



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

T E S I S

**"IMPACTO EN LA FUNCIÓN RENAL EN RECEPTORES DE INJERTO RENAL CON
USO DE INHIBIDORES DE CALCINEURINA A 5 AÑOS POSTERIOR AL TRASPLANTE
EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA"**

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

P R E S E N T A

DR. OMAR PANTALEÓN FIERROS

A S E S O R E S

DRA. MAGDALENA SÁNCHEZ URIBE

DR. CATALINA DEL ROSARIO GARCÍA RAMÍREZ

DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna

División de Educación en Salud UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Carolina Aguilar Martínez

Titular del Curso Universitario en Nefrología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Omar Pantaleón Fierros

Residente de Tercer año de Nefrología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo: R-2019-3501-058

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20
ANEXOS	24

RESUMEN

Título: Impacto en la función renal en receptores de injerto renal con uso de inhibidores de calcineurina a 5 años posterior al trasplante en el Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional la Raza.

Material y métodos. Se realizó en estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en receptores de injerto renal en el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2013 en tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con inhibidores de calcineurina en el servicio de Unidad de Trasplante Renal de Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Resultados: El descenso de la función renal a 5 años posterior al trasplante renal fue del 23.1% con una mediana de tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD de 58.8 ml/min/1.73m² (p=0.000).

Conclusiones: el porcentaje de descenso en la función renal a 5 años posterior al trasplante en receptores de injerto renal en nuestra unidad fue menor al reportado en otras series de estudio.

Palabras clave: *trasplante de riñón, toxicidad renal por inhibidores de calcineurina*

ABSTRACT

Title: Impact on renal function in renal graft recipients with the use of calcineurin inhibitors 5 years after transplantation in the Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional la Raza.

Material and methods. An observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study was conducted in renal graft recipients in the period from January 2013 to December 2013 with maintenance immunosuppressive therapy with calcineurin inhibitors in the Renal Transplant Unit of Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Results: The decrease in renal function at 5 years after renal transplantation was 23.1% with a median glomerular filtration rate estimated by MDRD of 58.8 ml/min/1.73m² (p = 0.000).

Conclusions: The percentage of decrease in renal function at 5 years after transplantation in renal graft recipients in our unit was lower than that reported in other series of studies.

Key words: *kidney transplant, renal toxicity by calcineurin inhibitors*

INTRODUCCIÓN.

El objetivo final del trasplante es que los receptores logren una supervivencia a largo plazo, con una función del injerto continua, que sea equivalente a la de la población general de la misma edad.¹ Para los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, un trasplante exitoso (en comparación con la diálisis) proporciona tasas de supervivencia significativamente más altas y una mejor calidad de vida, sin embargo, pese a que se han logrado mejores resultados a corto plazo, aún se necesita un mayor enfoque en el resultado a largo plazo. Este fracaso en la mejoría de la supervivencia del injerto se ha postulado sea causada por el empleo de inhibidores de calcineurina, que condicionan un deterioro progresivo e irreversible de la función renal.³ Según el Registro internacional de trasplantes de corazón, la prevalencia de disfunción renal al año de trasplante es del 24%, del 45% a los 5 años y del 65% a los 10 años del trasplante.²⁶ Desde los trabajos iniciales en el 2003 Nankivell et. al reportaron una tasa de filtrado glomerular media de 60.7 ± 17.0 ml/min en presencia de nefropatía crónica de aloinjerto grado I al primer año, de 54.7 ± 19.8 ml/min en presencia de nefropatía crónica de aloinjerto grado II a los 5 años y de 50.2 ± 27.2 ml/min en nefropatía crónica del injerto grado III a los 10 años.⁴ Y más recientemente Nankivell²⁵ et al, correlacionaron débilmente la tasa de filtrado glomerular con la puntuación de Banff ($r = -0.18$, $P < 0.001$). La tasa de filtrado glomerular se redujo de forma independiente por el engrosamiento fibroso de la intima vascular (puntuación de Banff cv, coeficiente -4.409 ± 1.260 , $P < 0.001$) y hialinosis arteriolar (-4.271 ± 1.189 , $P < 0.001$), el porcentaje de glomeruloesclerosis (-1.496 ± 0.705 , $P = 0.034$) y la atrofia tubular (puntuación de Banff ct, -0.117 ± 0.041 , $P = 0.004$). Encontrando que los pacientes en la era de tacrolimus mostraron una mayor tasa de filtrado glomerular en comparación con ciclosporina ($P < 0,001$).²⁵

Si bien no hay duda de que existe nefrotoxicidad aguda por uso de inhibidores de calcineurina (ICN), se ha postulado durante las últimas tres décadas que el uso crónico de los ICN no solo contribuye a la pérdida tardía del injerto, sino que también puede ser la causa principal de daño crónico del injerto renal caracterizado por un deterioro progresivo e irreversible de la función renal

asociada con fibrosis intersticial, atrofia tubular, hialinosis arteriolar y glomeruloesclerosis.³ La nefrotoxicidad atribuible al uso de inhibidor de calcineurina (ICN) se ha asociado a la falta de mejoría en la supervivencia a largo plazo del aloinjerto renal, a pesar de su papel predominante en el régimen inmunosupresor actual.^{2,4} Se reporta que la nefrotoxicidad secundaria a los ICN ocurre en el 76%-94% de los receptores de trasplante renal.² Matas et al.¹ analizaron el resultado posterior en receptores de trasplante renal con más de 10 años de función del injerto, en un total de 2,202 receptores. Encontraron que las 2 principales causas de pérdida tardía del injerto fueron la muerte (con función del injerto) y la nefropatía crónica del aloinjerto.¹

Se han postulado varias teorías sobre los mecanismos que conducen a la nefrotoxicidad crónica de los inhibidores de calcineurina, incluidos los mecanismos moleculares, la farmacocinética, la monitorización terapéutica y la farmacogenética.³

