



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

T E S I S

**FACTORES PRECONVERSIÓN A SIROLIMUS QUE PREDICEN LA
PÉRDIDA DEL INJERTO A LARGO PLAZO EN RECEPTORES DE
TRASPLANTE RENAL**

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

P R E S E N T A:

DR. MARCO RAMON SANCEN MARTINEZ

ASESOR:

DR. LUIS ENRIQUE ALVAREZ RANGEL



CIUDAD DE MÉXICO.

2017

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

DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ
Profesor Titular del curso de Posgrado de Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DR. MARCO RAMON SANCEN MARTINEZ
Médico Residente de Nefrología

NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: _R-2016-3501-53_

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXOS.....	21

RESUMEN

TITULO: Factores preconversión a sirolimus que predicen la pérdida del injerto a largo plazo en receptores de trasplante renal.

MATERIAL Y METODOS: Cohorte retrospectiva de 131 receptores de trasplante renal con disfunción crónica del injerto a los cuales se realizó suspensión de inhibidor de calcineurina sustituyéndolo por sirolimus, durante el periodo de enero del 2007 a diciembre del 2013. Se recabaron datos clínicos (creatinina sérica, depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas) e histológicos (rechazo agudo y fibrosis intersticial con atrofia tubular) previos al inicio de sirolimus. Se calculó razón de momios (OR) para determinar los factores asociados a la pérdida del injerto, mediante el programa SPSS V21.

RESULTADOS: Se realizó conversión a sirolimus a 131 pacientes con disfunción crónica del injerto, con una edad media de 29.78 ± 09.08 años, el 60.5% (98 pacientes) del género masculino. La conversión a sirolimus fue realizada a los 15.85 ± 9.27 meses del trasplante y el seguimiento post conversión fue de 66.69 ± 18.78 meses. La proteinuria mayor de 500 mg/24 horas (OR: 7.056 [IC 95%: 2.201-22.617]) y el antecedente de rechazo agudo grado IB o grado II de Banff (OR: 5.766 [IC 95%: 1.886-17.630]) se asociaron con pérdida del injerto a los 60 meses de la conversión.

CONCLUSIONES: La proteinuria mayor a 500mg/24 horas y el antecedente de rechazo agudo grado IB o II de Banff preconversión se asociaron con la pérdida del injerto a los 60 meses del inicio de sirolimus.

PALABRAS CLAVE: conversión, sirolimus, trasplante renal.

SUMMARY

TITLE: Preconversion to sirolimus factors that predict long-term graft loss in renal transplant recipients.

METHODS: Retrospective cohort study of 131 cases of renal transplant recipients with chronic graft dysfunction which calcineurin inhibitor suspension replacing sirolimus was conducted during the period January 2007 to December 2013. Clinical data were collected (serum creatinine, creatinine clearance and proteinuria in urine 24 hours) and histological (acute rejection and interstitial fibrosis with tubular atrophy) before the start of sirolimus. Odds ratio (OR) was calculated to determine the factors associated with graft loss, using SPSS V21 program.

RESULTS: conversion to 131 patients with chronic graft dysfunction 60.5% (98 patients) of the male gender was performed, with a mean age of 29.78 ± 09.08 years. Conversion to sirolimus was performed to 15.85 ± 9.27 months post transplant and monitoring conversion was 66.69 ± 18.78 months. Proteinuria >500 mg/24 hours (OR: 7.056 [95% CI : 2201-22617]) and acute rejection grade IB or II of Banff Classification (OR : 5.766 [95% CI : 1886-17630]) were associated with graft loss at 60 months of conversion.

CONCLUSIONS: proteinuria >500 mg/24 hours and acute rejection grade IB or II of Banff classification preconversion were associated with graft loss at 60 months of the start of sirolimus.

KEY WORDS: conversion, sirolimus, kidney transplant.

INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica (ERC) es la resultante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo y que conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada. En México, esta es una de las principales causas de atención en los servicios de hospitalización y urgencias.¹⁻²

Está es considerada una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía y altas tasas de morbimortalidad en programas de sustitución. En el 2003 se estimó una incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de 377 casos por millón de habitantes con una prevalencia de 1,142 y en el 2013 se ubicó en el lugar número 11 de causas de defunción.³⁻⁴

Datos recientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) demuestran una población de 59,754 pacientes en terapias sustitutivas, de los cuales 35,299 se encuentran en diálisis peritoneal (59%) y 24, 455 en hemodiálisis (41%); las principales causas de insuficiencia renal en la población adulta son: diabetes mellitus con 53.4%, hipertensión arterial 35.5% y glomerulopatías crónicas 4.2%; los grupos de edad mayormente afectados son los mayores de 40 años.⁵

En nuestro país, el problema de la ERC terminal posee dimensiones alarmantes y con base en proyecciones, se estima que el número de casos continuará en aumento, en caso de que las condiciones actuales persistan, para el año 2025 habrá cerca de 212 mil casos y se registrarán casi 160 mil muertes relacionadas a dicha enfermedad.⁶

En los últimos 20 años, el trasplante renal se ha posicionado como el mejor tratamiento de la insuficiencia renal crónica en cuanto a supervivencia, calidad de vida, menores complicaciones y mejor relación coste-beneficio frente a las terapias dialíticas.⁷

Durante los últimos años, la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores ha permitido reducir la tasa de rechazo agudo y mejorar de forma muy significativa

los resultados del trasplante renal a corto plazo. Sin embargo, esta mejoría no se ha traducido en cambios tan significativos en los resultados a largo plazo, de tal forma que el fallo tardío del injerto sigue siendo una causa frecuente de reingreso en programas de diálisis y de reentrada en la lista de espera.⁸⁻⁹

Dentro de las causas de fallo tardío del riñón trasplantado, la nefropatía crónica del injerto (CAN) es la causa más prevalente, caracterizado por pérdida progresiva de la función del injerto combinado con proteinuria e hipertensión.¹⁰

Debido a la interacción entre factores inmunológicos y no inmunológicos responsables del desarrollo de CAN, el balance entre el rechazo crónico secundario a inmunosupresión inadecuada y la toxicidad por ICN (inhibidores de calcineurina), es considerada uno de los principales temas en el manejo postrasplante.¹¹

En base a 961 biopsias realizadas 10 años después del trasplante, Nankivell y asociados, demostraron que el 58.4% de los receptores presentaban nefropatía crónica del injerto grado III, siendo la causa más prevalente la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina.¹²

Los inhibidores de calcineurina (ICN) han sido la piedra angular de los tratamientos inmunosupresores, sin embargo, exhiben una toxicidad significativa, incluyendo nefrotoxicidad e incremento de los factores de riesgo cardiovascular. Actualmente el reto es cambiar estrategias después del trasplante para mejorar el desenlace del injerto a largo plazo. Los inhibidores de señal de proliferación como sirolimus y everolimus han sido una alternativa para este propósito, ya que ambos tienen propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas, además de ausencia de nefrotoxicidad, con un substancial impacto en los órganos trasplantados.¹³

