



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

## T E S I S

**SUPERVIVENCIA DEL INJERTO A CINCO AÑOS EN RECEPTORES DE  
TRASPLANTE RENAL CON Y SIN PROTEINURIA RELACIONADA CON SIROLIMUS  
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A:

**DRA. LAURA ELIZABETH DIAZ GONZALEZ**

ASESOR:

DR. LUIS ENRIQUE ALVAREZ RANGEL



MÉXICO, D. F. 2016



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. JESÚS ARENAS OSUNA**  
**Jefe de la División de Educación Médica**  
**UMAE HE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**

---

**DRA. CAROLINA AGUILAR MARTINEZ**  
**Profesor Titular del curso de Posgrado de Nefrología**  
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

**DRA. LAURA ELIZABETH DIAZ GONZALEZ**  
**Médico Residente de Nefrología**

Número definitivo de protocolo: F – 2015 – 3501 – 42

---

## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>19</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>20</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>22</b>

---

## RESUMEN

**TÍTULO.** Supervivencia del injerto a cinco años en receptores de trasplante renal con y sin proteinuria relacionada con sirolimus.

**OBJETIVO.** Determinar supervivencia del injerto a cinco años en receptores de trasplante renal con y sin proteinuria posterior al inicio de tratamiento con sirolimus.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Cohorte retrospectiva entre enero de 2007 y diciembre de 2014 que incluyó receptores de trasplante renal con disfunción crónica del injerto, sin proteinuria, a quienes se les retiró en tratamiento con inhibidores de calcineurina y se les inició terapia con sirolimus. Fueron divididos en dos grupos: 1) con y 2) sin desarrollo de proteinuria asociada con sirolimus, se determinó supervivencia del injerto mediante el método Kaplan Meier y se realizó comparación entre grupos mediante la prueba de log Rank. Se consideró estadísticamente significativo valor de  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS.** Se analizaron 102 pacientes sin proteinuria previo al inicio de sirolimus; 91 (89.2%) desarrollaron proteinuria. La supervivencia del injerto a 5 años fue 94.1% en los pacientes con sirolimus, no se observó diferencia significativa en pacientes con proteinuria (93.4%) y sin proteinuria (90.9%) [ $p=0.723$ ].

**DISCUSIÓN.** El desarrollo de proteinuria es frecuente en pacientes en tratamiento con sirolimus (89.2%). No obstante, no impacta en la supervivencia del injerto a 5 años.

**PALABRAS CLAVE.** Disfunción crónica injerto, proteinuria, sirolimus.

---

## **ABSTRACT**

**TITLE.** Five year graft survival in kidney transplant recipients with and without proteinuria associated with sirolimus.

**OBJECTIVE.** Determining five year graft survival in kidney transplant recipients with and without post-treatment with sirolimus proteinuria.

**MATERIALS AND METHODS.** Retrospective cohort, January 2007 - December 2014 kidney transplant recipients with chronic graft dysfunction (defined: persistent elevation of serum creatinine  $\geq 1.5$  mg / dL and / or interstitial fibrosis / tubular atrophy) who was suspended calcineurin inhibitors and initiated sirolimus. Only they included patients without proteinuria sirolimus. They were divided into two groups: 1) with and 2) without development of proteinuria associated with sirolimus. Five year graft survival was determined by Kaplan Meier method and compared between groups by log rank. Was considered statistically significant p value  $<0.05$ .

**RESULTS.** 102 patients without proteinuria at the start of sirolimus were analyzed; 91 (89.2%) developed proteinuria. Five year graft survival was 94.1% in patients with sirolimus, no significant difference was observed between patients with proteinuria (93.4%) and without proteinuria (90.9%) [ $p = 0.723$ ].

**DISCUSSION.** The development of proteinuria is common in patients treated with sirolimus (89.2%). However, no impact in graft survival at 5 years.

**KEYWORDS.** Chronic graft dysfunction, proteinuria, sirolimus.

---

## INTRODUCCION

La supervivencia de los receptores de trasplante renal ha mejorado desde la introducción de los inhibidores de calcineurina (ICN) --- ciclosporina (CsA) y tacrolimus (TAC) ---, éstos junto a fármacos antiproliferativos como micofenolato de mofetilo (MMF) se han convertido en la piedra angular del tratamiento inmunosupresor, lo que reduce la incidencia de los episodios de rechazo agudo temprano (<10%) y mejora la supervivencia del injerto a corto plazo > 90% a un año<sup>1</sup>. Esta mejoría en los resultados a corto plazo no se acompaña de una mejoría evidente en el largo plazo, obligando a la búsqueda de nuevos desenlaces en los ensayos clínicos. Durante el primer año se aprecia un incremento de la supervivencia del injerto pero posteriormente el ritmo de pérdida del mismo se mantiene en la misma pendiente desde dos décadas (entre el 3 y el 5% de pérdida cada año), lo que hace pensar que los factores que condicionan esta pérdida a largo plazo no se han modificado significativamente<sup>2,3</sup>. Después del primer año de trasplante, la pérdida del injerto se puede producir por dos causas fundamentales que son la nefropatía crónica del trasplante (NCT) y la muerte del paciente con injerto funcionando (generalmente por enfermedades cardiovasculares, neoplasias e infecciones)<sup>4,5</sup>.

El diagnóstico de la nefropatía crónica del trasplante renal es exclusivamente histológico por lo que se requiere de la realización de biopsia renal. Aproximadamente un 40% de los pacientes trasplantados mostrarán datos histológicos compatibles con nefropatía crónica del injerto a los 3 meses del trasplante, un 50% a los 12 meses, un 66% a los 2 años y un 100% a los 10 años<sup>5</sup>. Aunque en los años 80 y principios de los 90 se empleaba el nombre de rechazo crónico para definir a esta entidad (nefropatía crónica del trasplante), se han identificado otros factores tanto inmunológicos como no inmunológicos implicados en su desarrollo lo que refleja la heterogeneidad de causas y mecanismos que acaban produciendo el daño crónico del injerto. En el 2005 el grupo de expertos anatomopatólogos modificó la clasificación Banff de rechazo de injerto, agregando un rubro para la nefropatía crónica del trasplante, ahora clasificado como Fibrosis Intersticial y Atrofia Tubular Sin Causa Específica (en inglés IF/TA NOS Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy / Not Otherwise

---

Specified), con las siguientes categorías: Grado I leve: Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve (menos del 25% del área cortical), grado II moderada: Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada (26-50% del área cortical), grado III severa: Fibrosis intersticial y atrofia tubular severa y pérdida de túbulos (más del 50% del área cortical) <sup>6,7</sup>.

Los factores inmunológicos son claramente reconocidos desde hace muchos años: el rechazo agudo, especialmente cuando es severo, recidivante o tardío es un factor de riesgo de primera importancia en el desarrollo del rechazo crónico. El número de incompatibilidades HLA parece ser otro factor de riesgo reconocido, pero aun no es claro si su efecto es independiente de la presencia o ausencia de rechazo agudo <sup>8</sup>. El desarrollo de anticuerpos anti-HLA donante-específicos después del trasplante, tanto de la clase I como de la clase II también se correlaciona con la aparición de rechazo crónico <sup>9</sup>.

Los factores no inmunológicos tienen un papel muy importante y creciente en la patogénesis de la nefropatía crónica del injerto. El uso de inhibidores de calcineurina es quizá uno de los factores no inmunológicos que más se relacionan con el desarrollo de nefropatía crónica del trasplante. Estos fármacos que se asocian con el desarrollo de nefrotoxicidad aguda y crónica (nefrotoxicidad por ICN) <sup>10</sup>. La nefrotoxicidad crónica es un diagnóstico histológico que se caracteriza por fibrosis intersticial y atrofia tubular con hialinosis arteriolar (generalmente nodular), fibrosis en bandas, microcalcificaciones tubulares y finalmente glomerulosclerosis <sup>11</sup>. Numerosos datos sustentan la idea de que ambos (ciclosporina y tacrolimus) tienen efectos profibrogénicos y su uso continuo se asocia con grados similares de fibrosis, tanto en injertos de donante vivo como de donante fallecido, así como en riñones propios de receptores de trasplante de otros órganos sólidos (corazón, hígado, pulmón) <sup>12</sup>.