Los inhibidores de calcineurina de uso clínico actual incluyen la ciclosporina (CsA) y el tacrolimus (TAC). La elección entre TAC y CsA se basa en gran medida en las preferencias de los centros de trasplantes o el médico tratante, así como en los perfiles de efectos secundarios de cada medicamento que se adaptan individualmente al receptor. Actualmente, el TAC es el inhibidor de calcineurina principal de uso en los Estados Unidos, en combinación con micofenolato mofetilo (MMF) con o sin esteroides.³ La combinación de TAC con MMF se ha asociado con más bajas tasas de episodios de rechazo agudo.⁹

Si bien la ciclosporina y el tacrolimus difieren en su estructura molecular y características de unión intracelular, sus propiedades inmunosupresoras resultan de la inhibición de la calcineurina una proteína fosfatasa dependiente de calcio y calmodulina. La ciclosporina se une a la ciclofilina, mientras que TAC se une a FKBP12 (originalmente designado como FK506).^{5,6} La unión de CsA-ciclofilina y TAC-FKBP12 a la calcineurina inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina y por lo tanto suprime la transcripción de IL-2 al alterar la translocación del factor nuclear de las células T activadas (NFAT) que regula la transcripción de IL-2 y por lo tanto activación celular de los linfocitos T.⁷ Dado que la inhibición de la ruta de

la calcineurina-NFAT por los ICN no es específica de las células inmunitarias, los ICN causan cambios tóxicos además de los efectos inmunosupresores.⁸ Los efectos nefrotóxicos potenciales de los ICN se derivan de la evidencia de que los efectos moleculares de los ICN que no solo se limitan a los mecanismos dependientes de NFAT.³

Los ICN inducen vasoconstricción de la arteriola aferente causando un desequilibrio entre los agentes vasoconstrictores como la endotelina, el tromboxano y la activación del sistema renina-angiotensina y la disminución de factores vasodilatadores como la prostaglandina E2, la prostaciclina y el óxido nítrico.¹⁰ La vasoconstricción arteriolar induce un deterioro reversible agudo de la función renal y también una disfunción tubular reversible aguda. La inhibición de la señalización de calcineurina-NFAT por ICN induce una inhibición de la COX-2 que conduce a una vasoconstricción renal y también a disminución en la tasa de filtración glomerular.¹¹ Esta vasoconstricción es dosis dependiente y es reversible.¹²

Desde los primeros ensayos clínicos quedó claro que existe una asociación entre la dosis y los niveles de ICN y los efectos nefrotóxicos. De hecho, dado que los ICN tienen un margen terapéutico estrecho, se debe prestar mucha atención para mantener un equilibrio entre la eficacia y la toxicidad, lo que se logra normalmente manteniendo los niveles del medicamento dentro de los rangos objetivo.¹³ Los ICN presentan una alta variabilidad farmacocinética interindividual debido a su alta variabilidad inherente en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación.¹⁴

La contribución exacta de los ICN al desarrollo de lesiones patológicas crónicas en el aloinjerto renal y su papel como contribuyentes predominantes en el fracaso del aloinjerto a lo largo del tiempo se han evaluado en numerosos estudios. La asociación entre estas lesiones y el uso de ICN se describió por primera vez por Mihatsch et al.¹⁵ quienes observaron hialinosis arteriolar en receptores de trasplante renal tratados con CsA. Las biopsias renales se obtuvieron de donantes de riñón sanos y de receptores de trasplante de riñón que recibieron CsA, y mostraron que la hialinosis arteriolar estaba presente en los receptores tratados con CsA, pero no en los donantes de riñón jóvenes y sanos, sin embargo, ahora

es bien sabido que otros procesos patológicos también pueden causar hialinosis arteriolar.¹⁵

Nankivell et al.⁴ atribuyeron los cambios crónicos en los aloinjertos renales (hialinosis arteriolar de alto grado con estrechamiento luminal, aumento de la glomeruloesclerosis y daño tubulointersticial) basados en biopsias de protocolo para el uso crónico de los ICN. Los autores informaron que la prevalencia de esas lesiones continúa evolucionando con el tiempo y son casi universales a los 10 años posteriores al trasplante, incluso en aloinjertos con excelentes hallazgos histológicos tempranos. Sin embargo, este estudio carecía de un grupo de control y las biopsias procedían de una cohorte de 120 receptores con diabetes mellitus tipo 1, todos excepto uno, de los cuales habían recibido trasplantes simultáneos de páncreas y riñones. Además, todos fueron receptores de trasplante de páncreas con drenaje vesical los cuales son propensos a fibrosis intersticial y atrofia tubular de los injertos renales secundario al reflujo urinario, haciendo que sus resultados sean difíciles de aplicar y generalizar a los receptores únicamente de trasplante de riñón.⁴ El mismo grupo, en un estudio posterior en receptores de trasplante de riñón-páncreas euglucémicos mostró que el rechazo subclínico era más común en pacientes tratados con CsA y azatioprina en comparación con los de CsA y MMF, y que la fibrosis intersticial y la atrofia tubular y las lesiones vasculares eran más prevalentes en este grupo de pacientes, lo que sugiere que la lesión mediada por el sistema inmune desempeña un papel en la causa de la fibrosis intersticial y la atrofia tubular.¹⁶ Naesens et al.¹⁷ mostraron que los episodios de rechazo agudo y la exposición a niveles bajos de TAC eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de lesiones patológicas crónicas en aloinjertos al año después del trasplante con base en biopsias de protocolo, lo que sugiere que el rechazo y los mecanismos mediados por aloinmunidad siguen siendo importantes en la progresión temprana de patología crónica del aloinjerto renal.¹⁷ Snanoudj et al.¹⁸ compararon retrospectivamente a 48 receptores de trasplante de riñón que recibieron CsA con 93 receptores de riñón que no tuvieron ninguna exposición a ICN. Todos los pacientes en este estudio se sometieron a biopsias de protocolo a los 3 meses, 2 años y 10 años después del trasplante.