Sirolimus se ha convertido en el agente de elección, inhibiendo la respuesta a la interleucina 2 (IL-2) y por lo tanto bloqueando la activación de las células T y B, un complejo proteínico con la proteína citosólica de unión FK 12, que inhibe el complejo 1 de diana de rapamicina en células de mamífero (mTORC1).¹⁴

Un régimen basado en sirolimus puede permitir la reducción o eliminación temprana del ICN, habiéndose demostrado recientemente que la eliminación temprana del ICN, en un régimen que contenga sirolimus y esteroide, es asociado

con menor hipertensión arterial, mejor función del injerto, y tendencia a mayor sobrevivencia del injerto, disminuyendo los eventos de rechazo agudo.¹⁵

Sin embargo, la conversión de inhibidores de calcineurina (ICN) a inhibidores de (mTOR) en pacientes con nefropatía crónica del injerto, no siempre es segura y efectiva, presentando efectos adversos como hiperlipidemia, úlceras orales, alteraciones de la cicatrización y microangiopatía trombótica e incluso desarrollando en algunos casos síndrome nefrótico con deterioro progresivo de la función del injerto.¹⁶

A pesar de su ausencia de nefrotoxicidad, el incremento en la proteinuria ha sido reportado en múltiples series de casos posteriores a la conversión de ICN a SRL (Sirolimus). Algunos han atribuido la proteinuria no a la toxicidad per se de SRL, si no a la eliminación de la terapia con ICN en pacientes con daño renal preexistente. Sin embargo, altos niveles de proteinuria se han visto en pacientes con función renal estable convertidos en el primer año postrasplante y en pacientes convertidos de azatioprina a SRL. Actualmente está claro que SRL por sí mismo puede inducir proteinuria en un subconjunto de pacientes, encontrándose evidencia de patología glomerular en la mayor parte de la información acumulada.

17

Se han descrito lesiones tipo glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) asociadas a proteinuria en rangos nefróticos en pacientes trasplantados tratados con SRL, los cuales no tenían historial médico de GSFS y no habían recibido previamente ICN, notándose que estos pacientes tenían altos niveles de SRL que se aproximaban a 20 ng/mL, manteniéndose la función renal estable y resolviendo la proteinuria al retiro de SRL. Por lo que se puede sugerir que SRL induce un daño podocitario y proteinuria en algunos pacientes, posiblemente en adición a otros mecanismos no identificados.¹⁸

Entre los factores identificados previamente se encuentran la proteinuria, una TFG (Tasa de filtrado glomerular) baja, el aumento de la Creatinina sérica sugiriéndose de igual manera como otro factor relacionado el grado de CAN y los antecedentes de rechazo agudo.

El primer estudio en el que se determinaron factores predictivos de éxito en la conversión de ICN a SRL, fue el realizado por Diekmann y asociados, en el que se mostró el bajo grado de proteinuria, el grado de CAN y los eventos previos de rechazo como factores predictivos de éxito, sin embargo mediante el análisis multivariado, solo la proteinuria menor de 800mg/día se determinó como único parámetro predictivo de éxito. Teniendo como inconvenientes este estudio, una población muy heterogénea en cuanto a edad, tiempo de conversión después del trasplante y terapia inmunosupresora concomitante. No obstante, este parámetro de proteinuria ha sido apoyado por Fischereder y asociados en 2006, así como Martínez-Mier en 2010.^{19,20,21}

De igual manera, Bumbea y asociados en 2005 publicaron resultados de la conversión de ICN a sirolimus tras un seguimiento de 27 meses, en los cuales se identificaron como factores predictivos independientes de respuesta renal a la conversión, la ausencia de proteinuria, la presencia de terapia antihipertensiva al momento de la conversión y los niveles de DHL al mes de la conversión. Sin embargo, sugieren la necesidad de más estudios para identificar a los pacientes que pudieran beneficiarse más de la conversión conforme a biopsia pre y post conversión.²²

Posteriormente, en el estudio realizado por Boratynska y colaboradores se buscaron factores de riesgo para el desarrollo de síndrome nefrótico y decremento de la función renal en 5 pacientes, identificándose la glomerulonefritis, prevalencia de glomeruloesclerosis corroborada por biopsia, glomerulopatía crónica del trasplante, rechazo crónico activo, tiempo transcurrido desde el trasplante, y la proteinuria >1g/día. No obstante, la cantidad de pacientes en este estudio fue muy pequeña.²³

Abramowicz y asociados en 2008, presentaron un estudio de factores de riesgo para pérdida del injerto en pacientes con nefropatía crónica del injerto (CAN), encontrando como factores asociados los niveles bajos de SRL y los niveles altos de creatinina, siendo esto muy probablemente debido a que se incluyeron pacientes con función renal muy deteriorada (35 mL/min).²⁴

En otro estudio realizado en 2009 por Sayin y colaboradores, se demostró que la conversión tardía en pacientes con nefropatía crónica del injerto y creatinina sérica > 2 mg/dL incrementan el riesgo de fallo del injerto, sugiriendo que la conversión tardía puede ser inefectiva.²⁵

El estudio CONVERT publicado en 2009, en un seguimiento de 2 años postconversión a SRL, demostró que la TFG > 40ml/min se asociaba con mejoría en la supervivencia del paciente e injerto, sin mostrar diferencias en cuanto a rechazo agudo confirmado por biopsia, incremento en la excreción de proteínas.²⁶

En este contexto, se realizó este estudio con el objetivo de determinar los factores preconversión a sirolimus que predicen la pérdida del injerto a largo plazo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectiva mediante la revisión del expediente clínico de receptores de trasplante renal en la de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre enero del 2007 a diciembre del 2013. Fueron incluidos los expedientes de clínicos de pacientes mayores de 16 años, de cualquier género, trasplantados con disfunción crónica del injerto, que contaran con biopsia renal preconversión y que se les hubiera suspendido el inhibidor de calcineurina e iniciado sirolimus. Fueron eliminados los pacientes con pérdida de seguimiento o expediente clínico incompleto.

Se recabaron datos clínicos (creatinina sérica, depuración de creatinina [Cockcroft-Gault], tasa de filtrado glomerular [MDRD], ácido úrico y proteinuria en orina de 24 horas) e histológicos (rechazo agudo y fibrosis intersticial con atrofia tubular) previos al inicio de sirolimus. Se consideró pérdida del injerto la depuración de creatinina < 15mL/min o el ingreso terapia dialítica posterior al inicio de sirolimus.

En cuanto al análisis estadístico, las variables escalares se presentan como media \pm desviación estándar y frecuencias simples con proporciones para variables categóricas. Se realizó análisis de regresión logística y se calculó razón de momios (OR) para determinar los factores asociados a la pérdida del injerto. Adicionalmente se realizó análisis de sobrevida mediante el método de Kaplan-Meier y log Rank test. Se empleó el programa estadístico SPSS V21.