Estos cambios histológicos pueden presentarse incluso a los tres meses luego del trasplante, con una prevalencia de hasta el 92% a un año, llegando a ser un resultado universal en múltiples centros a los 10 años de trasplante <sup>12</sup>. Para controlar este potencial efecto nefrotóxico sobre el injerto, durante la última década se inició la conversión de esquemas basados en inhibidores de calcineurina a esquemas basados en inhibidores de mTOR tanto



---

de forma temprana (a los 3 a 6 meses de trasplante) como de forma tardía (más de seis meses de trasplante) <sup>13,14</sup>.

El sirolimus (SRL) es un antibiótico macrólido producido por la fermentación natural de un hongo actinomiceto (*Streptomyces Hygroscopicus*) descubierto en la isla de Pascua (Rapa Nui) y presentado por primera vez en 1975 como fármaco antifúngico, demostrando posteriormente su actividad inmunosupresora in vitro. Es el primer representante de un nuevo grupo terapéutico definido por su mecanismo de acción que es la inhibición de la vía metabólica intracelular denominada mTOR (mammalian target of rapamycin) <sup>15</sup>. El SRL interfiere con la segunda fase de la estimulación de las células T. Bloquea la señal de transducción requerida para la progresión de las células estimuladas por la IL-2 desde la fase G1 a la fase S, por tanto suprimiendo la proliferación de las células T estimulada por citocinas. La mayoría de los efectos adversos producidos por los ICN son consecuencia de la inhibición de la calcineurina (hipertensión arterial, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, etc) por lo que los fármacos del grupo mTOR no tienen estos efectos <sup>15</sup>.

La vía del mTOR no solo participa en la activación de la respuesta inmune a nivel del linfocito sino que su distribución celular es mucho más amplia, participando en la regulación del crecimiento y proliferación celular de forma generalizada por los diferentes tejidos (líneas celulares mesenquimal y epitelial especialmente). Es conocido el papel del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto <sup>16</sup>. El CD40 es un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) y se sobreexpresa en los túbulos renales de pacientes con nefropatía crónica del trasplante. Esta molécula de superficie interactúa con su ligando en las células T activadas e induce mediadores proinflamatorios y profibróticos, como el inhibidor activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1), a través de la vía de la serin-treonina cinasa o vía de la proteína cinasa B (Akt), que a su vez es bloqueada por los inhibidores del mTOR. La adición de SRL en cultivos de células tubulares inhibe el eje mTOR-Akt y por tanto la expresión de los genes PAI-1 y MPC-1. Estos datos avalan que la activación de Akt por la vía del CD40 favorece la expresión de factores profibróticos y sugiere que el SRL por medio del bloqueo de esta vía puede prevenir la fibrosis y por tanto la nefropatía crónica del injerto <sup>17</sup>.

---

Con resultados de ensayos de fase II y fase III se llegó a la conclusión de que tras una fase inicial de administración de CsA (en los primeros meses del trasplante), para prevenir de forma óptima el rechazo agudo, la suspensión de la misma para evitar sus efectos nefrotóxicos puede ser una buena estrategia, manteniendo una inmunosupresión basada en SRL<sup>18</sup>. Con esta hipótesis se diseñó el ensayo 310 (RMR, Rapamune Maintenance Regimen) que incluyó 525 pacientes en 57 centros de Europa, Canadá y Australia que aporta resultados muy interesantes a lo largo de sus 5 años de seguimiento. Este ensayo demuestra que la retirada precoz de la CsA manteniendo el SRL a los 3 meses del trasplante se sigue de un cierto riesgo de rechazo agudo (aproximadamente un 6%), pero a pesar de ello la función renal es significativamente mejor en el grupo de SRL al año del trasplante (9 meses tras la aleatorización), así como en algunos otros efectos favorables como control de la tensión arterial, diferencia que se mantiene (e incluso aumenta) a los dos años del trasplante<sup>19</sup>.

Otros ensayos clínicos iniciales como en el Grupo Europeo de Sirolimus y Trasplante renal en 1999 “Sirolimus European Renal Transplant Study Group” mostraron que el uso de SRL con y sin inducción, evitando ICN, se asociaba con una mejor función renal frente a regímenes con ciclosporina (CsA) con una similar tasa de rechazos agudos siempre que se asociara con mofetil micofenolato (MMF)<sup>20</sup>. Adicionalmente se observó que, además de optimizar la función renal, esta conducta de usar SRL en lugar de CsA se asociaba a una menor expresión de genes implicados en el desarrollo de la disfunción crónica del injerto, como el gen que codifica el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) o la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)<sup>21</sup>.

En el estudio (CONVERT) publicado en enero 2009, se realizó conversión de un régimen basado en ICN a SRL a pacientes en fase estable (3 años post trasplante), observándose un beneficio moderado en cuanto a la función renal, limitado solo a aquellos pacientes sin o con mínima proteinuria en el momento de la conversión<sup>32</sup>.

En el 2006 el estudio multicéntrico francés: CONCEPT, se valoró la función renal en la conversión temprana (< 3 meses) de ICN a inhibidores de mTOR (SRL) con seguimiento de doce meses, observándose una tasa de filtrado glomerular significativamente mayor en

---

el grupo de sirolimus. La incidencia de episodios de rechazo agudo no fue estadísticamente mayor en el mismo grupo <sup>22</sup>. El estudio POSTCONCEPT con seguimiento a 48 meses, reafirma que la función renal fue significativamente superior en el grupo con sirolimus en asociación con MMF, con baja incidencia de rechazo agudo <sup>23</sup>.

En México Martínez Mier y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en pacientes que fueron convertidos de ICN a SRL antes de los 12 meses de trasplante, donde confirman que la conversión temprana (< 12 meses después del trasplante) del ICN al SRL en los pacientes de riesgo bajo a moderado, es factible y segura, con una baja tasa de rechazo agudo (6.2%), asociándose con un incremento significativo y sostenido de la TFG (estimada por MDRD-6) >10 mL/min, hasta 18 meses después de la conversión (una mejoría promedio de 19,1% de la TFG), aunque no fue estadísticamente significativa dos años después de la introducción del SRL. Las causas de pérdida del injerto observadas en tres pacientes fueron: muerte con injerto funcional, rechazo agudo e infección por virus BK a los 9, 12 y 14 meses después de la conversión a SRL, respectivamente <sup>24</sup>.

Otro efecto de gran importancia es el efecto antitumoral de estos fármacos que se ha atribuido a diferentes efectos moleculares. Uno de estos efectos es sobre la E-cadherina, que está disminuida en aquellos tumores invasivos y se sobreexpresa en presencia de SRL. Un segundo efecto, reconocido a nivel experimental es la inhibición de la producción del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), de vital importancia en la neoangiogénesis, imprescindible para el crecimiento y la diseminación tumoral. Se ha demostrado en humanos, en diferentes ensayos clínicos, que el uso de SRL como inmunosupresión primaria en sustitución de inhibidores de calcineurina se asocia con una reducción significativa del riesgo de desarrollar neoplasias, tanto cutáneas como de órganos sólidos, por lo que la aparición de alguna neoplasia en el paciente trasplantado es indicación de conversión a sirolimus <sup>25</sup>.

Una ventaja adicional es la menor tasa de infecciones por citomegalovirus. Los inhibidores mTOR pueden optimizar la respuesta específica linfocitaria (linfocitos T) antivírica con incremento en los CD4 y CD8, mecanismo que puede explicar la menor incidencia de infecciones víricas con estos fármacos. La conversión a inhibidores de mTOR al reemplazar

---

a los antimetabolitos se ha asociado con una reducción del riesgo de rechazo agudo (RR 0,84; 0,71 a 0,99) y de infección por citomegalovirus (CMV) (RR 0,49; 0,37 a 0,65)<sup>26,27</sup>.

Por otro lado, el efecto global que tienen los fármacos inhibidores del mTOR sobre el riesgo cardiovascular no ha sido completamente aclarado. Sin embargo, se reportan estudios con resultados prometedores. Ensayos que comparan la tensión arterial en pacientes que reciben SRL con aquellos que reciben ICN muestran una clara mejoría en el control tensional, tanto cuando se usa en fases precoces del trasplante como en conversiones más tardías, reduciéndose, en general, el número de fármacos hipotensores que precisan para el control<sup>28</sup>.

El beneficio comprobado de la introducción de SRL en receptores de trasplante renal en un entorno tardío sugirió que la conversión temprana a SRL, incluso antes de que se desarrolle el daño renal, puede ser una estrategia exitosa<sup>29,30,31</sup>.