Informaron que las lesiones histológicas comúnmente atribuidas a la "nefrotoxicidad crónica de CsA" (como glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular, hialinosis arteriolar y engrosamiento fibrointimal) no fueron lo suficientemente específicas para definir el diagnóstico de nefrotoxicidad por ICN. Mientras que Mengel et al.¹⁹ encontraron que la hialinosis arteriolar, considerada como la lesión patológica más específica de nefrotoxicidad por ICN, fue más frecuente y más grave en el grupo con ICN (92% de los pacientes a los 10 años); sin embargo, las mismas lesiones estaban presentes en el 65% de los pacientes que nunca tuvieron ninguna exposición a los ICN. Esto apoyando aún más la evidencia de que no hay lesiones histológicas específicas para la toxicidad crónica por ICN.¹⁹

También es importante señalar que la lesión tubulointersticial en los aloinjertos renales ocurre de manera temprana a partir de la lesión por isquemia-reperfusión y, posteriormente, por el rechazo celular agudo o el rechazo persistente subagudo, así como por la infección por el virus BK que a menudo se acompaña de un infiltrado mononuclear que genera una nefritis tubulointersticial aguda seguida de fibrosis intersticial crónica la cual podría haberse pasado por alto y atribuirse a uso de ICN.²⁰

La evitación de los ICN es la omisión completa de los ICN en el régimen de inmunosupresión de mantenimiento de novo, mientras que la minimización de los ICN utiliza dosis reducidas de los ICN para limitar su nefrotoxicidad. Los protocolos libres de ICN no mostraron una mejora en los resultados del injerto. El estudio ELITE-Symphony²¹ es un ensayo prospectivo aleatorizado que comparó las estrategias de evitación y minimización de los ICN mediante la asignación aleatoria de receptores de 1 a 4 grupos: Sirolimus (SRL) a dosis baja, Tacrolimus a dosis baja, Ciclosporina a dosis baja o Ciclosporina a dosis estándar. La función del aloinjerto renal fue mejor y las tasas de rechazo agudo comprobadas por biopsia fueron significativamente más bajas en el grupo de Tacrolimus a dosis baja que en todos los otros grupos de tratamiento. Además, la supervivencia del aloinjerto fue mejor con dosis bajas de TAC en comparación con CsA de dosis estándar y SRL a dosis baja. La evitación de los ICN con uso de SRL a dosis baja

no mostró una mejoría en la función renal, la tasa de rechazo agudo y la supervivencia del injerto probados en la biopsia fueron significativamente peores que el grupo de TAC a dosis baja.²¹ Otros ensayos también han demostrado que los protocolos de evitación de los ICN no confirieron un beneficio en la tasa de filtrado glomerular o en la histología de aloinjerto en pacientes tratados con SRL. En un ensayo prospectivo y aleatorizado de evitación completa de los ICN, Larson et al.²² compararon un grupo de receptores de trasplante de riñón que recibieron SRL-MMF-prednisona (81 pacientes) con un grupo de pacientes que recibieron TAC-MMF-prednisona (83 pacientes) como inmunosupresión de mantenimiento con un seguimiento medio de 33 meses. La supervivencia de 1 año del paciente y del injerto fue similar en ambos grupos ($p= 0.95$). No hubo diferencia en la tasa de filtrado glomerular entre los grupos TAC y SRL a 1 y 2 años. Curiosamente, no hubo diferencias en los cambios intersticiales, tubulares o glomerulares a 1 año por la puntuación de los criterios de cronicidad de Banff.²² En el estudio de Orión, Flechner et al.²³ seleccionaron pacientes asignados al azar a 3 grupos: SRL-TAC seguido de eliminación de TAC a las 13 semanas, SRL-MMF y TAC-MMF. El grupo SRL-MMF mostró datos de rechazo agudo en la biopsia del injerto renal por lo que el estudio fue finalizado de forma temprana por el patrocinador. Los regímenes basados en SRL se asociaron con resultados más pobres en los receptores de trasplante de riñón.²³ Utilizando el Registro Científico de Receptores de Trasplante Renal, Srinivas et al.²² mostró que la supervivencia del aloinjerto en trasplantes de donantes fallecidos fue significativamente menor con SRL-MMF en comparación con los pacientes con regímenes de TAC-MMF o CsA-MMF, a los 5 años posteriores al trasplante (64, 78 y 78%, respectivamente, $p= 0.001$) y en todos los subgrupos de pacientes.²⁴

Más recientemente Nankivell et al.²⁵ evaluaron la evidencia histológica de nefrotoxicidad por TAC y CsA en riñones de donantes sanos de receptores exitosos de trasplante de riñón-páncreas en un promedio de 7.4 ± 4.4 años después del trasplante. El TAC demostró menos rechazo agudo y redujo el daño tubular temprano mediado por el sistema inmune, en comparación con la CsA ($P < 0,001$). Las incidencias de arteriopatía aguda leve, fibrosis intersticial en banda,

congestión glomerular y microcalcificación tubular fueron todas mayores con CsA (hazard ratios de 1.70, 9.35 y 3.78, respectivamente) y máximas después del primer año del trasplante, comparado con los pacientes tratados con TAC ($P < 0.001$). Sin embargo, la prevalencia de hialinosis arteriolar moderada al 1, 5 y 10 años fue similar: CsA fue de 5.4%, 38.4% y 79.1%; y en TAC fue de 4.3%, 33.6% y 77.2%, respectivamente. Mostrando que la terapia basada en tacrolimus pareció ser superior a la CsA, con menos nefrotoxicidad temprana por ICN y menos episodios de rechazo, pero con nefrotoxicidad arteriolar crónica comparable.²⁵

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en pacientes receptores de injerto renal en el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2013 en tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con inhibidores de calcineurina en el servicio de Unidad de Trasplante Renal de Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Los criterios de inclusión al estudio fueron hombres y mujeres mayores a 16 años, operados de trasplante renal en el periodo comprendido, que se encontrarán en tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con inhibidores de calcineurina. Los criterios de exclusión fueron pacientes con abandono de tratamiento, con cambio de tratamiento inmunosupresor de inhibidores de calcineurina por inhibidores mTOR, pacientes con pérdida de la función del injerto renal, con expediente clínico incompleto y pacientes finados durante el periodo de estudio. El cálculo del tamaño de la muestra para dos proporciones de una hipótesis con una cola, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80% esperando encontrar una diferencia del 30% de descenso del filtrado glomerular con respecto al valor basal se obtuvo un tamaño de la muestra de 18 y considerando una pérdida del 15% obtuvimos un tamaño de muestra de 21. Se realizó revisión de expedientes clínicos, obteniéndose los siguientes datos: edad, sexo, tipo de trasplante por tipo de donador, donante vivo relacionado (DVR), donante vivo no relacionado (DVNR) y donante cadavérico (DC), tipo de terapia inmunosupresora de inducción (Basiliximab o Timoglobulina), tipo ICN utilizado (ciclosporina o tacrolimus) y sus respectivos niveles séricos, tasa de filtrado glomerular medida y estimada por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), proteinuria, evento de rechazo de injerto (humoral, celular o mixto) y reporte histológico en caso de haberse realizado biopsia, dichos datos se recolectaron en anexo 1. Se realizó estadística descriptiva con cálculo de medidas de tendencia central y dispersión para variables escalares con frecuencias simples y relativas para variables nominales. Se realizó ANOVA de medidas repetidas para identificar diferencia de medias o su equivalente no