RESULTADOS

Entre enero de 2007 y diciembre de 2013 fueron realizados un total de 612 trasplantes renales (526 [85.9%] de donante vivo y 86 [14.1%] de donante fallecido). Se realizó conversión a sirolimus a un total de 131 pacientes con disfunción crónica del injerto, con una edad media de 29.78 ± 09.08 años, el 60.5% (98 pacientes) del género masculino. El resto de las características clínicas y demográficas se incluyen en la tabla 1.

La conversión a sirolimus fue realizada a los 15.85 ± 9.27 meses del trasplante y el seguimiento post conversión fue de 66.69 ± 18.78 meses.

Durante el seguimiento, se observó mejoría significativa de la función renal desde el primer mes de la conversión. La figura 1 muestra el descenso de la creatinina sérica basal de 1.78 ± 0.40 mg/dL a 1.56 ± 0.37 mg/dL ($p < 0.001$) desde el primer mes de la conversión. De forma similar, la depuración de creatinina calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault se incrementó de forma significativa de 55.3 ± 15.11 a 63.2 ± 17.51 mL/min ($p < 0.001$) y la tasa de filtrado glomerular determinada mediante la ecuación de MDRD aumentó 49.3 ± 13.91 a 56.8 ± 15.90 mL/min ($p < 0.001$) como se observa en las figuras 2 y 3.

La proteinuria medida en orina de 24 horas se incrementó de 0.06 ± 0.16 a 0.22 ± 0.55 g/24 horas ($p < 0.01$) como se puede ver en la figura 4. Previo al inicio de sirolimus se documentó proteinuria en 29 pacientes (22.1% [21 pacientes con microalbuminuria 16% y 8 pacientes con proteinuria subnefrótica 6.1%]) y durante el seguimiento 120 pacientes desarrollaron algún grado de proteinuria (91.6% [46 pacientes con microalbuminuria 35.1%, 68 pacientes con proteinuria subnefrótica 51.9% y 6 pacientes con proteinuria nefrótica 4.6%]).

El antecedente de rechazo agudo previo al inicio de sirolimus se corroboró mediante biopsia renal en 45 pacientes (34.4%). La severidad de los eventos de rechazo agudo se observan en la figura 5.

La fibrosis intersticial con atrofia tubular preconversión se diagnosticó en 103 pacientes (78.6%). En la figura 6 se observa la severidad de acuerdo al esquema de Banff.

Al analizar los factores preconversión a sirolimus que se asocian con pérdida del injerto a largo plazo. La proteinuria mayor de 500 mg/24 horas (OR: 7.056 [IC 95%: 2.201-22.617]) y el antecedente de rechazo agudo grado IB o grado II de Banff (OR: 5.766 [IC 95%: 1.886-17.630]) se asociaron con pérdida del injerto a los 60 meses de la conversión. Otros factores como la creatinina sérica > 2.2 mg/dL (OR: 1.597 [IC 95%: 0.378-6.742]), la tasa de filtrado glomerular calculada mediante la ecuación de MDRD <50mL/min (OR: 4.043 [IC 95%: 0.908-18.000]) y la fibrosis intersticial con atrofia tubular severa (OR: 1.538 [IC 95%: 0.224-10.563]) no se asociaron con la pérdida de injerto a largo plazo. El resto de los factores preconversión analizados se observan en la tabla 2.

Las figuras 7 y 8 muestran las diferencias significativas en el análisis de supervivencia del injerto de acuerdo a la presencia de proteinurias >500 mg/24 horas y al antecedente de rechazo agudo.

DISCUSIÓN

Varios son los factores identificados que se asocian a una mala respuesta tras la conversión a sirolimus en pacientes con nefropatía crónica del injerto, siendo de estos los mayormente documentados, la presencia de proteinuria >800mg/día, la creatinina sérica >2mg/dl, la TFG <40 ml/min, la fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada a severa así como el antecedente de rechazo agudo preconversión.

En nuestro estudio, la presencia de proteinuria igual o mayor a 500mg/24 horas y el antecedente de rechazo agudo moderado a severo fueron asociados con la pérdida del injerto a los 60 meses de la conversión. El número de pacientes analizados fue de 131 y el seguimiento de 60 meses.

Los estudios realizados en la última década han demostrado que la presencia de proteinuria previa a la conversión a sirolimus es un factor de riesgo para el deterioro de la función del injerto, Dieckmann en 2004, demostró que más de 800mg/día incrementa el riesgo de pérdida del injerto, aunque el grado de nefropatía crónica del injerto y los episodios de rechazo agudo mostraron la misma tendencia, no alcanzaron significancia estadística. Las limitantes a este estudio fueron el heterogéneo tiempo de conversión después del trasplante, la edad, la terapia inmunosupresora concomitante, un corto seguimiento de solo 12 meses y el pequeño número de pacientes. En nuestro estudio se demostró que proteinurias aún menores (500mg/24 horas) a las descritas en el estudio de Dieckmann (800mg/24 horas) se asocian con pérdida del injerto cuando el seguimiento se extiende hasta 60 meses.

En cuanto al antecedente de rechazo no encontramos literatura, a parte del estudio realizado por Dieckmann, que se incluya como factor asociado a pérdida del injerto renal en pacientes con nefropatía crónica del injerto a los que se les realizó conversión de inhibidores de calcineurina a inhibidores de mTOR. (19) En nuestro estudio se demuestra que, cuando el seguimiento es a largo plazo, el antecedente de rechazo agudo moderado a severo se asocia con la pérdida del injerto, en contraste a lo reportado por Dieckmann y colaboradores quienes debido

al corto seguimiento y el limitado número de pacientes no lograron demostrar esta asociación.

En cuanto a la creatinina sérica, el estudio realizado en 2009 por B. Sayin y colaboradores con el objetivo de valorar efectos adversos de la conversión a sirolimus en pacientes con nefropatía crónica del injerto; contó con una muestra de 88 pacientes a los cuales se dividió en 2 grupos según el valor de creatinina sérica $>2\text{mg/dL}$ o $<2\text{mg/dL}$. El tiempo de conversión a inhibidores de mTOR fue a 22.7 ± 14.6 y de 67.6 ± 49.9 respectivamente. Se observó un incremento de la creatinina sérica de 2.3 ± 0.6 a 3.2 ± 1.4 mg/dL en el grupo $>2\text{mg/dL}$, sugiriendo que el tiempo de conversión puede ser importante para el pronóstico de la función renal. En los pacientes con creatinina sérica $<2\text{mg/dL}$, el diagnóstico de nefropatía crónica del injerto fue más temprano y la conversión a sirolimus fue oportuna. Desafortunadamente el seguimiento de los pacientes fue muy corto (sólo 6 meses) y la población estudiada muy heterogénea en cuanto al tiempo de conversión a inhibidores de mTOR. (25) En nuestro estudio, no se identificó asociación de la creatinina sérica mayor de 2.2 mg/dL con la pérdida del injerto a los sesenta meses de la conversión a sirolimus. Tampoco se demostró asociación con el tiempo transcurrido entre el trasplante y la conversión a sirolimus.