En este sentido, el estudio SYMPHONY publicado en Mayo 2009, que incluyó a 1645 pacientes de 15 países (83 centros de trasplante), incluido México, con seguimiento a 3 años, demostró que el uso de SRL *de novo* sin ICN se asocia con una alta tasa de rechazo agudo y una peor función renal frente a otras pautas que incorporaban dosis plenas o reducidas de un ICN<sup>33</sup>. De hecho, las guías KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) de práctica clínica en el trasplante renal desaprueban el empleo de estos fármacos como inmunosupresión de inicio. Por tanto y de acuerdo con un nivel alto de evidencia: 1) el uso *de novo* de un anti-mTOR (dosis bajas) sin ICN se asocia con una mayor tasa de disfunción inmunológica y de complicaciones de la herida quirúrgica, por lo que no se recomiendan como inmunosupresión inicial, y 2) el uso combinado de dosis bajas de un ICN más un anti-mTOR confiere protección inmunológica, al menos a corto plazo<sup>34</sup>.

A pesar de los potenciales efectos benéficos (mejoría de la función renal, actividad antineoplásica y antiviral), la terapia con inhibidores de mTOR tiene potenciales efectos adversos que limitan su empleo y pueden condicionar el abandono del tratamiento. Estos efectos no deseados se presentan aproximadamente en el 20%<sup>35</sup>. Con fines didácticos se pueden dividir los efectos adversos en tempranos y tardíos. Dentro de los efectos adversos

---

tempranos más frecuentes se citan la incidencia de los problemas postoperatorios, como en retraso en la cicatrización de heridas, linfocele, neumonitis y función retardada del injerto. Los eventos de aparición indeterminada son edema, anemia, trombocitopenia, hiperlipidemia, diabetes post trasplante. La hiperlipidemia fue uno de los efectos adversos definidos más precozmente y está universalmente aceptado, observándose una elevación tanto de las cifras de colesterol como de triglicéridos, con un pico máximo durante los primeros meses de tratamiento y una reducción progresiva posteriormente, aunque en general manteniéndose por encima de las cifras basales, previas a la introducción del inhibidor de mTOR). Sin embargo no está claro que este efecto suponga una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, aunque no hay estudios diseñados para valorar este efecto <sup>36,37</sup>.

Recientemente se ha investigado los efectos de la terapia inmunosupresora y la aparición de anticuerpos anti-HLA, asociados a episodio de rechazos mediados por anticuerpos. La presencia de anticuerpos donante específico (DSA) se asocia con la disminución en la supervivencia del injerto. La minimización excesiva de la terapia inmunosupresora (disminución o retiro de los ICN), parece incrementar el riesgo de producción de anticuerpos donante específico <sup>38</sup>. Se han reportado ensayos donde pacientes convertidos tempranamente de tacrolimus (grupo control) a sirolimus a los tres meses del trasplante, muestran un alta incidencia de anticuerpos donante específico de novo (17.3 vs 9.6%), incrementando la tasa de rechazo mediado por anticuerpos, nefropatía crónica y pérdida del injerto <sup>39</sup>.

Entre los eventos adversos asociados a los inhibidores de mTOR, la proteinuria ocupa un lugar preponderante tanto en pacientes con inicio *de novo* como en conversiones (tempranas y tardías) <sup>40,41</sup>. Inicialmente, esta observación se produjo en pacientes con nefropatía crónica del injerto (fibrosis intersticial y atrofia tubular) tras el cambio tardío de inhibidores de la calcineurina (ICN) a inhibidores de mTOR sirolimus, donde surgió la idea que la proteinuria asociada, era el resultado del efecto hemodinámico secundario al retiro de los ICN <sup>42</sup>. Actualmente existe evidencia que indica los efectos directos en el podocito con el uso de los inhibidores del mTOR. El bloqueo de la subunidad A del VEGF por el sirolimus y/o everolimus tiene como resultado reducción de proteínas del diafragma

---

de filtración. En estudios con células podocitarias cultivadas se ha encontrado por inmunohistoquímica decremento de la expresión de nefrina, podocina, sinaptopodina provocando degradación y remodelamiento del aparato de filtrado glomerular. Se ha encontrado incremento en la reorganización de las fibras de actina, así como incremento en la actividad de la vía de la caspasa 3 (apoptosis)<sup>17,43</sup>. Además el sirolimus puede intervenir en la expresión de proteínas en el túbulo proximal, resultando en decremento de la reabsorción tubular de albúmina mediada por endocitosis. Todas estas alteraciones conducen al desarrollo de proteinuria<sup>17,43</sup>.

La importancia del desarrollo de proteinuria en pacientes tratados con sirolimus radica en que puede tener un efecto deletéreo sobre la función renal y la sobrevida del injerto como sucede en otras enfermedades renales (especialmente en glomerulopatías). Está bien establecido (estudios PREVEND, HOPE, LIFE) que la microalbuminuria (albuminuria de 30 hasta 300 mg/dL) incrementa el riesgo cardiovascular en un 50% y se asocia con mayor deterioro de la función renal a dos años.<sup>44,45,46</sup>

Poco se ha estudiado si el desarrollo de proteinuria relacionada con el tratamiento con sirolimus tiene impacto sobre la supervivencia del injerto<sup>47</sup>. En este sentido, el grupo de estudio alemán, realizó un estudio en 726 pacientes trasplantados renales en terapia con sirolimus, donde se documenta incremento en la proteinuria preexistente y desarrollo de proteinuria de novo hasta en el 36.6%, teniendo un impacto negativo con disminución de la supervivencia del injerto a los 5 años de seguimiento (disminución de 85.8% a 59.9%) en pacientes que desarrollaron proteinuria > 500 mg/24h. Además se determinó el riesgo de pérdida del injerto 1.5 veces mayor con proteinuria > 1 g/24h y disminución de la TFG de 46.2 a 37.7 mL/min<sup>48</sup>.

Los datos sobre la prevalencia de proteinuria relacionada con el tratamiento con sirolimus son limitados. Sin embargo, sugieren que la proteinuria afecta de forma adversa la sobrevida del injerto. En este contexto, decidimos realizar un estudio para determinar la supervivencia del injerto a cinco años en receptores de trasplante renal con proteinuria relacionada con sirolimus.

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, observacional, longitudinal, abierto que incluyó a receptores de trasplante renal con diagnóstico de nefropatía crónica del injerto (definido como elevación persistente de creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dl y/o atrofia tubular y fibrosis intersticial documentado por biopsia), mayores de 15 años de edad, trasplantados renales de donante vivo y donante fallecido, con creatinina sérica menor de 2.5 mg/dl, tasa de filtrado glomerular calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault y la ecuación de MDRD de cuatro variables  $> 40$  mL/min, sin proteinuria, a los que se les realizó suspensión de inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y se les inició tratamiento con sirolimus, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2014 en la Unidad de Trasplantes de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza.

De los expedientes clínicos, se recabaron datos demográficos (edad, género, peso, talla e índice de masa corporal), datos de laboratorio (proteinuria en orina de 24 horas, creatinina sérica, niveles sanguíneos de sirolimus, tasa de filtrado glomerular calculada por fórmula de Cockcroft y la ecuación de MDRD de cuatro variables a los 0,1,3,6,12, 24, 36, 48 y 60 meses del inicio de sirolimus) y potenciales variables confusoras para la supervivencia del injerto (tipo de donante [vivo o fallecido], esquema inmunosupresor previo al inicio de sirolimus, antecedente de rechazo agudo o fibrosis intersticial con atrofia tubular documentado por biopsia y clasificado de acuerdo al esquema de BANFF 2013, y el tratamiento con antiproteinúricos previo al inicio de sirolimus [inhibidores de la ECA o Antagonistas de receptores de Angiotensina II]).

Se realizó conversión rápida de inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) por inhibidor de mTOR (sirolimus), en éste procedimiento se solapan los dos fármacos durante un periodo de una semana, con reducción del 50% de la dosis del ICN desde el día de la introducción del SRL, no se administró dosis de carga de sirolimus, desde el inicio se empleó una dosis de 2mg cada 24 horas hasta alcanzar niveles terapéuticos (8 a 12 ng/mL si la conversión se realizó durante el primer año de trasplante y 4 a 8 ng/mL si se realizó después del primer año). Los inhibidores de calcineurina fueron suspendidos al octavo día del inicio del sirolimus.

