W, Lu Y, Essawy B, Oukka M, Kuchroo V, Strom T, Contrasting Effects of Cyclosporine and Rapamycin in *De Novo* Generation of Alloantigen-Specific Regulatory T Cells. *Am J of Transplant*, 2007; 7: 1722-1732.

- 18.** Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, Joelle P, Mandet C, *et al.* Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 24(2): 30-38.
- 19.** Watson C, Firth J, Williams P, Bradley J, Pritchard N, *et al.*, A Randomized Controlled Trial of Late Conversion from CNI- Based to Sirolimus-Based Immunosuppression Following Renal Transplantation. *Am J Transplant*, 2005; 5:2496-2503.
- 20.** Diekmann F, Campistol J, Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21: 562-568.
- 21.** Schena F, Pascoe M, Alberú J, Rial M, Oberbauer R, *et al.*, Conversion from Calcineurin Inhibitors to Sirolimus maintenance therapy in Renal Allograft Recipients: 24 Month Efficacy and Safety Results from the CONVERT Trial. *Transplantation*, 2009; 87: 233-242.

IX. ANEXOS

Características Clínicas	Media \pm SD
Edad Receptor	27,63 \pm 9.51
Peso	61,84 \pm 9.83
Talla	1,64 \pm 0.09
Indice de Masa Corporal	23,13 \pm 3.37
Tiempo en diálisis en años	1,98 \pm 1.12
Tiempo en diálisis en meses	23,57 \pm 15.19
Edad Donador	43,94 \pm 8.51
	Numero de casos (%)
GENERO	
Femenino	13 (25.5)
Masculino	38 (74.5)
TIPO DE DONANTE	
Vivo Relacionado	44 (86.3)
Vivo No Relacionado	6 (11.8)
Cadáver	1 (2)
ETIOLOGIA DE LA IRC	
Etiología No Determinada	41 (80.4)
Hipertensión Arterial Sistémica	2 (3.9)
Nefropatía Diabética	1 (2)
Lupus Eritematoso Sistémico	1 (2.0)
Preclampsia	3 (5.9)
Litiasis	0 (0)
Otras Uropatías Obstructivas	0 (0)
Enfermedad Renal Poliquística	0 (0)
Glomerulopatías	3 (5.9)
Artritis Reumatoide	0 (0)
Otras	0 (0)
BIOPSIA	42 (82.4)
Rechazo Agudo	15 (29.4)
Nefropatía crónica del injerto	38 (74.5)
CONDICIONES ASOCIADAS	
Función retardada del injerto	1 (2)
Diabetes Postrasplante	6 (11.8)
Dislipidemia postrasplante	24 (47.1)
Hipertensión arterial sistémica	5 (16.1)
TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL	
Prediálisis	3 (6.7)
Dialisis Peritoneal Automatizada	22 (48.9)
Diálisis Peritoneal Ambulatoria	4 (8.9)
Hemodiálisis	16 (35.6)

Tabla 1: Características basales de los pacientes previo a la conversión a sirolimus.