En cuanto a la tasa de filtrado glomerular (TFG), el principal estudio realizado ha sido el estudio CONVERT, el cual incluyó una muestra de 830 pacientes y un seguimiento a 24 meses, estratificándose en 2 grupos acorde a su tasa de filtrado glomerular en mayor a 40mL/min y de 20 a 40 mL/min. El tiempo de conversión postrasplante fue de 37.3 meses y 44.5 respectivamente. El grupo con TFG $>40\text{mL/min}$ tuvo una mejor función renal a los 12 meses (TFG de 66.2 vs 60.1 mL/min, IC 95%, 2.02–10.19; $p=0.004$) y a los 24 meses (63.8 vs. 59.0 mL/min, IC 95%, 0.01–9.57; $p=0.049$), sin embargo al análisis estadístico fallo para demostrar significancia estadística para la tasa de filtrado glomerular mayor a 40ml/min, concluyendo que los pacientes con mayor severidad de daño del injerto renal son menos capaces de tolerar el cambio en la inmunosupresión, sugiriendo el umbral de 40mL/min. En nuestro estudio se tomó este valor como parámetro de referencia, sin embargo al análisis estadístico no demostró asociación de la tasa de

filtrado glomerular $<40\text{mL}/\text{min}$, $<45\text{mL}/\text{min}$ o $50\text{mL}/\text{min}$ (calculada por la ecuación de MDRD y la fórmula de Cockcroft-Gault) con la pérdida del injerto. (26)

Nuestro estudio tiene como limitación el diseño retrospectivo, no obstante, cuenta con un gran número de pacientes ubicándolo como la cohorte más grande (131 pacientes) y con mayor seguimiento (60 meses) entre las unidades de trasplante de México. Por lo tanto, permite obtener conclusiones válidas para el diseño de mejores estrategias aplicables a población mexicana.

CONCLUSIONES

Sólo la proteinuria > 500mg/24 horas y el antecedente de rechazo agudo grado IB o II de Banff pre conversión fueron asociados con la pérdida del injerto a los 60 meses de la conversión a sirolimus.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Fernández-Cantón S. El IMSS en cifras: la mortalidad en la población derechohabiente. 2003. Rev Med IMSS. 2004;42:353-64
- ² Treviño B. Insuficiencia renal crónica: enfermedad emergente, catastrófica y por ello prioritaria. Cir Ciruj. 2004;72:3-4.
- ³ Méndez-Durán A, Méndez-Bueno F, Tapia T, Muñoz A, Aguilar L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. Dial Traspl. 2010;31(1):7-11
- ⁴ Censo de población y vivienda 2013. Población total por entidad federativa, sexo y grupos quinquenales de edad según condición de derechohabiencia a servicios de salud y tipo de institución. Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), 2013.
- ⁵ Méndez Durán A, Hernández Elizarrarás E, Ayala Ayala F, Pérez Aguilar G. Primer registro nacional de pacientes en diálisis del Instituto Mexicano del Seguro Social. División de Hospitales de Segundo Nivel. Coordinación de Atención Integral de Segundo Nivel de Atención. IMSS. Dial Traspl. 2014. En prensa:
- ⁶ López-Cervantes M, Rojas-Russell ME, Tirado-Gómez LL, Durán-Arenas L, Pacheco-Domínguez RL, Venado-Estrada AA, et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México, D.F. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. 2009.
- ⁷ Fernández G, Valentín M, Cruzado J, Pascual J. Objetivos y metodología de las Recomendaciones de la S.E.N.-ONT sobre trasplante renal de donante vivo. Nefrología. 2010;30(Suppl 2):1-2
- ⁸ Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan D. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or it is time to rethink our analytic and therapeutic strategies?. Am J Transplant. 2004;4:1289-95.
- ⁹ Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión?. Nefrología. 2013;33:14-26.

-
- ¹⁰ Sola E, Lopez V, Gutierrez C, Cabello M, Burgos D, Gonzalez Molina M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of conversion to sirolimus in 85 renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009; 41:2137–8.
- ¹¹ Egidi M, Cowan P, Naseer A, Gaber O. Conversion to sirolimus in solid organ transplantation: a single- center experience. *Transplant Proc.* 2003;35:131S–7S.
- ¹² Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O’connell P, Allen R, Chapman J. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349:2326-33.
- ¹³ Sahin S, Gürkan A, Uyar M, Dheir H, Turunc V, Varilsuha C, et al. Conversion to proliferation signal inhibitors–based immunosuppressive regimen in kidney transplantation: to whom and when?. *Transplant Proc.* 2011;43:837–40.
- ¹⁴ Zaza G, Granata S, Tomei P, Masola V, Gambaro G, Lupo A. mTOR inhibitors and renal allograft: yin and yang. *J Nephrol.* 2014;27:495–506.
- ¹⁵ Wu M, Shu K, Cheng C, Chen C. Sirolimus in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc.* 2004;36:2053–5.
- ¹⁶ Sahin G, Sahin S, Kantarci G, Ergin H. Proteinuria after conversion to sirolimus in renal, transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38:3473–5.
- ¹⁷ Padiyar A, Bodziak K, Hricik D, Augustine J. Clinical predictors of proteinuria after conversion to sirolimus in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10: 310–4.
- ¹⁸ Letavernier E, Legendre C. mTOR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplant Rev.* 2008;22:125–30.
- ¹⁹ Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer H, Campistol J. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant.* 2004;4:1869–75.
- ²⁰ Fischereeder M, Graeb C, Krüger B, Kammerl M, Zülke C, Jauch K, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in patients with chronic renal allograft dysfunction. *Transplant Proc.* 2006;38:1295–7.
- ²¹ Martínez-Mier G, Avila-Pardo SF, Mendez-Lopez MT, Budar-Fernandez LF. Long-term results after conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in renal transplant patients. *Clin Transplant.* 2010;24:467–73.

-
- ²² 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;20:2517–23.
- ²³ Boratynska M, Banasik M, Watorek E, Falkiewicz K, Patrzalek D, Szyber P, et al. Conversion to sirolimus from cyclosporine may induce nephrotic proteinuria and progressive deterioration of renal function in chronic allograft nephropathy patients. *Transplant Proc*. 2006;38:101–4.
- ²⁴ Abramowicz D, Hadaya K, Hazzan M, Broeders N, Hoang A, Ghisdal L, et al. Conversion to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: risk factors for graft loss and severe side effects. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3727–9.
- ²⁵ Sayin B, Karakayali H, Colak T, Sevmis S, Pehlivan S, Demirhan B, et al. Conversion to sirolimus for chronic allograft nephropathy and calcineurin inhibitor toxicity and the adverse effects of sirolimus after conversion. *Transplant Proc*. 2009;41, 2789–93.
- ²⁶ Schena F, Pascoe M, Alberu J, Rial M, Oberbauer R, Brennan D, 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;87:233–42.