---

Fueron excluidos los receptores de trasplante renal sin tratamiento con sirolimus o en tratamiento con inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), que tuvieran proteinuria previo al inicio de sirolimus y los que desarrollaran glomerulopatía postrasplante corroborada por biopsia renal (tanto recidiva como *de novo*) así como pacientes con glomerulopatía crónica del trasplante previo al inicio de sirolimus. Fueron eliminados del análisis los pacientes que abandonaron el tratamiento y/o que no contaran con expediente clínico completo.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1) pacientes que desarrollaron proteinuria posterior al inicio de sirolimus, y 2) pacientes que no desarrollaron proteinuria posterior al inicio de sirolimus. Se realizó análisis de sobrevida del injerto y comparación del mismo entre ambos grupos.

Para el análisis estadístico, las variables categóricas se presentan como frecuencias simples y proporciones, en tanto que las variables escalares se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar. Se realizó comparación de medias entre grupos empleando t de student para grupos no relacionados. La supervivencia del injerto se determinó mediante el método de Kaplan Meier y para establecer las diferencias en la supervivencia entre grupos se empleó la prueba de log rank.. Para el análisis se empleó el programa estadístico SPSS versión 22.



---

## RESULTADOS

Entre enero de 2007 y diciembre de 2014 fueron realizados en nuestra unidad 775 trasplantes renales (663 [85.5%] de donante vivo y 112 [14.5%] de donante fallecido). Entre ellos se le realizó el retiro de inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) con inicio de un inhibidor de mTOR (sirolimus) a 131 pacientes con diagnóstico de disfunción crónica del injerto renal (definida como la elevación persistente de creatinina sérica  $\geq 1.5$ mg/dL y/o fibrosis intersticial con atrofia tubular demostrada por biopsia). No obstante, sólo se incluyeron para el análisis los 102 pacientes que no tuvieron proteinuria previo al inicio de sirolimus. Se excluyó a los pacientes con proteinuria o glomerulopatía diagnosticada previo al inicio de sirolimus.

La edad media de los pacientes incluidos fue de  $26.39 \pm 10.01$  años, con predominio del género masculino (77 casos [75.5%]). La causa de la enfermedad renal crónica no se conoció en 89 casos (87.3%). El resto de las características demográficas y clínicas se observan en la tabla 1. Se realizó biopsia renal previo al inicio de sirolimus en 95 pacientes (93.1%). El cambio a sirolimus se realizó en promedio a los  $15.92 \pm 9.52$  meses del trasplante.

Durante el seguimiento desarrollaron proteinuria asociada con sirolimus un total de 91 pacientes (89.2%). Entre ellos, el 38.2% (39 casos) con microalbuminuria, el 47.1% (48 casos) con proteinuria subnefrótica entre 0.3 y 3.0 g/24 horas y 3.9% (4 casos) con proteinuria  $>3.0$ g/24h.

La supervivencia global del injerto a los 60 meses del inicio de sirolimus fue de 93.1% en los pacientes en tratamiento con sirolimus, no se observó diferencia significativa entre los pacientes con proteinuria (93.4%) y los pacientes sin proteinuria (90.9%) [ $p=0.723$ ], figura 1. El nivel de proteinuria no influyó en la supervivencia del injerto cuando se encontraba en rango subnefrótico (figuras 2, 3 y 4). No obstante, la supervivencia del injerto fue menor ( $p<0.001$ ) en el grupo que desarrollo proteinuria mayor de 3.0 g/24 horas posterior al inicio

---

del sirolimus (50.0%) en comparación con el grupo que no desarrollo proteinuria >3.0g/24 horas (94.9%) como se observa en la figura 5.

Previo al inicio de sirolimus, sólo el 10.8% (11 casos) se encontraban en tratamiento con IECAs, el 2% (2 casos) recibían ARAII y un paciente (1%) recibía una combinación de IECAs y ARAII. No obstante, el empleo de IECAs como medida antiproteinúrica se incrementó a 67.6% (69 casos),  $p=0.081$ ; el tratamiento con ARAII se incrementó a 13.7% (14 casos),  $p=0.132$ ; y la terapia combinada se incrementó a 8.8% (9 casos),  $p=0.755$ .

La creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular calculada presentaron una mejoría estadísticamente significativa que persistió durante todo el periodo de estudio, tabla 2.

---

## DISCUSIÓN

El objetivo de las diversas estrategias farmacológicas en trasplante renal es la disminución de la incidencia de rechazo agudo del injerto, manteniendo la función renal estable, sin incremento de los efectos colaterales derivados de la sobreinmunosupresión (infecciones y neoplasias) o nefrotoxicidad. El empleo de los inhibidores de calcineurina (inicialmente ciclosporina y posteriormente tacrolimus) ha disminuido de forma notoria la incidencia de rechazo agudo. No obstante, son fármacos de ventana terapéutica estrecha, por lo que deben mantenerse en niveles suficientes para inhibir la respuesta inmunológica, evitando la elevación de sus niveles en sangre que incrementan el riesgo de infecciones, neoplasias y nefrotoxicidad.

El empleo de los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) generó grandes expectativas al carecer de efecto nefrotóxico y tener como beneficios adicionales el efecto antiproliferativo, antiviral y antineoplásico. Sin embargo, se acompañan de efectos adversos que han limitado su empleo, entre los más relevantes se incluyen el retraso en la cicatrización de heridas, la mayor frecuencia de linfocele y función retardada del injerto. Adicionalmente, los ensayos clínicos no sustentan el empleo de inhibidores de mTOR *de novo*, por lo que sólo se recomienda su empleo en conversión o acompañados de la minimización de los inhibidores de calcineurina.

Diversos ensayos han explorado la utilidad de la conversión de los inhibidores de calcineurina a sirolimus en pacientes en fase estable tras el diagnóstico clínico o histológico de disfunción crónica del injerto, con el objetivo de frenar una evolución negativa a consecuencia de nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina. Los resultados muestran mejoría de la función renal tras la conversión, aunque el seguimiento ha sido corto. Entre los factores identificados como predictores de pérdida del injerto, la proteinuria previo a la conversión ocupa un lugar principal, por lo que no se recomienda realizar conversión a los pacientes con valores  $\geq 800$ mg en orina de 24 horas<sup>32</sup>. El momento idóneo para realizar la conversión no está del todo claro, en general oscila entre los 3 y 6 meses del trasplante,

---

debido a que a partir de entonces ya se pueden observar en las biopsias protocolizadas las lesiones histológicas de nefropatía crónica (fibrosis intersticial con atrofia tubular) <sup>30,33</sup>.

En conversión tardía, el estudio CONVERT que incluyó más de 800 pacientes aleatorizados para conversión a sirolimus o mantenimiento del inhibidor de calcineurina mostró beneficios limitados en términos de mejoría de la función renal, demostrando un incremento de la proteinuria en un grupo significativo de <sup>pacientes</sup><sup>33</sup>. Los pacientes con depuración de creatinina menor de 40 mL/min tuvieron peor evolución de la función renal. Este ensayo demuestra que entre más tardía sea la conversión (especialmente cuando se acompañada de depuración de creatinina <40mL/min) el desenlace renal es peor. Realizar conversión a inhibidores de mTOR cuando ya existe daño crónico establecido moderado a severo no consigue detener la evolución hacia la pérdida del injerto. En éste sentido los pacientes son convertidos cada vez de forma más temprana (con mejor función renal) y con menor <sup>proteinuria</sup><sup>22</sup>.

A pesar del beneficio en la función renal que se obtiene al realizar la conversión a inhibidores de mTOR. Se ha reportado de forma consistente en todos los ensayos clínicos el desarrollo de proteinuria relacionada con este grupo de fármacos. El desarrollo de proteinuria se ha relacionado con el decremento en la expresión de proteínas (nefrina, podocina, sinaptopodina) provocando degradación y remodelamiento con desarrollo de proteinuria <sup>17,41</sup>. Poco se ha estudiado si el desarrollo de proteinuria relacionada con el tratamiento con sirolimus tiene impacto sobre la supervivencia del injerto.

Al respecto, un grupo de estudio alemán en el 2014 analizó la proteinuria en receptores de trasplante renal a los que se les realizó conversión a sirolimus. Se observó un incremento en la proteinuria o proteinuria *de novo* hasta en el 36.6% de los pacientes. La supervivencia del injerto a los 60 meses disminuyó de 85.8 a 59.9% en aquellos que desarrollaron proteinuria > 500 mg/24h. El riesgo de pérdida del injerto fue 1.5 veces mayor con proteinuria > 1 gr/24h y disminuyó la TFG de 46.2 a 37.7 ml/<sup>min</sup><sup>48</sup>.