paramétrico. Así como ANOVA de dos factores para identificar diferencia entre grupos, se consideró una $p < 0.05$ como significativa. Se utilizó SPSS versión 25.

RESULTADOS.

En el periodo de enero del 2013 a diciembre del 2013 se realizaron un total de 76 trasplantes renales, de los cuales 35 pacientes fueron excluidos en el análisis, siendo las dos principales causas de exclusión la pérdida de seguimiento (29%) y la progresión a enfermedad renal terminal (26%), incluyéndose un total de 41 pacientes al estudio. (Figura 1)

La edad promedio al trasplante fue de 28.5 ± 8.8 años de edad, 22 pacientes pertenecieron al sexo femenino (53.7%), 31 pacientes fueron de donante vivo relacionado (75.6%). 28 pacientes recibieron terapia de inducción inmunosupresora con basiliximab (68.3%) y 13 con timoglobulina (31.7%). La creatinina sérica basal promedio al egreso hospitalario fue de 1.17 ± 0.8 mg/dl con una tasa de filtrado glomerular promedio por MDRD en 82.9 ± 31.8 ml/min/1.73 m². (Tabla 1)

El descenso de la función renal a 5 años posterior al trasplante renal fue del 23.1% con una mediana de tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD de 58.8 ml/min/1.73m² (p=0.000), mientras que la mediana de creatinina sérica reportada fue de 1.40 mg/dl (p=0.000). (Tabla 2; Figura 2,3)

La mediana de niveles séricos de ciclosporina durante el primer año de tratamiento se reportaron sobre rangos terapéuticos los cuales se normalizaron en los años subsecuentes con una mediana a los 5 años del trasplante en 114.5 ng/ml (p=0.005) contrario al valor de los niveles séricos de tacrolimus los cuales se reportaron en rangos infraterapéuticos en el trasplante inmediato normalizándose a los años subsecuentes con una mediana a los 5 años del trasplante en 5.7 ng/ml (p=0.000). (Figuras 4,5,6)

No hubo diferencia significativa para la función renal a 5 años posterior del trasplante respecto al tipo de terapia inmunosupresora de inducción (p=0.915), por el tipo de donador (p=0.996) y antecedente de rechazo de injerto renal (p=0.197). (Figuras 7,8,9)

Se realizaron 17 biopsias de injerto renal durante el periodo de estudio siendo el principal motivo de indicación la disfunción aguda de injerto renal de las cuales 8 biopsias reportaron cambios histológicos atribuibles a toxicidad por

anticalcineurínicos: hialinosis arteriolar (HA), fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA), de estas, 5 fueron reporte combinado a rechazo de injerto y 1 a glomerulonefritis proliferativa endocapilar segmentaria; 6 biopsias se reportaron sin alteraciones, 1 biopsia reportó necrosis tubular aguda y 1 nefritis tubulointersticial. (Figura 10)

Se presentaron 6 eventos de rechazo agudo de injerto, 3 (7.3%) de tipo rechazo agudo celular y 3 (7.3%) de tipo rechazo agudo humoral. (Figura 11)

La proteinuria se presentó hasta el tercer año del trasplante renal con una mediana de proteinuria de 0.250 mg/24 hrs a 5 años posterior al trasplante. (Figura 12)

DISCUSIÓN.

La enfermedad renal crónica terminal es un problema de salud de escala global, y el trasplante de riñón es el mejor tratamiento para mejorar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Un trasplante renal exitoso (en comparación con la diálisis) proporciona tasas de supervivencia significativamente más altas.²⁸

En los últimos 20 años se han realizado herramientas predictoras pronósticas de sobrevida del injerto renal y del receptor, combinando factores del donante y del receptor, proporcionando una estimación del riesgo relativo de fallo del injerto tras el trasplante.²⁹⁻³⁰

Shabir et al.³¹ desarrollaron modelos de predicción multivariables para el fracaso del trasplante a 5 años utilizando datos recopilados de 651 pacientes en el Reino Unido a los 12 meses posteriores al trasplante. Los modelos finales contenían 7 variables asociadas con el fracaso general del trasplante: edad, sexo, raza, TFGe, antecedente de rechazo agudo, relación albúmina-creatinina urinaria y el nivel de albúmina sérica.³¹ Sin embargo se sugiere incluir factores clínicos importantes como la compatibilidad HLA, la sensibilización previa, el desarrollo de anticuerpo donante específico de novo, la edad del donante y el desarrollo de diabetes posterior al trasplante.³⁰

A pesar de la disponibilidad de herramientas de predicción desarrolladas hasta la fecha, el indicador clínico más utilizado para la supervivencia del trasplante sigue siendo la función del injerto renal, estimada mediante la creatinina sérica o una de las muchas ecuaciones disponibles de tasa de filtración glomerular (TFGe).³⁰ Salvador et al.³² en un ensayo clínico en 594 receptores adultos de injerto renal encontraron que la fórmula MDRD fue la ecuación basada en creatinina más precisa para estimación de la tasa de filtrado glomerular en receptores de injerto renal con valores tanto por arriba como por debajo de una TFG de 60 ml/min/1.73 m² (sesgo de mediana 0.70±12.3 y 2.52±16.0 en TFG < 60 y ≥ 60 mL/min/1.73 m² respectivamente) comparada con ecuaciones Cockcroft-Gault (8.01±5.4 y 13.5±19.2), CKD-EPI (3.68±14.6 y 9.85±20.3) y Nankivell (-4.18±13.0 y -24.6±10.1).³²