ANEXOS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes incluidos

	Media \pm desviación estándar
Edad del receptor	26.40 \pm 9.72
Peso (Kg)	62.13 \pm 11.04
Talla (m)	1.63 \pm 0.09
Índice de masa corporal	23.24 \pm 3.52
Tiempo en diálisis (meses)	26.34 \pm 17.42
Edad del donante (años)	42.27 \pm 10.11
Tiempo de conversión (meses)	15.85 \pm 9.27
	Número de casos (%)
Género	
Masculino	100 (76.3)
Femenino	32 (23.7)
Tipo de Donante	
Vivo	121 (92.4)
Fallecido	10 (07.6)
Terapia de Inducción	
Anti- CD25 (Basiliximab o Daclizumab)	111 (84.7)
Timoglobulina	5 (03.8)
Ninguna	15 (11.5)
Inmunosupresión inicial	
PDN-MMF-CsA	77 (58.8)
PDN- MMF-TAC	23 (17.6)
PDN- AZA-CsA	29 (22.1)
PDN-AZA-TAC	2 (01.5)
Inmunosupresión actual	
PDN-MMF-SIR	121(92.4)
PDN-AZA-SIR	10 (07.6)

Kg: kilogramos, m: metros, PDN: prednisona, MMF: micofenolato mofetilo, CsA: ciclosporina A, TAC: tacrolimus, AZA: azatioprina, SIR: sirolimus.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

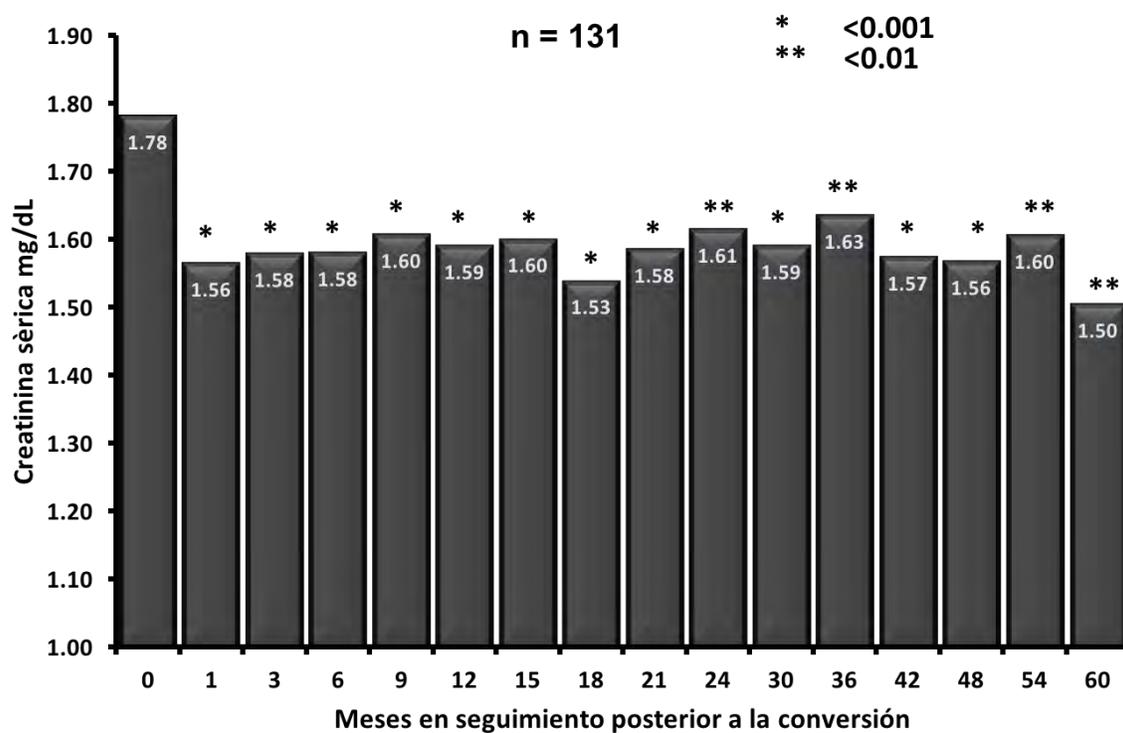


Figura 1. Modificación de la creatinina sérica a partir de la conversión a sirolimus.

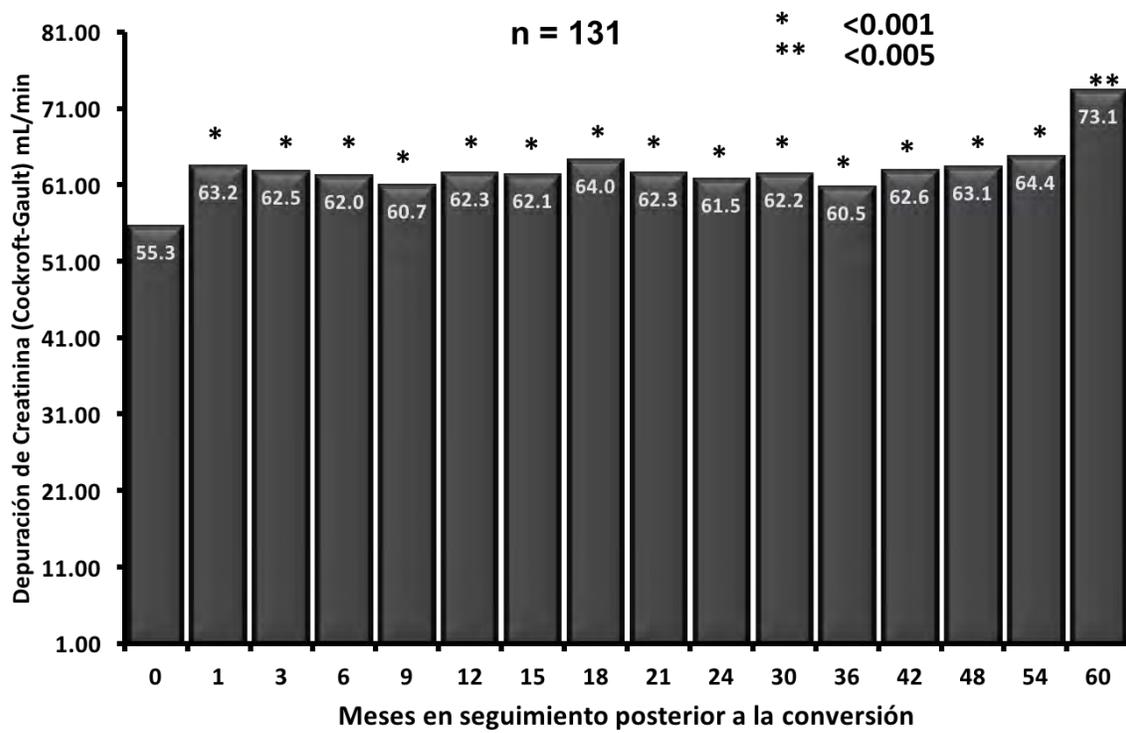


Figura 2. Modificación de la depuración de creatinina calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault a partir de la conversión a sirolimus.