En nuestro estudio sólo se incluyeron para el análisis los 102 pacientes que no tuvieron proteinuria previo al inicio del inhibidor de mTOR. La introducción del tratamiento con sirolimus se realizó de forma tardía (15.92 ± 9.52 meses del trasplante). El desarrollo de proteinuria relacionada con sirolimus fue observado en el 89.2% de los pacientes; aunque en

---

su mayoría se trato de proteinuria subnefrótica (38.2% con microalbuminuria y el 47.1% con proteinuria <3.0 g/24 horas). Sólo en el 3.9% la proteinuria alcanzó rango nefrótico. La supervivencia del injerto fue menor sólo en el grupo que desarrollo proteinuria mayor de 3.0 g/24 horas posterior al inicio del sirolimus (50.0%) en comparación con el grupo que no desarrollo proteinuria >3.0g/24 horas (94.9%).

La mejoría en la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular que se obtiene con el retiro de inhibidores de calcineurina y el inicio de sirolimus no se ve opacada por el desarrollo de proteinuria relacionada con este fármaco. En gran medida porque el tratamiento con antiproteinuricos (IECAs y ARAII) permite la remisión de la proteinuria en la mayoría de los casos.

---

## **CONCLUSIONES**

El desarrollo de proteinuria es frecuente en pacientes en tratamiento con sirolimus (89.2%). No obstante, la supervivencia del injerto es similar en los pacientes con proteinuria (94.5%) y sin proteinuria (90.9%). La microalbuminuria y la proteinuria subnefrótica constituyen la mayor proporción y sólo en el 3.9% de los pacientes se desarrollo proteinuria nefrótica. La supervivencia del injerto a los 60 meses del inicio de sirolimus disminuyó significativamente (50.0%) sólo en este grupo de pacientes que desarrollaron proteinuria en rango nefrótico en comparación con el resto de los pacientes (94.9%).

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD et al. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004 Mar; 4(3):378-83.
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004 Aug;4(8):1289-95.
4. Meyer MM, Norman DJ, Danovitch GM. Long-term post-transplant management and complications In: Danovitch GM, editor. *Handbook of Kidney Transplantation*. 2<sup>a</sup> Ed. Boston: Little, Brown & Company; 1996. p. 154-86.
5. Nankivell BJ, Boroojians R, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2326
6. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007 Mar;7(3):518-26.
7. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008 Apr;8(4):753-60.

- 
8. Joosten SA, Sijpkens YW, van KC, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 2005 Jul;68(1):1-13.
  9. Fernandez-Fresnedo G, Pastor, et al. Relationship of donor-specific class-I anti-HLA antibodies detected by ELISA after kidney transplantation on the development of acute rejection and graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2003 May;18(5):990-5.
  10. Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, Hardesty RL, Griffith BP, Bahnson HT, et al. Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987 Jan;9(1):12-22.
  11. Vitalone MJ, O'Connell PJ, Jimenez-Vera E, Yuksel A, Wavamunno M, Fung CL, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in early transplant tubulointerstitial damage. *J Am Soc Nephrol* 2008 Aug;19(8):1571-83.
  12. Davies DR, Bittmann I, Pardo J. Histopathology of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Transplantation* 2000 Jun 27;69.
  13. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al. Sirolimus (rapamycin)based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999 Apr 15;67(7):1036-42.
  14. Ruiz JC, Campistol JM, Grinyo JM, Mota A, Prats D, Gutierrez JA, et al. Early cyclosporine withdrawal in kidney-transplant recipients receiving sirolimus prevents progression of chronic pathologic allograft lesions. *Transplantation* 2004 Nov 15;78(9):1312-8.
  15. Alberú J. Inhibidores de mTOR, inmunosupresión no nefrotóxica. Editorial Permanyer, *Transplantation* 2008 Capítulo 6. Pág.49-61



- 
16. Fu S, Zhang N, Yopp AC, Chen D, Mao M, Chen D, et al. TGF-beta induces Foxp3 + Tregulatory cells from CD4 + C. *Am J Transplant* 2004 Oct;4(10):1614-27.
  17. Müller S, Weber L et al. Cellular effects of everolimus and sirolimus on podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 27: 2013 November 15, Volume 8 | Issue 11 | e80340.
  18. Kahan BD, Julian BA, et al. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation* 1999 Nov 27;68(10):1526-32.
  19. Oberbauer R, Kreis H, et al. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation* 2003 Jul 27;76(2):364-70
  20. Groth CG, Bäckman L et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999 Apr 15;67(7):1036-42.
  21. G Eissler EK, Schlitt HJ. The potential benefits of rapamycin on renal function, tolerance, fibrosis, and malignancy following transplantation. *Kidney Int* 2010: 78: 1075.
  22. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF *Am J Transplant*. 2009 May;9(5):1115-23. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02615. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: CONCEPT study.

- 
23. Y. Lebranchu, A. Thierry. Efficacy and Safety of Early Cyclosporine Conversion to Sirolimus with Continued MMF—Four-Year Results of the POSTCONCEPT Study  
28 JUL 2011
24. Martínez G., Méndez M. Conversión temprana de los inhibidores de la calcineurina (ICN) a sirolimus (SRL) como terapia de mantenimiento en pacientes con trasplante renal: 2 años de seguimiento prospectivo *Revista Mexicana de Trasplantes*. Vol. 2 . Núm. 2. Agosto 2013.
25. Hung T. Ko, Jian LYin et al. Sirolimus reduces vasculopathy but exacerbates proteinuria in association with inhibition of VEGF and VEGFR in a rat kidney model of chronic allograft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 327–336
26. Hernández D, Gutiérrez E. y colaboradores. Evidencias clínicas sobre el uso de los fármacos anti-mTOR en el trasplante renal. *Revista Española de Nefrología* 2011;31(1):27-34.
27. Imamura T, Shiga T. Successful conversion to everolimus after cytomegalovirus infection in a heart transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*, 2012;53(3):199-201.
28. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001 Sep 15;72 (5):777-86.
29. Campistol JM, Cockwell P, Diekmann F, Donati D, Guirado L, Herlenius G, et al. Practical recommendations for the early use of m-TOR inhibitors (sirolimus) in renal transplantation. *Transpl Int* 2009 Apr 6.

- 
30. Lebranchu Y, Etienne I, Touchard G, et al. Comparison of efficacy and safety of cyclosporine (CsA) discontinuation with introduction of sirolimus (SRL) at week 12 to standard strategy in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil (MMF). *Am J Transplant.* 7, 160. 2008.
  31. Campistol JM, Cockwell P, Diekmann F, Donati D, Guirado L, Herlenius G, et al. Practical recommendations for the early use of m-TOR inhibitors (sirolimus) in renal transplantation. *Transpl Int* 2009 Apr 6..
  32. Schena F, Pascoe M, Sirolimus CONVERT Trial Study Group Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Am J Transplant.* 2009 Jan 27;87(2):233-42.
  33. H. Ekberg, C. Bernasconi, Calcineurin Inhibitor Minimization in the SYMPHONY Study: Observational Results 3 Years after Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1876–1885.
  34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Kidney International* 2010; 9(Suppl 3): S1–S157.
  35. Hernández D, Martínez D,. Evidencias clínicas sobre el uso de los fármacos anti-mTOR en el trasplante renal. *Revista Española de Nefrología* 2011;31(1):27-34
  36. Johnston O, Rose C. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19: 1411-8.
  37. S. Merkel, N. Mogilevskaja, M. Mengel, H. Haller, and A. Schwarz. Side Effects of Sirolimus. *Transplantation Proceedings* 2006: 38, 714–715.