Las principales causas de pérdida tardía del injerto son la muerte con injerto funcional y la disfunción crónica del injerto inmunomediado. Existe, tal vez no del todo sin justificación, un cierto nihilismo terapéutico con respecto a la disfunción crónica del trasplante a largo plazo el cual se atribuido en su mayor parte al empleo de inhibidores de calcineurina³⁰. La toxicidad renal por inhibidores de la calcineurina (ICN) es ampliamente conocida, sin embargo, su implicación en la supervivencia y su contribución en el fracaso del injerto es cuestionable en la mayoría de los casos. Los estudios clínicos emergentes destacan claramente la falta de pruebas sólidas del papel de los ICN como los únicos y principales agentes perjudiciales que causan la disfunción renal crónica y la posterior falla del injerto. Es cada vez más claro que las lesiones patológicas típicas relacionadas con el uso crónico de los ICN son altamente inespecíficas, y la mayoría de los cambios crónicos que se han atribuido a la nefrotoxicidad crónica de los ICN son las consecuencias de lesiones inmunológicas previamente no reconocidas.³ Se sabe que la inhibición de la ruta de la calcineurina - factor nuclear de las células T activadas (NFAT) por los ICN no es específico de las células inmunitarias generándose efectos tóxicos por otros mecanismos que no se limitan a la vía inmunológica.²⁷

El presente trabajo se realizó con el propósito de identificar el cambio en la función renal en receptores de injerto renal con uso de terapia inmunosupresora de mantenimiento con inhibidores de calcineurina a 5 años posterior al trasplante. Diversos estudios reportan un descenso en la función renal del 24% hasta el 45% con una TFG promedio de 54.7 ml/min/1.73m². En nuestro estudio se encontró un descenso de la función renal del 23.1% con una mediana de tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD de 58.8 ml/min/1.73m² y una mediana de creatinina sérica de 1.40 mg/dl a 5 años posterior al trasplante ambos con significancia estadística; este cambio comparado a los descrito en otras series, consideramos sea atribuido a factores como la buena adherencia al tratamiento inmunosupresor por los receptores, el seguimiento posterior, la optimización de los niveles séricos de anticalcineurina, la ausencia del desarrollo de proteinuria significativa y la ausencia de episodios de rechazo de injerto además del sesgo de

selección de nuestra muestra. En cuanto al tipo de donador (vivo relacionado, vivo no relacionado o cadavérico), la terapia inmunosupresora de inducción (basiliximab, timoglobulina) y el antecedente de rechazo renal, pese a tener diferencias numéricas, no tuvieron significancia estadística con respecto al descenso de la función renal, esto posiblemente relacionado con la dispersión de los datos.

CONCLUSIONES.

El descenso en la función renal a 5 años posterior al trasplante en receptores de injerto renal en nuestra unidad fue menor al reportado en otras series de estudio. Se requieren de estudios de mayor seguimiento a largo plazo en nuestra unidad para evaluar la función renal al menos a 10 años posterior al trasplante.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Kandaswamy R, Sutherland DER, Payne WD, et al. 2,202 Kidney Transplant Recipients with 10 Years of Graft Function: What Happens Next? *American Journal of Transplantation* 2008; 8 (11): 2410–2419.
2. Xia T, Zhu S, Wen Y, Gao S, Li M, Tao X, et al. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy* 2018; 12: 417–428
3. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. A Review and Perspective of the Evidence. *American Journal of Nephrology* 2013; 37 (6): 602-612.
4. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349 (24): 2326–2333.
5. Takahashi N, Hayano T, Suzuki M. Peptidylprolylcis-trans isomerase is the cyclosporin A-binding protein cyclophilin. *Nature* 1989; 337 (6206): 473–475.
6. Harding MW, Galat A, Uehling DE, Schreiber SL. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. *Nature* 1989; 341 (6244): 758–760.
7. Macian F. NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function. *Nature Reviews Immunology* 2005; 5(6): 472–484.
8. Kung L, Batiuk TD, Palomo-Pinon S, Noujaim J, Helms LM, Halloran PF. Tissue distribution of calcineurin and its sensitivity to inhibition by cyclosporine. *American Journal of Transplantation* 2001; 1 (4): 325–333.
9. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60 (3): 225–232.
10. Bobadilla NA, Gamba G. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. *American journal of physiology. Renal physiology* 2007; 293 (1): F2–F9.

11. Hocherl K, Kees F, Kramer BK, Kurtz A. Cyclosporine A attenuates the natriuretic action of loop diuretics by inhibition of renal COX-2 expression. *Kidney International* 2004; 65 (6): 2071–2080.
12. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickeleit V, Ryffel B. The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. *Clinical Nephrology* 1998; 49 (6): 356–363.
13. Kershner RP, Fitzsimmons WE: Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62 (7): 920–926.
14. Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K, Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *American Journal of Transplantation* 2005; 5 (6): 1383–1391.
15. Mihatsch MJ, Thiel G, Basler V, Ryffel B, Landmann J, von Overbeck J, et al. Morphological patterns in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 1985; 17 (4): 101–116.
16. Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrows RJ, Vitalone M, Fung CL, Allen RD, et al. Mycophenolate mofetil is associated with altered expression of chronic renal transplant histology. *American Journal of Transplantation* 2007; 7 (2): 366–376.
17. Naesens M, Lerut E, Damme BV, Vanrenterghem Y, Kuypers DR: Tacrolimus exposure and evolution of renal allograft histology in the first year after transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007; 7 (9): 2114–2123.
18. Snanoudj R, Royal V, Elie C, Rabant M, Girardin C, Morelon E, et al. Specificity of histological markers of long-term CNI nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low-dose cyclosporine therapy. *American Journal of Transplantation* 2011; 11 (12): 2635–2646.
19. Mengel M, Mihatsch M, Halloran PF. Histological characteristics of calcineurin inhibitor toxicity – there is no such thing as specificity. *American Journal of Transplantation* 2011; 11 (12): 2549–2550