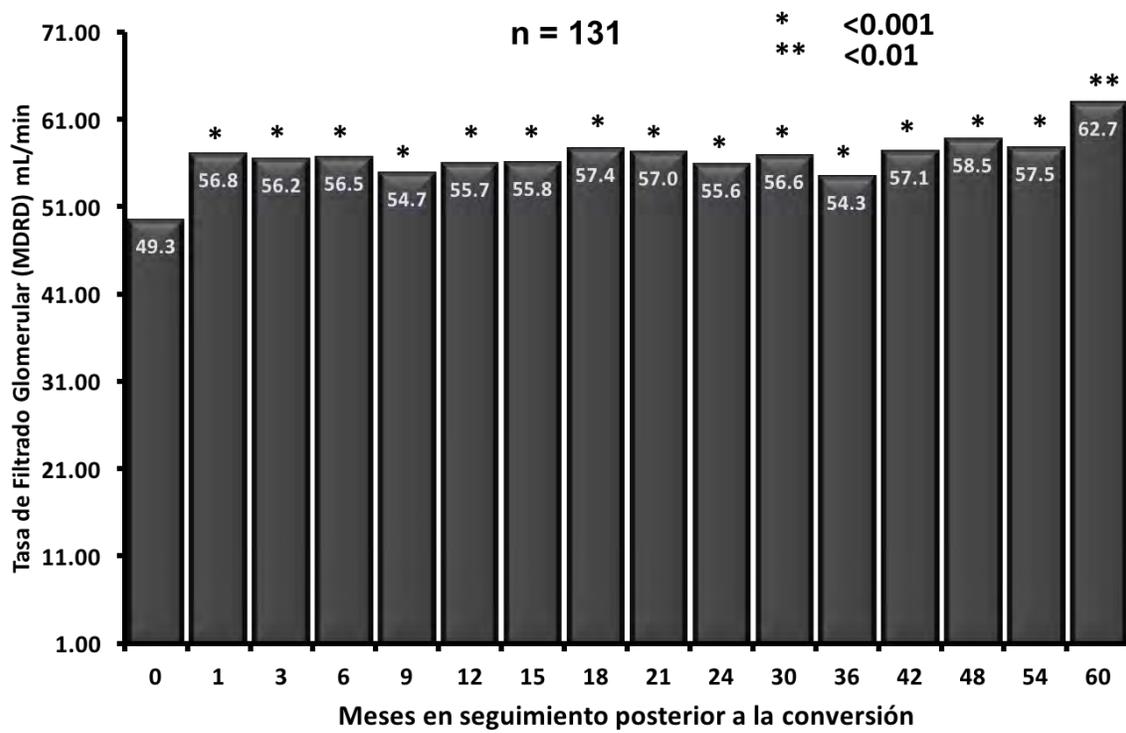


Figura 3. Modificación de la tasa de filtrado glomerular calculada por la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a partir de la conversión a sirolimus.