- 
38. Kamar N, Del Bello A, Congy-Jolivet N, Guilbeau-Frugier C, Cardeau-Desangles I, Fort M, Esposito L, Guitard J, Gamé X, Rostaing L. Incidence of donor-specific antibodies in kidney transplant patients following conversion to an everolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen. *Clin Transplant*. 2013 May-Jun;27(3):455-62.
  39. Pietroni V, Toscano A. Donor-Specific Antibody in Solid Organ Transplantation: Where are We?. *International Trends in Immunity* 2013 October. Vol.1 No. 4
  40. Ruiz J, Diekmann F, et al. Evolution of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to sirolimus (SRL) in renal transplant patients: a multicenter study. *Transplant Proc* 2005 Nov;37(9):3833-5.
  41. Ruiz J, Campistol J, et al. Increase of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus-based treatment in kidney transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Nov;21(11):3252-7
  42. Golbaekdal K, Nielsen CB, Djurhuus JC, Pedersen EB. Effects of rapamycin on renal hemodynamics, water and sodium excretion, and plasma levels of angiotensin II, aldosterone, atrial natriuretic peptide, and vasopressin in pigs. *Transplantation* 1994 Dec 15;58(11):1153-7.
  43. Halimi JM. Low-grade proteinuria and microalbuminuria in renal transplantation. *Transplantation*. 2013 Jul 27;96(2):121-30.
  44. Luis Gruberg. PREVEND IT: Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial. *Medscape*. Nov 19, 2003
  45. Hoogwerf BJ, Young JB. Effects of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Death from Cardiovascular Causes, Myocardial Infarction, and Stroke in High-Risk Patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* *N Engl J Med*, January 20, 2000. 233-52.

- 
46. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med.* 2003 Dec 2;139(11):901-6.
47. Martínez G, Méndez M. Conversión temprana de los inhibidores de la calcineurina (ICN) a sirolimus (SRL) como terapia de mantenimiento en pacientes con trasplante renal: 2 años de seguimiento prospectivo. *Revista Mexicana de Trasplantes.* Vol. 2 Núm. 2 Agosto 2013.
48. Naik M, Heller K, et al. The German Sirolimus Study Group. Proteinuria and sirolimus after renal transplantation: a retrospective analysis from a large German multicenter database. *Clin Transplant* 2014; 28: 67–79

**ANEXOS**

**ANEXO 1**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Fecha:** \_\_\_\_\_  
**Nombre:** \_\_\_\_\_  
**NSS:** \_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_\_ **Género:** \_\_\_\_\_ **IMC:** \_\_\_\_\_  
 Etiología de la enfermedad renal: \_\_\_\_\_  
 Terapia sustitutiva de la función renal:  
 Prediálisis \_\_\_\_\_ Diálisis \_\_\_\_\_ Hemodiálisis \_\_\_\_\_  
 Tiempo en terapia sustitutiva \_\_\_\_\_  
 Número de trasplantes renales \_\_\_\_\_. Fecha de trasplante renal \_\_\_\_\_  
 Tipo de donador: \_\_\_\_\_ Vivo \_\_\_\_\_ Fallecido \_\_\_\_\_  
 Terapia de inmunosupresión primaria: \_\_\_\_\_  
 Terapia de inmunosupresión de mantenimiento:  
 PDN, MMF, CsA \_\_\_ PDN, MMF, TAC \_\_\_ PDN, AZA, CsA \_\_\_ PDN, AZA, TAC \_\_\_  
 Presencia de rechazo agudo: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
 Variedad: Celular: \_\_\_\_\_ Humoral: \_\_\_\_\_ Grado: \_\_\_\_\_  
 Antecedente de Fibrosis Intersticial y Atrofia Tubular:  
 0 \_\_\_ Sin IF/TA. 1 \_\_\_ Grado 1. 2 \_\_\_ Grado 2. 3 \_\_\_ Grado 3.  
 Tiempo en que se realiza suspensión de inhibidor de calcineurina e inicio de sirolimus:  
 \_\_\_\_\_ meses.  
 Fármacos utilizados con potencial efecto antiproteínúrico:  
 IECA o ARA II: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
 Estatinas: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
 Estudios bioquímicos:  
 Creatinina sérica (mg/dl)

Basal	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	42 meses	48 meses	54 meses	50 meses

**Tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI (ml/min)**

Basal	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	42 meses	48 meses	54 meses	50 meses

**Presencia de proteinuria (gr/24 hrs)**

Basal	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	42 meses	48 meses	54 meses	50 meses

**Nivel sérico de sirolimus (ng/dl)**

Basal	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	42 meses	48 meses	54 meses	50 meses

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes trasplantados renales incluidos

	Todos	Con proteinuria	Sin proteinuria
	n=102	n=91	n=11
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
Edad del receptor (años)	26.39 ± 10.01	26.65 ± 10.40	24.27 ± 05.76
Peso (Kg)	61.61 ± 10.88	62.09 ± 11.00	57.64 ± 09.35
Talla (m)	1.63 ± 00.09	1.63 ± 00.09	1.63 ± 00.12
Índice de Masa Corporal	23.15 ± 03.69	23.33 ± 03.74	21.64 ± 03.03
Edad del donante (años)	42.96 ± 10.21	42.75 ± 10.07	44.64 ± 11.72
Tiempo en diálisis (meses)	26.64 ± 17.56	25.69 ± 16.16	34.45 ± 26.19
Tiempo de conversión (meses)	15.92 ± 09.52	15.86 ± 09.19	16.45 ± 12.47
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Genero			
Femenino	25 (24.5)	22 (24.2)	3 (27.3)
Masculino	77 (75.5)	69 (75.8)	8 (72.7)
Tipo de Donante			
Donante Vivo	94 (92.2)	85 (93.4)	9 (81.8)
Donante Fallecido	8 (07.8)	6 (6.6)	2 (18.2)
Etiología de la IRC			
Etiología No Determinada	89 (87.3)	79 (86.8)	10 (90.9)
Preclampsia	4 (3.9)	4 (4.4)	0 (0.0)
Glomerulopatías	2.0 (2.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
Hipertensión Arterial Sistémica	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
Lupus Eritematoso Sistémico	3 (2.9)	2 (2.2)	1 (9.1)
Diabetes Mellitus	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
Otros	2 (2.0)	2 (2.2)	0 (0.0)

**Tabla 2. Función de pacientes trasplantados renales incluidos**

	Todos n=102	Con proteinuria n=91	Sin proteinuria n=11
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
Creatinina sérica basal	1.74 ± 0.31	1.74 ± 0.31	1.78 ± 0.33
Creatinina sérica mes 1	1.52 ± 0.26	1.51 ± 0.25	1.55 ± 0.32
Creatinina sérica mes 3	1.51 ± 0.25	1.52 ± 0,25	1.42 ± 0.29
Creatinina sérica mes 6	1.55 ± 0.30	1.54 ± 0.28	1.63 ± 0.44
Creatinina sérica mes 12	1.54 ± 0.28	1.55 ± 0.29	1.48 ± 0.28
Creatinina sérica mes 24	1.58 ± 0.46	1.59 ± 0.47	1.48 ± 0.36
Creatinina sérica mes 36	1.61 ± 0.39	1.62 ± 0.40	1.48 ± 0.36
Creatinina sérica mes 48	1.56 ± 0.50	1.59 ± 0.49	1.08 ± 0.29
Creatinina sérica mes 60	1.58 ± 0.58	1.61 ± 0.58	1.16 ± 0.38
TFG (MDRD Basal)	50.25 ± 12.98	50.38 ± 12.81	49.15 ± 14.88
TFG (MDRD mes 1)	58.52 ± 13.77	58.67 ± 13.78	57.35 ± 14.29
TFG (MDRD mes 3)	58.65 ± 12.09	58.10 ± 12.06	63.51 ± 11.80
TFG (MDRD mes 6)	57.13 ± 12.69	57.26 ± 12.18	56.07 ± 16.93
TFG (MDRD mes 12)	57.41 ± 11.79	57.12 ± 11.73	59.70 ± 12.63
TFG (MDRD mes 24)	57.10 ± 13.65	56.79 ± 13.57	60.39 ± 15.04
TFG (MDRD mes 36)	55.55 ± 12.39	55.39 ± 12.61	58.05 ± 09.09
TFG (MDRD mes 48)	59.33 ± 16.78	57.94 ± 16.03	82.24 ± 12.82
TFG (MDRD mes 60)	59.16 ± 16.39	57.69 ± 15.55	77.56 ± 17.54
Albuminuria basal	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.01
Albuminuria mes 1	0.06 ± 0.18	0.07 ± 0.19	0.00 ± 0.00
Albuminuria mes 3	0.08 ± 0.16	0.09 ± 0.16	0.00 ± 0.00
Albuminuria mes 6	0.13 ± 0.27	0.14 ± 0.28	0.00 ± 0.00
Albuminuria mes 12	0.13 ± 0.40	0.14 ± 0.43	0.00 ± 0.00
Albuminuria mes 24	0.21 ± 0.73	0.23 ± 0.76	0.02 ± 0.06
Albuminuria mes 36	0.12 ± 0.22	0.13 ± 0.22	0.00 ± 0.00
Albuminuria mes 48	0.11 ± 0.40	0.11 ± 0.42	0.00 ± 0.00
Albuminuria mes 60	0.06 ± 0.12	0.06 ± 0.13	0.00 ± 0.00