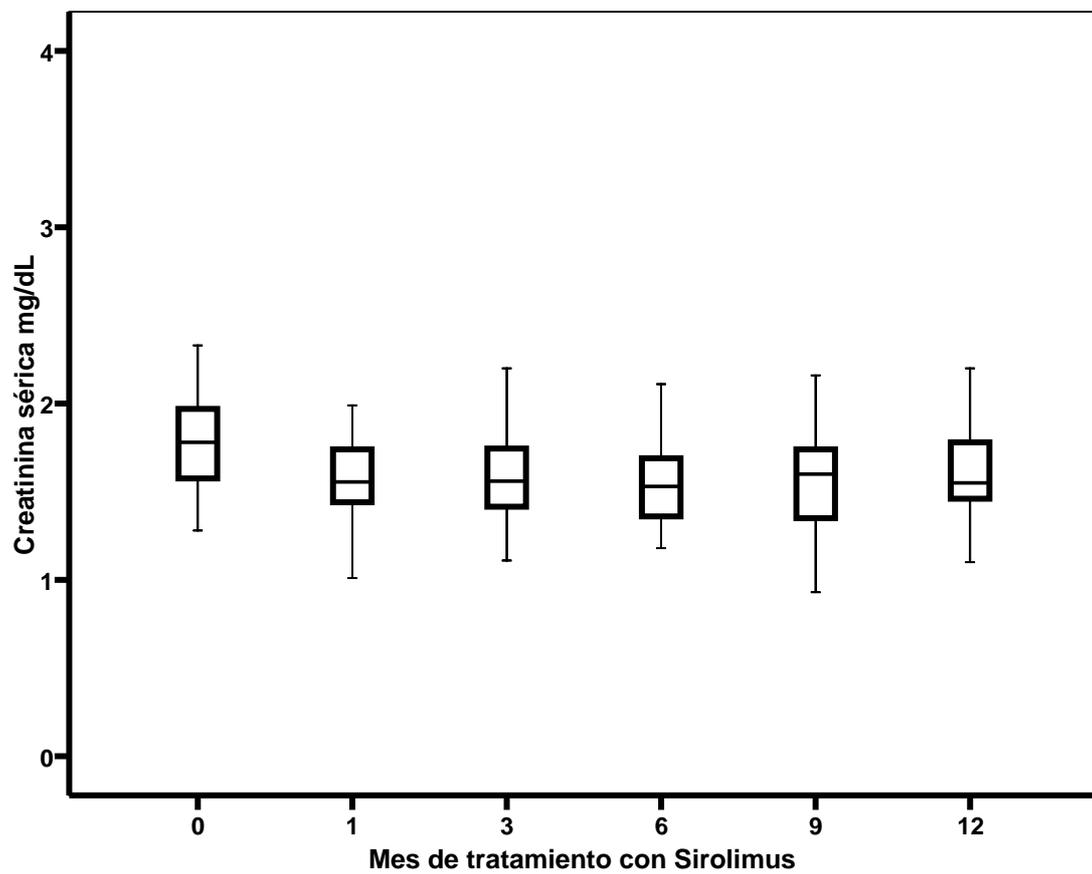
TERAPIA INMUNOSUPRESORA	Numero de pacientes (%)
Terapia de Inducción	
Ninguno	23 (45.1)
Daclizumab	13 (25.5)
Basiliximab	15 (29.4)
Inmunosupresión inicial	
Prednisona-Micofenolato Mofetilo-Ciclosporina	27 (52.9)
Prednisona-Micofenolato Mofetilo- Tacrolimus	2 (3.9)
Prednisona- Azatioprina- Ciclosporina	19 (37.3)
Prednisona- Micofenolato Mofetilo-Sirolimus	2 (3.9)
Prednisona- Azatioprina- Sirolimus	0 (0)

Tabla 2: Terapia inmunosupresora previa a la conversión con Sirolimus

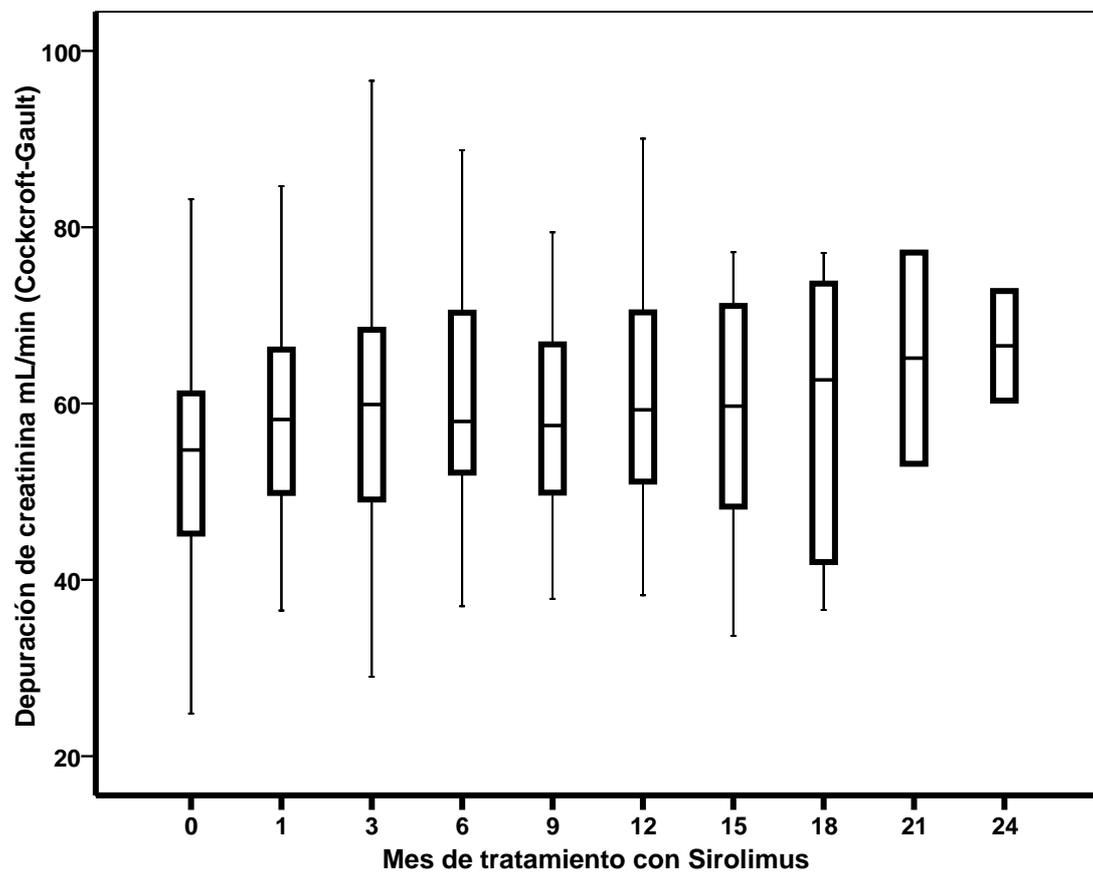
Medición	Creatinina Sérica Mg/dl	<i>p</i>	Depuración de Creatinina (Crockoft- Gault) ml/min	<i>p</i>	Tasa de Filtrado Glomerular Estimada por MDRD ml/min	<i>p</i>	Albuminuria en orina de 24 hrs g/24 h	<i>p</i>
Basal	1.78 ± 0.27		53.15 ± 12.37		47.32 ± 10.15		0.05 ± 0.18	
1 mes	1.6 ± 0.25	0.000	59.68 ± 13.75	0.002	53.61 ± 12.5	0.000	0.1 ± 0.29	0.237
3 meses	1.62 ± 0.39	0.001	59.00 ± 13.8	0.002	53.38 ± 12.17	0.000	0.1 ± 0.21	0.041
6 meses	1.56 ± 0.29	0.000	60.41 ± 13.42	0.000	54.98 ± 12.35	0.000	0.21 ± 0.57	0.030
9 meses	1.58 ± 0.26	0.000	58.84 ± 11.31	0.001	54.34 ± 10.36	0.000	0.13 ± 0.25	0.076
12 meses	1.61 ± 0.31	0.000	60.42 ± 13.04	0.009	54.48 ± 11.9	0.000	0.32 ± 0.68	0.058
15 meses	1.72 ± 0.43	0.127	59.06 ± 13.78	0.551	53.36 ± 13.12	0.58	0.63 ± 1.03	0.099
18 meses	1.84 ± 0.63	0.871	58.79 ± 16.59	0.901	53.23 ± 16.29	0.335	0.25 ± 0.36	0.625
21 meses	1.64 ± 0.19	0.626	65.15 ± 16.94	0.388	53.04 ± 13.9	0.617	1.35 ± 2.21	0.483
24 meses	1.58 ± 0.02	0.41	66.55 ± 8.79	0.157	54.39 ± 54.39	0.397	0.36 ± 0.51	0.500