20. Randhawa P, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S, et al. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (3): 1176–1180.
21. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New England Journal Medicine* 2007; 357 (25): 2562–2575.
22. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *American Journal of Transplantation* 2006; 6 (3): 514–522.
23. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyo J, Legendre C, Russ G, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation* 2011; 11 (8): 1633–1644.
24. Srinivas TR, Schold JD, Guerra G, Eagan A, Bucci CM, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007; 7 (3): 586–594.
25. Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PJ, Chapman JR. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras. *Transplantation* 2016; 100 (8): 1723–1731.
26. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *International Society for Heart and Lung Transplantation* 2015; 34 (10): 1244–1254.
27. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 4 (2): 481–508.
28. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting

- transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. The New England Journal of Medicine 1999; 341 (23): 1725-1730.
29. Calvillo AJ, Pérez VM, Gentil GMA, Castro DP, Mazuecos BA, Rodríguez BA, et. al. ¿Predice el Kidney Donor Profile Index (KDPI) la supervivencia del injerto y del paciente en una población española? Revista de la sociedad española de nefrología 2018; 38 (6): 587-595.
 30. Lenihan CR, Lockridge JB, Tan JC. A New Clinical Prediction Tool for 5-Year Kidney Transplant Outcome. American journal of kidney diseases 2014; 63 (4): 549-551.
 31. Shabir S, Halimi JM, Cherukuri A, Ball S, Ferro C, Lipkin G, et al. Predicting 5-year risk of kidney transplant failure: a prediction instrument using data available at 1 year posttransplantation. American journal of kidney diseases 2014; 63 (4): 643-651.
 32. Salvador CL, Hartmann A, Åsberg A, Bergan S, Rowe AD, Mørkrid L. Estimating Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients: Comparing a Novel Equation With Commonly Used Equations in this Population. Kidney Transplantation 2017; 3 (12): e332.

ANEXOS

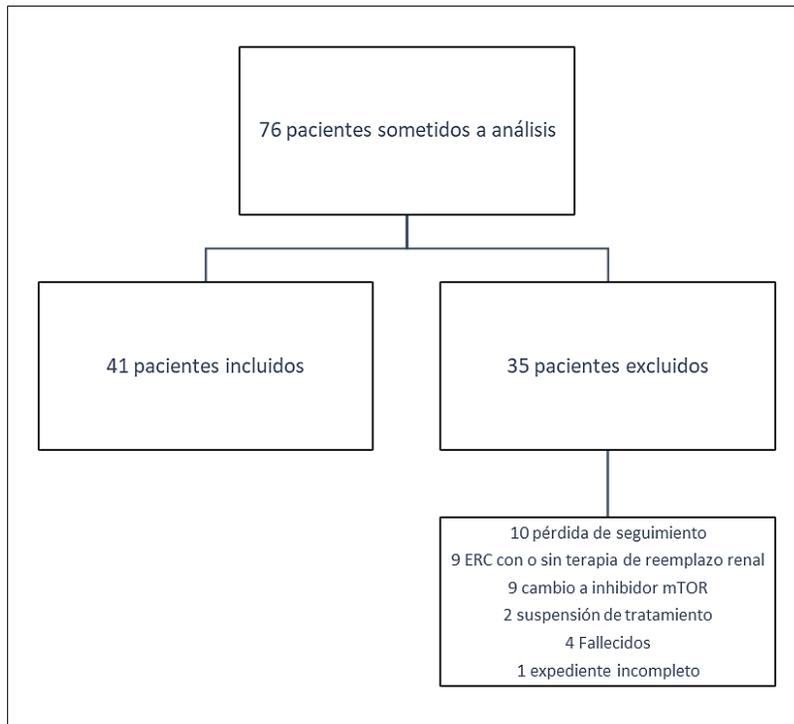


Figura 1. Inclusión en el análisis a 5 años posterior al trasplante

Tabla 1. Características clínicas y demográficas basales	
Variable	N=41
Edad al momento del trasplante	
Media	28.5±8.8
Sexo (%)	
Masculino	19 (46.3)
Femenino	22 (53.7)
Tipo de trasplante renal (%)	
Donador vivo relacionado	31 (75.6)
Donador vivo no relacionado	6 (14.6)
Donador cadavérico	4 (9.8)
Terapia inmunosupresora de inducción (%)	
Basiliximab	28 (68.3)
Timoglobulina	13 (31.7)
Creatinina sérica -mg/dl	1.17±0.8
Tasa de Filtrado Glomerular -ml/min/1.73 m ² †	82.9±31.8
Tipo de anticalcineurínico (%)	
Ciclosporina	9 (22.0)
Tacrolimus	32 (78.0)

† La tasa de filtrado glomerular fue determinada por formula MDRD

Tabla 2. Características al momento y posterior al trasplante							
Características	Al trasplante (N=41)	1 año (N=41)	2 años (N=41)	3 años (N=41)	4 años (N=41)	5 años (N=41)	p
Creatinina sérica -mg/dl							
Mediana	1.01	1.13	1.16	1.25	1.30	1.40	p=0.000
Rango intercuartil	0.08-1.33	0.93-1.39	1.00-1.51	0.98-1.51	1.10-1.70	1.05-1.70	
Tasa de Filtrado Glomerular -ml/min/1.73 m²							
Medida							
Mediana	63	67	66	70	59	58	p=0.008
Rango intercuartil	49-67	58-79	51.5-81	59-92	46.2-69.5	51-68	
CKD EPI							
Mediana	81.7	74.3	68.1	63.8	65.5	62.3	p=0.000
Rango intercuartil	63.8-109.2	60.4-88.1	59.7-82.7	56.1-80.7	50.8-76.6	46.9-72.9	
MDRD							
Mediana	76.5	68.4	64.6	61.1	60.4	58.8	p=0.000
Rango intercuartil	60.2-101.4	58.5-81.6	56.1-76.6	53.0-74.6	48.5-71.6	44.9-67.1	
Proteinuria -g/24 hrs							
Mediana	0	0	0	0.09	0.24	0.25	p=0.000
Rango intercuartil	0	0	0	0.02-0.26	0.11-0.54	0.11-0.36	
Anticalcineurínico -ng/ml							
Ciclosporina							
Mediana	380	205	132.8	149.3	155.7	114.5	p=0.005
Rango intercuartil	299.8-500	167.8-234.8	99.3-193.7	69.8-170.7	118.2-191.6	76.2-150.9	
Tacrolimus							
Mediana	8.95	8.25	7.7	7.8	6.5	5.7	p=0.000
Rango intercuartil	6.1-14.1	6.4-11.7	5.7-11.4	6.1-9.1	5.1-7.7	4.3-7.4	