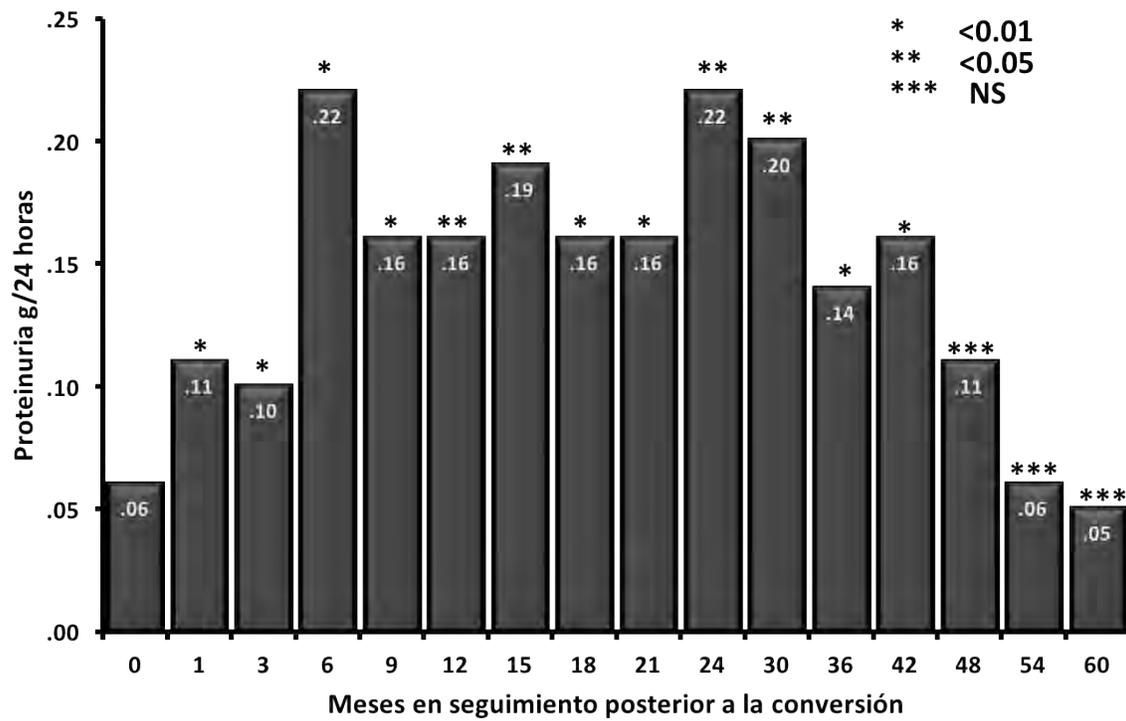
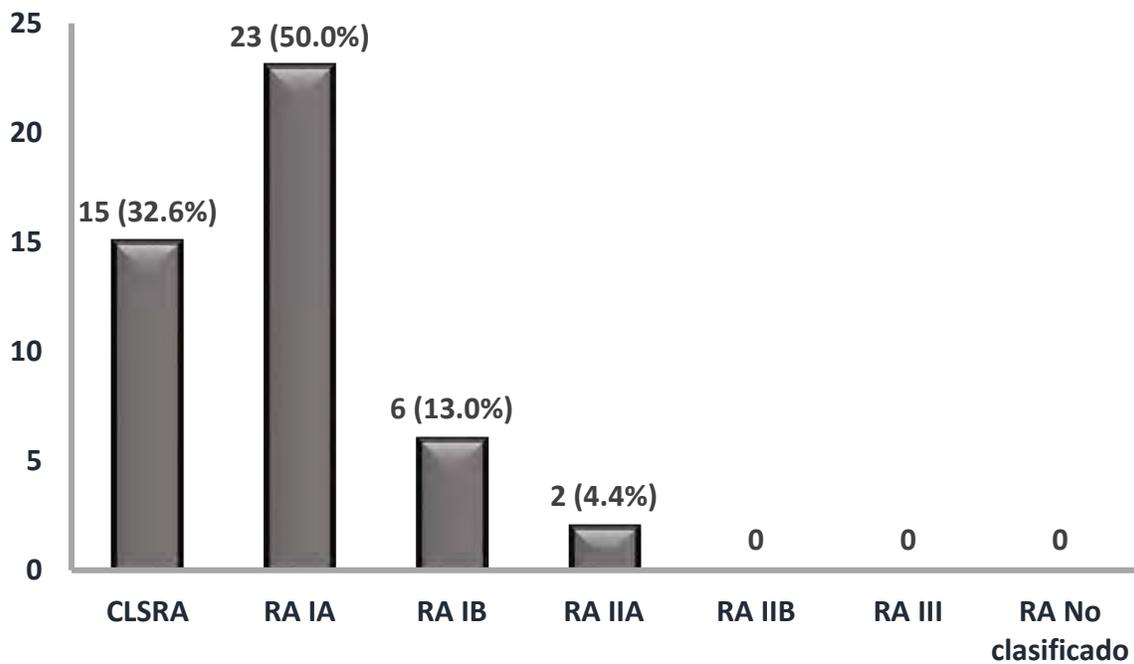
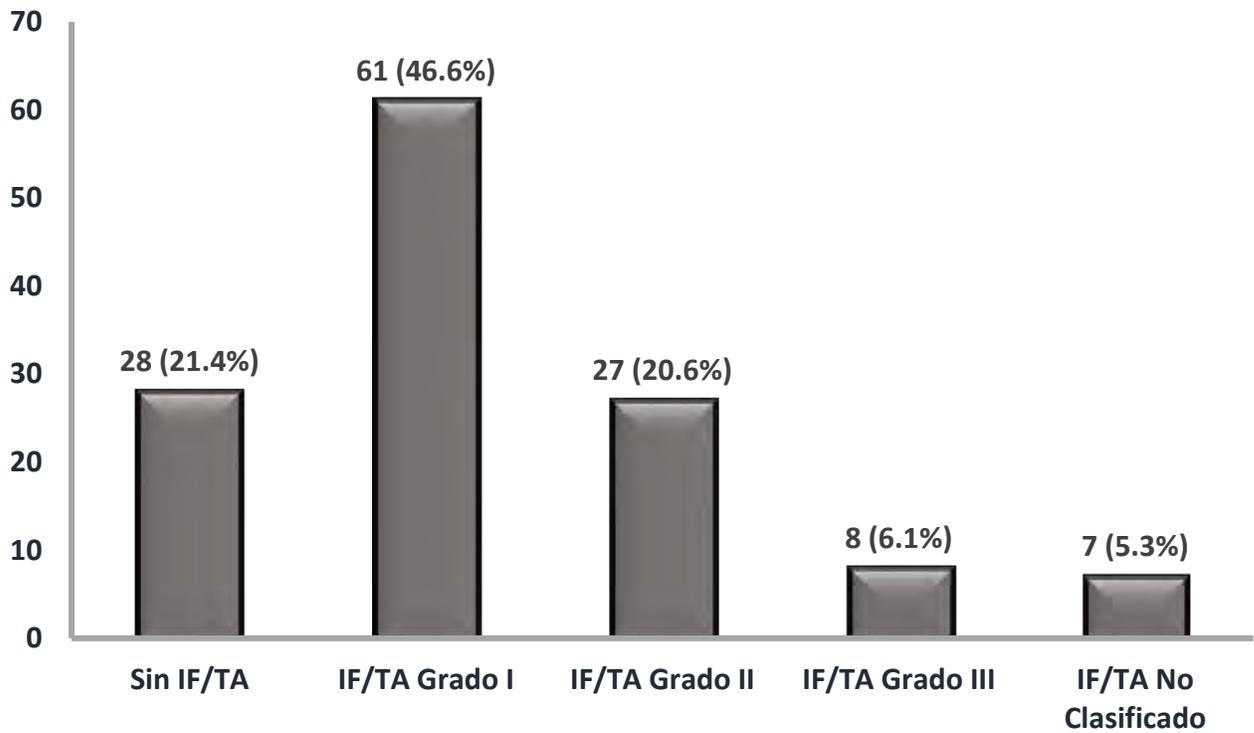


Figura 4. Modificación de la proteinuria en orina de 24 horas a partir de la conversión a sirolimus.



CLSRA: cambios limítrofes sospechosos de rechazo agudo, RA IA: rechazo agudo IA de la clasificación de Banff, RA IB: rechazo agudo IB de la clasificación de Banff, RA IIA: rechazo agudo IIA de la clasificación de Banff, RA IIB: rechazo agudo IIB de la clasificación de Banff, RA III: rechazo agudo III de la clasificación de Banff, RA No clasificado: rechazo agudo no clasificado

Figura 5. Severidad del rechazo agudo preconversión clasificado de acuerdo al esquema de Banff 2007 en los pacientes incluidos.



IF/TA: Fibrosis intersticial con atrofia tubular.

Figura 6. Severidad de la fibrosis intersticial con atrofia tubular preconversión clasificado de acuerdo al esquema de Banff 2007 en los pacientes incluidos.

Variable	Odds Ratio	Intervalo de confianza (95%)
Proteinuria >500mg/24 horas	7.056	2.201 - 22.617
Creatinina sérica >2.2 mg/dL	1.597	0.378 - 6.742
Tasa de filtrado glomerular (MDRD) <50mL/min	4.043	0.908 - 18.000
Tasa de filtrado glomerular (MDRD) <45mL/min	1.711	0.550 - 5.322
Tasa de filtrado glomerular (MDRD) <40mL/min	1.630	0.509 - 5.225
Depuración de creatinina (Cockcroft-Gault) <50mL/min	1.593	0.514 - 4.934
Depuración de creatinina (Cockcroft-Gault) <45mL/min	0.634	0.144 - 2.789
Depuración de creatinina (Cockcroft-Gault) <40mL/min	1.164	0.271 - 5.009
Hiperuricemia \geq 8.5 mg/dL	0.660	0.150 - 2.901
Rechazo agudo	2.688	0.880 - 8.209
Rechazo agudo IB o II de Banff	5.766	1.886 - 17.630
Fibrosis intersticial con atrofia tubular	0.598	0.171 - 2.090
Fibrosis intersticial con atrofia tubular moderada a severa	1.029	0.289 - 3.660
Fibrosis intersticial con atrofia tubular severa	1.538	0.224 - 10.563
Fibrosis intersticial con atrofia tubular + rechazo agudo	0.853	0.239 - 3.049

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

Tabla 2. Asociación de factores clínicos e histológicos preconversión con la pérdida del injerto a los 60 meses del inicio de sirolimus.