Tabla 3: Evaluación de la función renal y albuminuria en orina de 24 hrs.

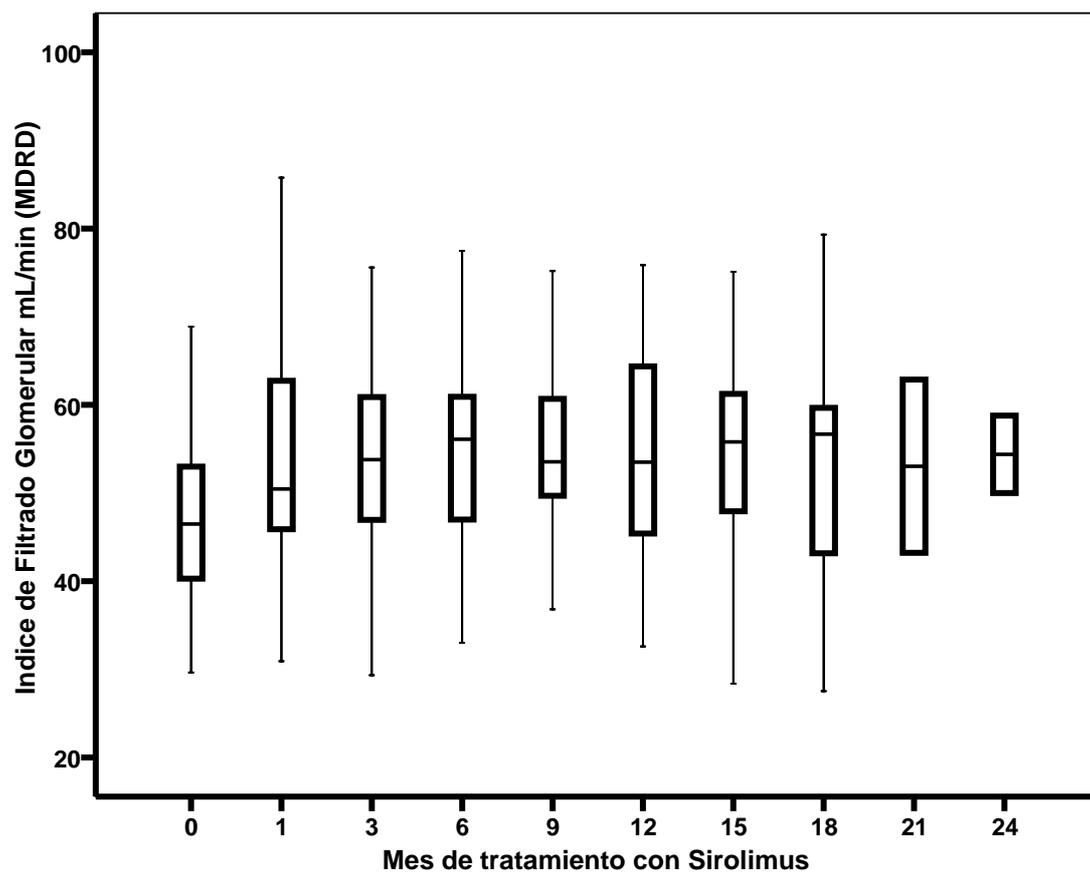
P significativa < 0.05 con respecto a la basal