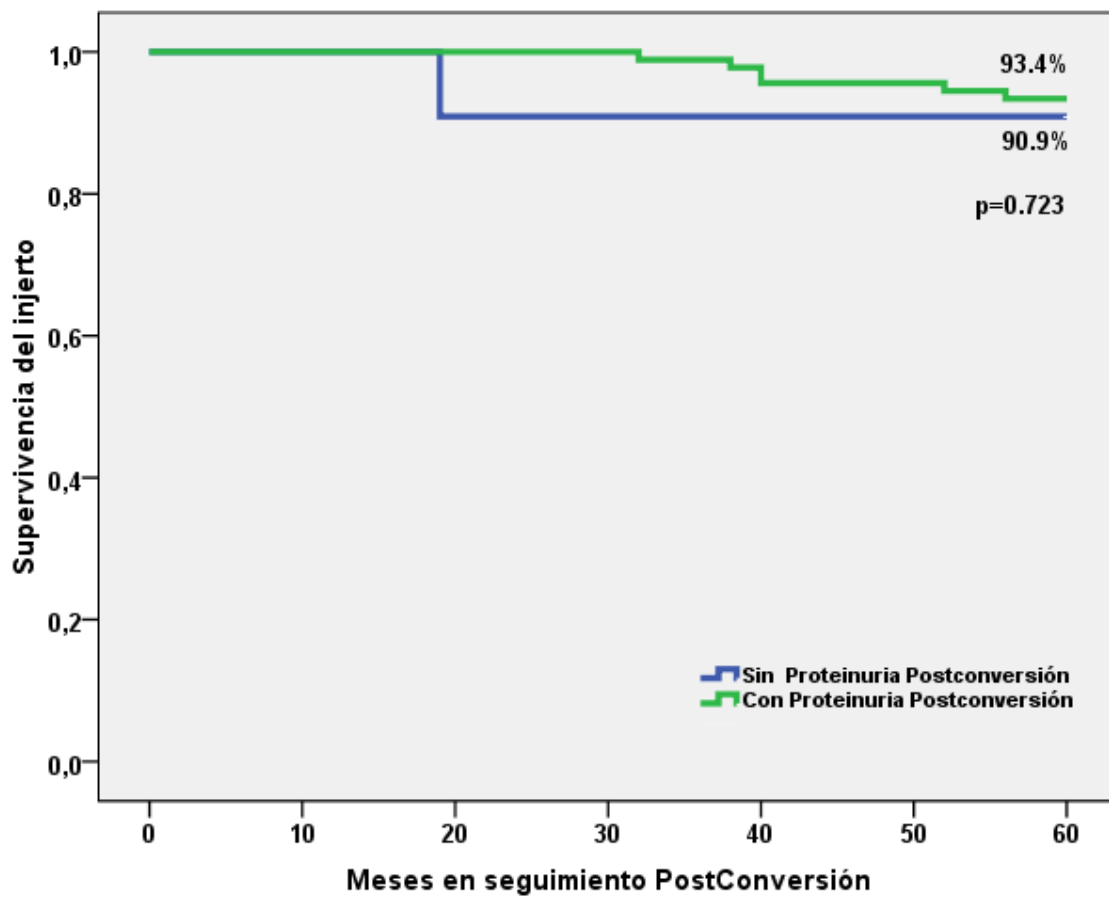


Figura 1. Supervivencia del injerto de acuerdo al desarrollo de proteinuria postconversión.

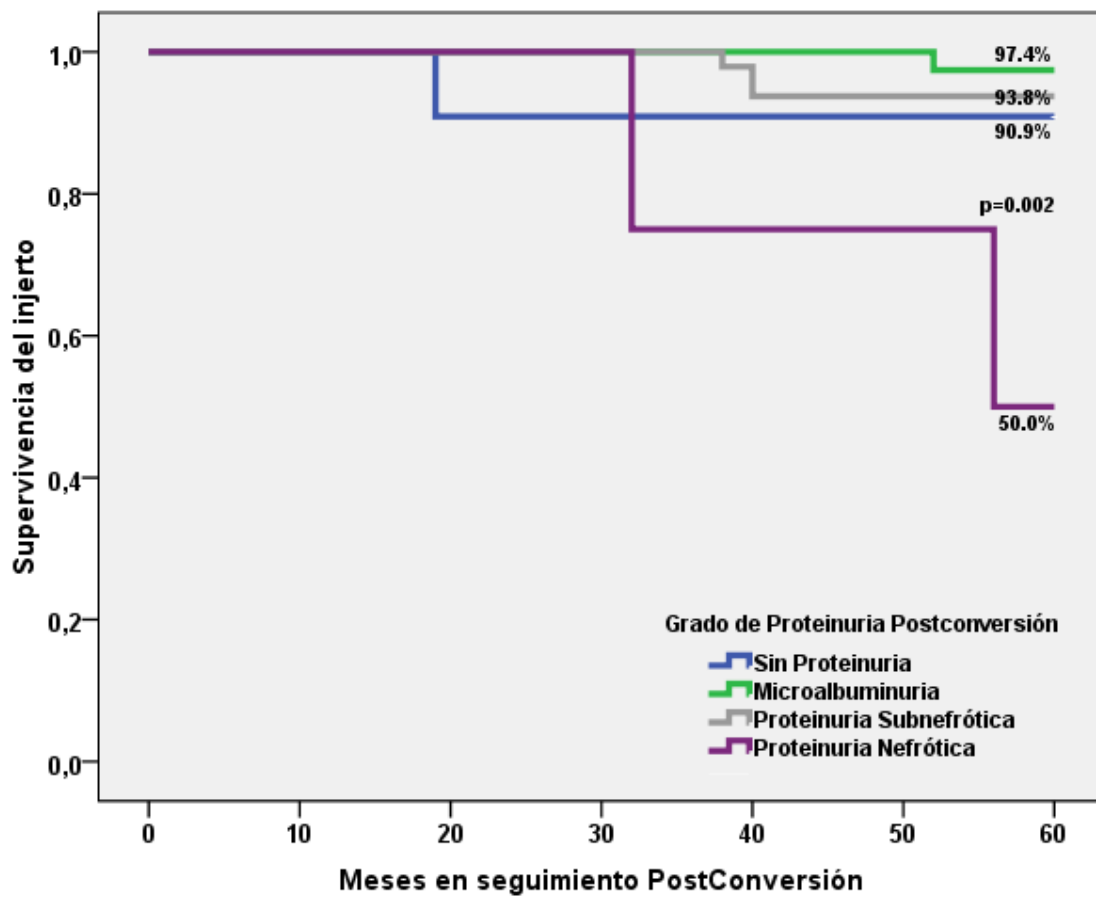


Figura 2. Supervivencia del injerto de acuerdo al grado de proteinuria postconversión.