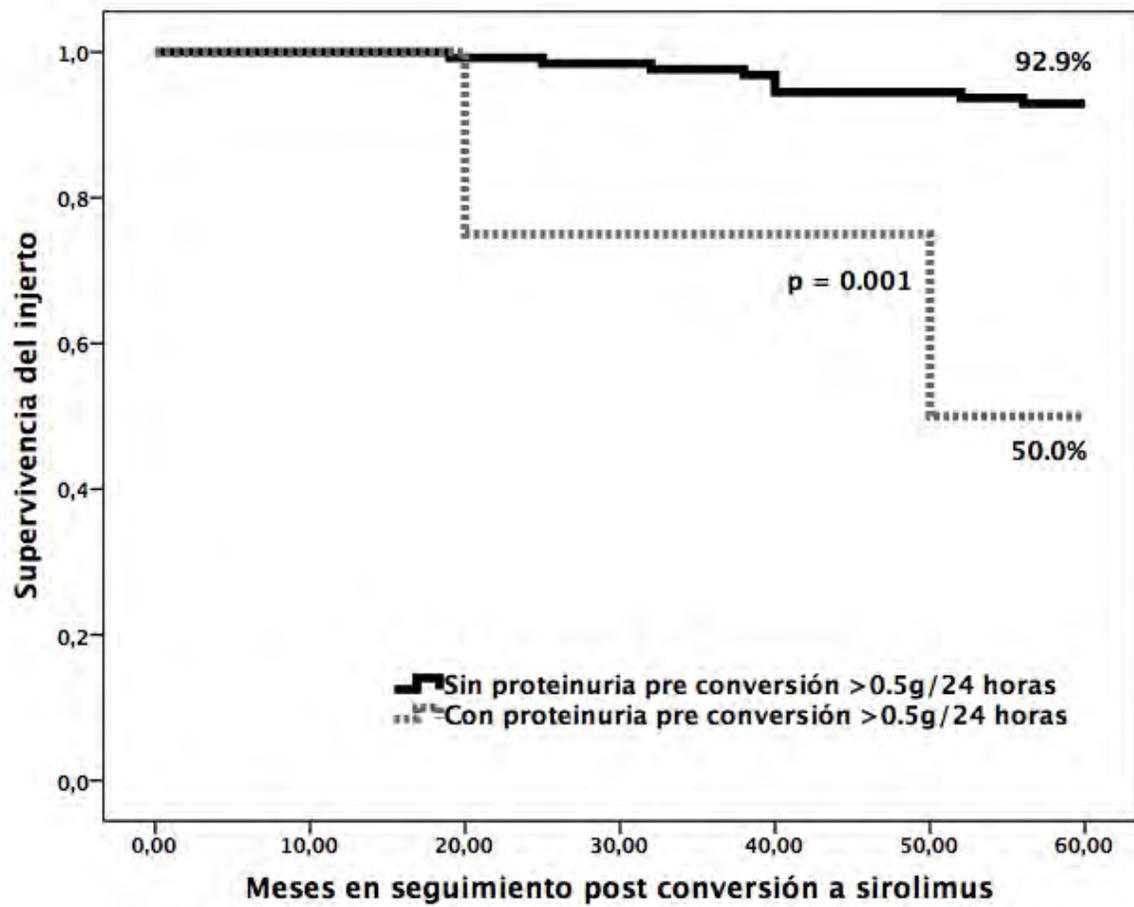


Figura 7. Supervivencia del injerto de acuerdo al grado de proteinuria preconversión en pacientes con disfunción crónica del injerto tratados con sirolimus.

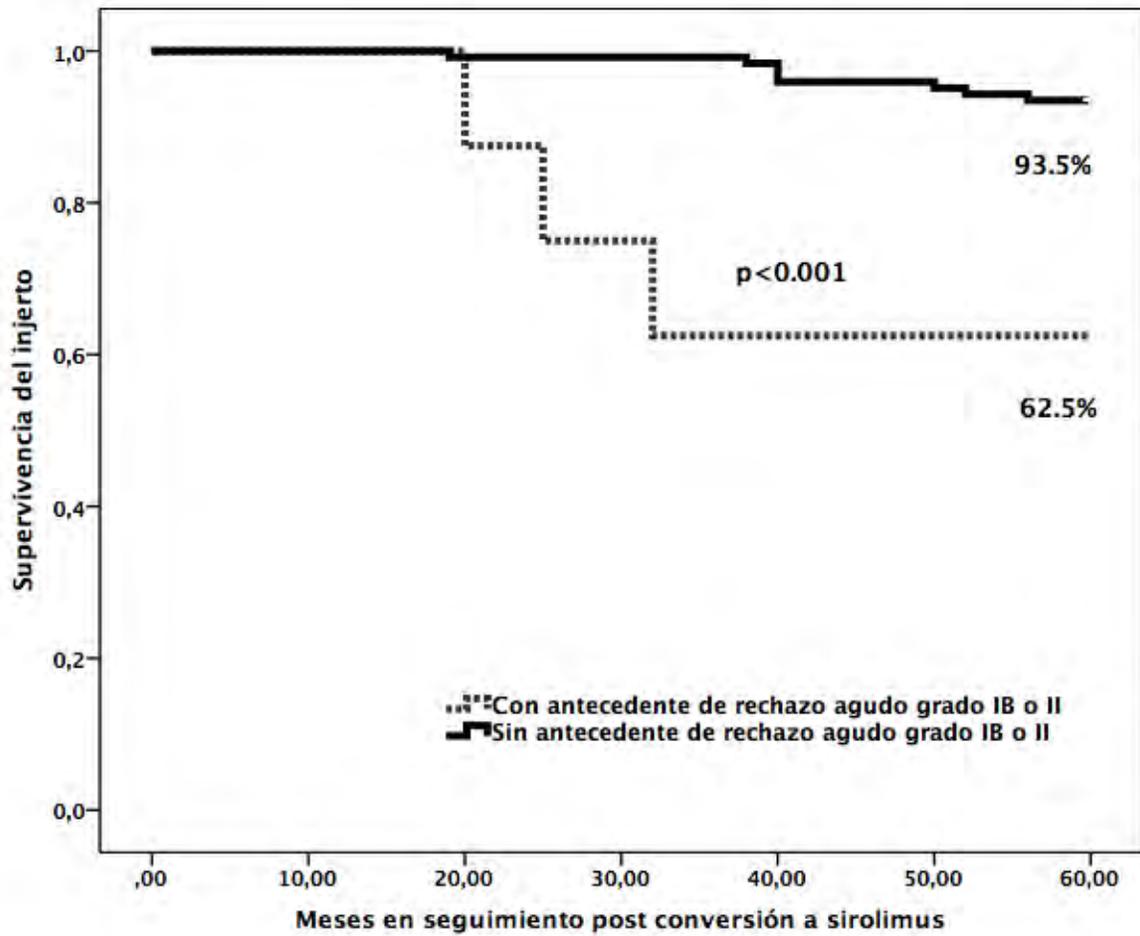


Figura 8. Supervivencia del injerto de acuerdo al antecedente de rechazo agudo preconversión en pacientes con disfunción crónica del injerto tratados con sirolimus.