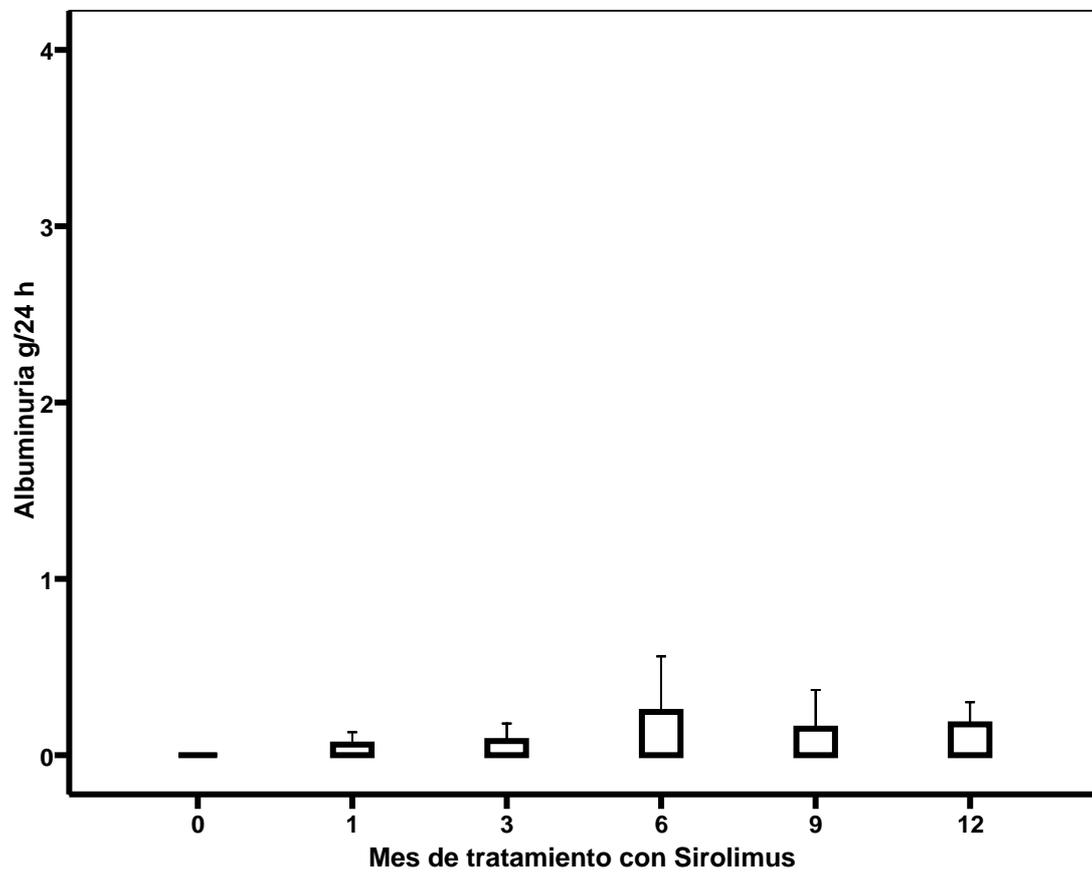
Grafica 1: Efecto del Sirolimus sobre la creatinina sérica a 12 meses de seguimiento



Gráfica 2: Efecto del Sirolimus sobre la depuración de creatinina calculada por fórmula de Cockcroft-Gault a 24 meses



Gráfica 3: Efecto del Sirolimus sobre el Indice de Filtrado Glomerular en 24 meses.



Grafica 4: Efecto del Sirolimus sobre la albuminuria a 12 meses.