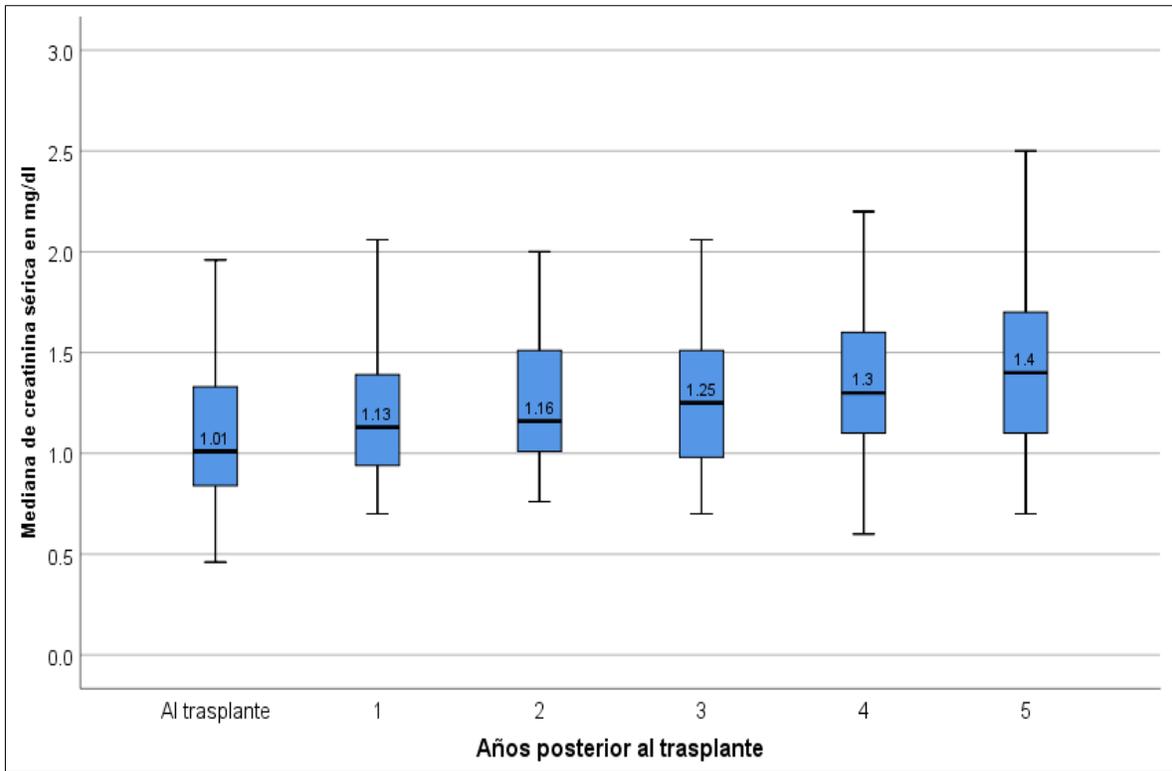


Figura 2.

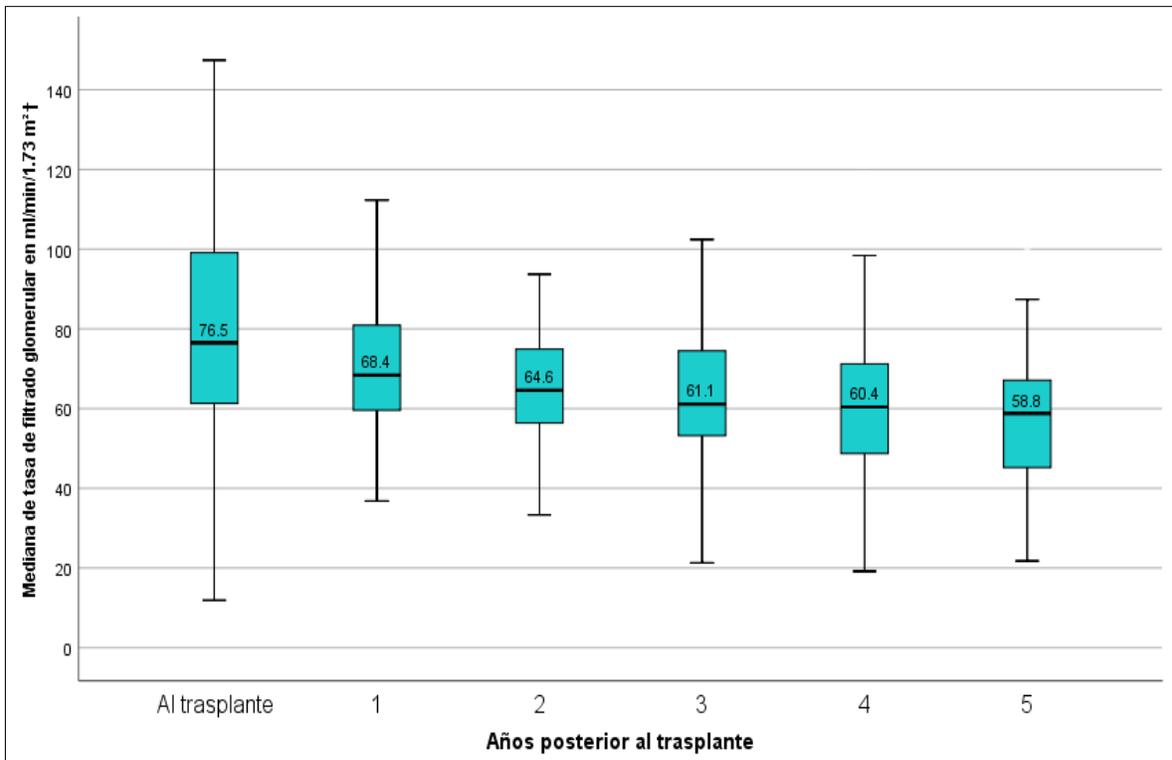


Figura 3.