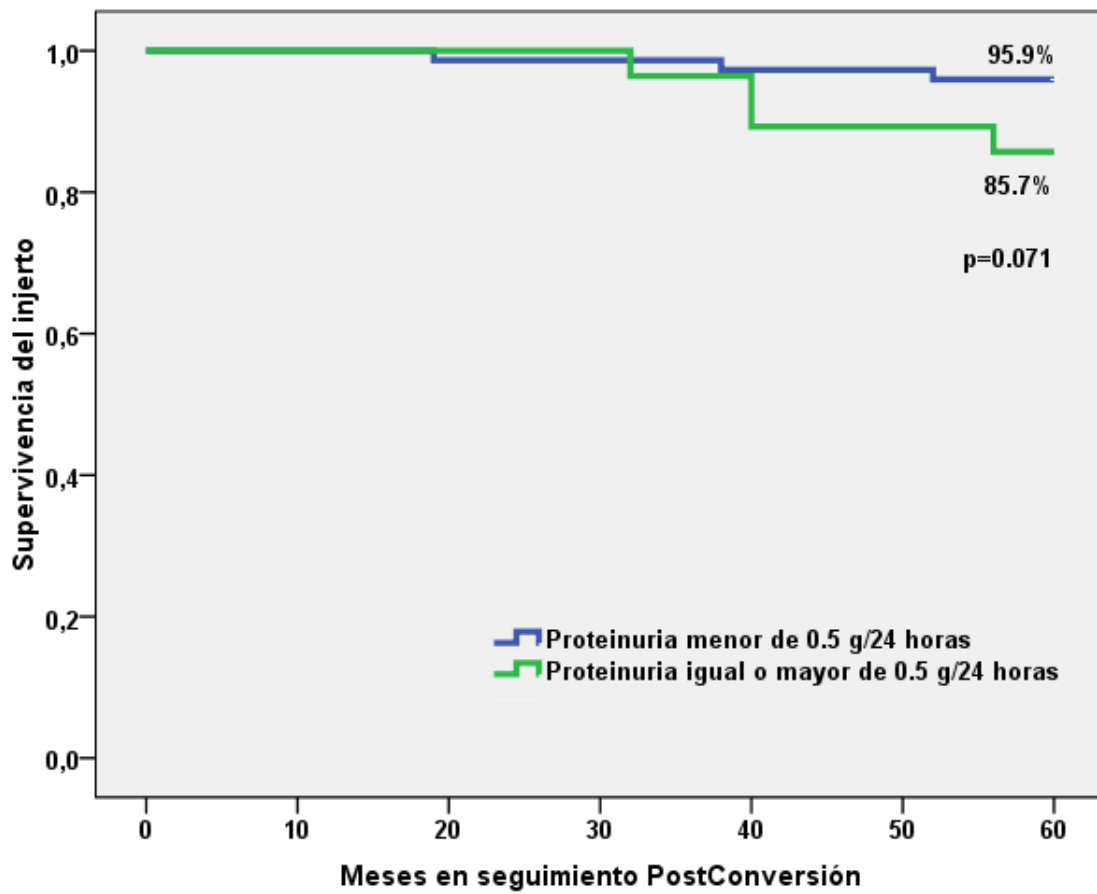


Figura 3. Supervivencia del injerto en pacientes con proteinuria postconversión  $\geq 0.5$  g/24 horas.

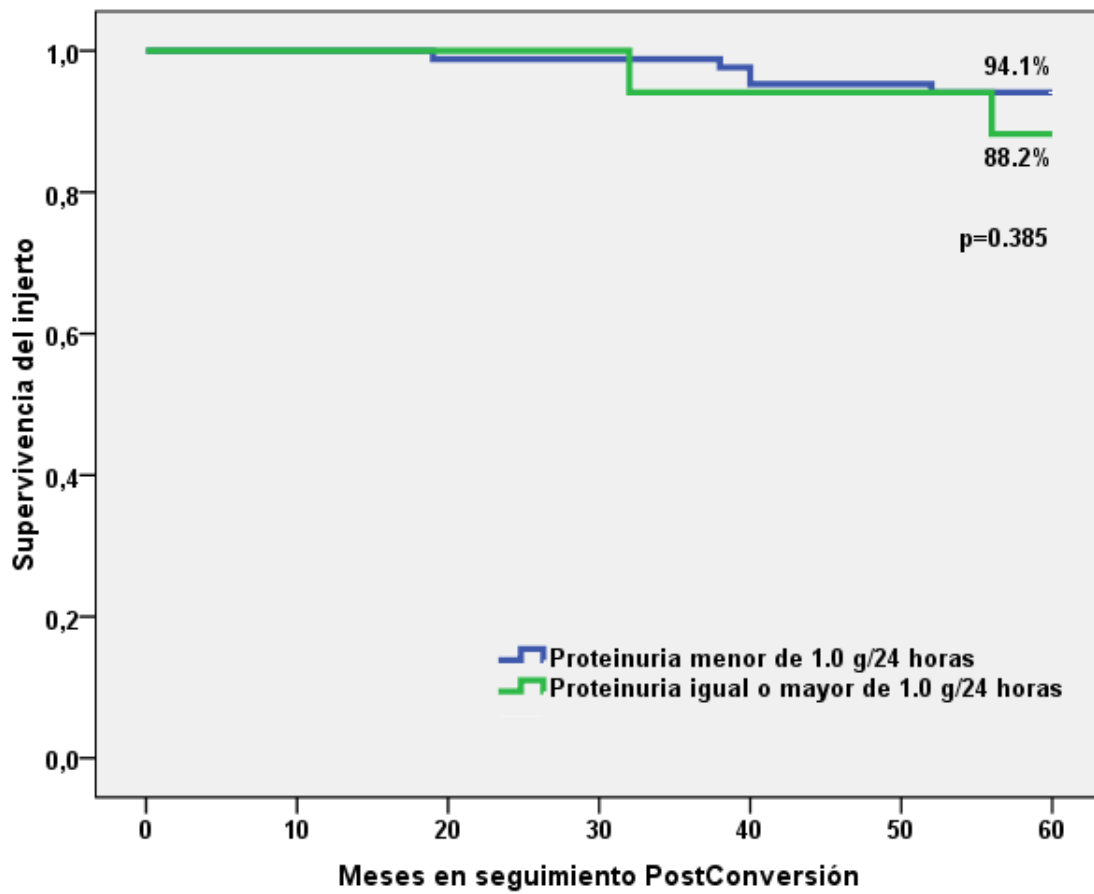


Figura 4. Supervivencia del injerto en pacientes con proteinuria postconversión  $\geq 1.0$  g/24 horas.

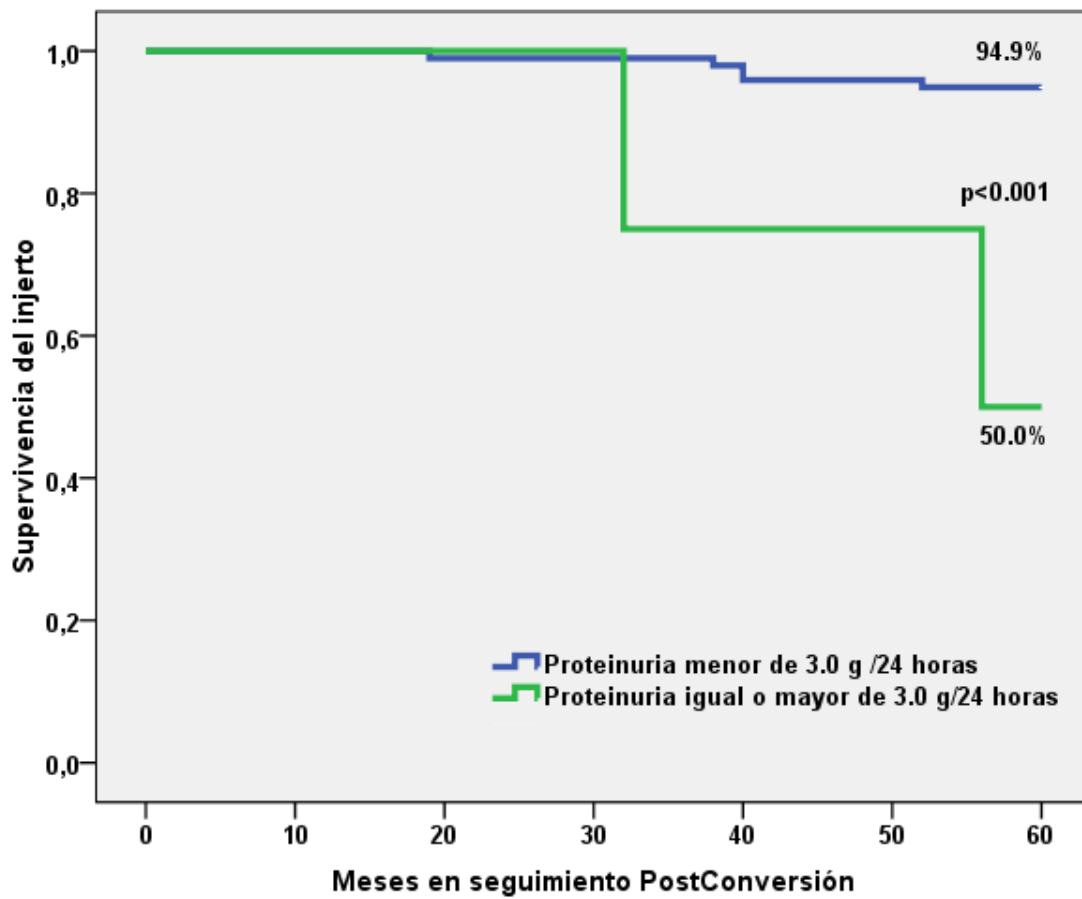


Figura 5. Supervivencia del injerto en pacientes con proteinuria postconversión  $\geq 3.0$  g/24 horas.