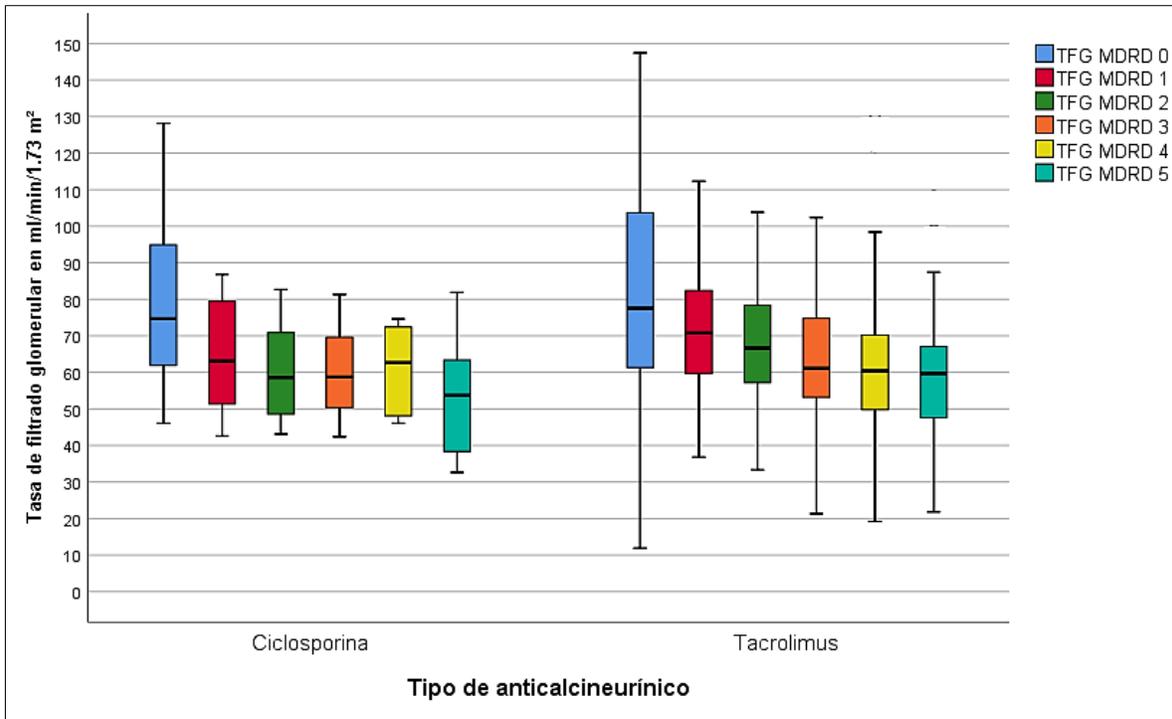


Figura 4.

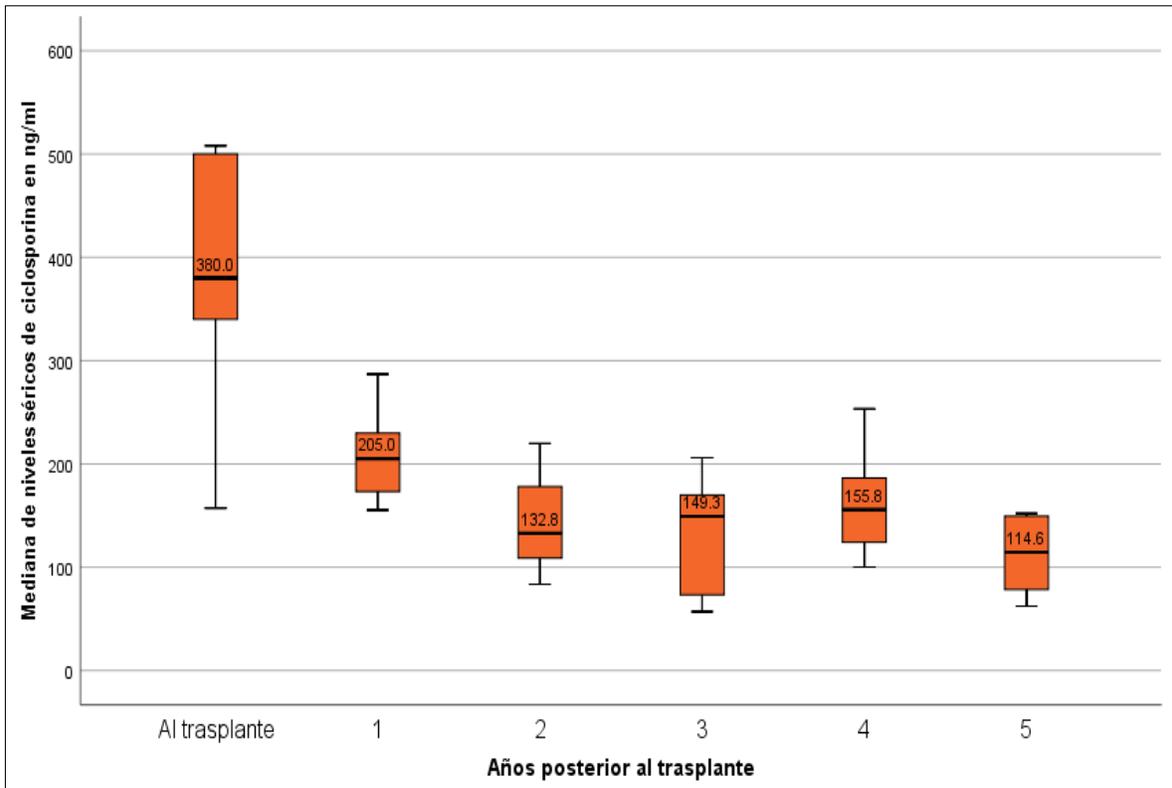


Figura 5.

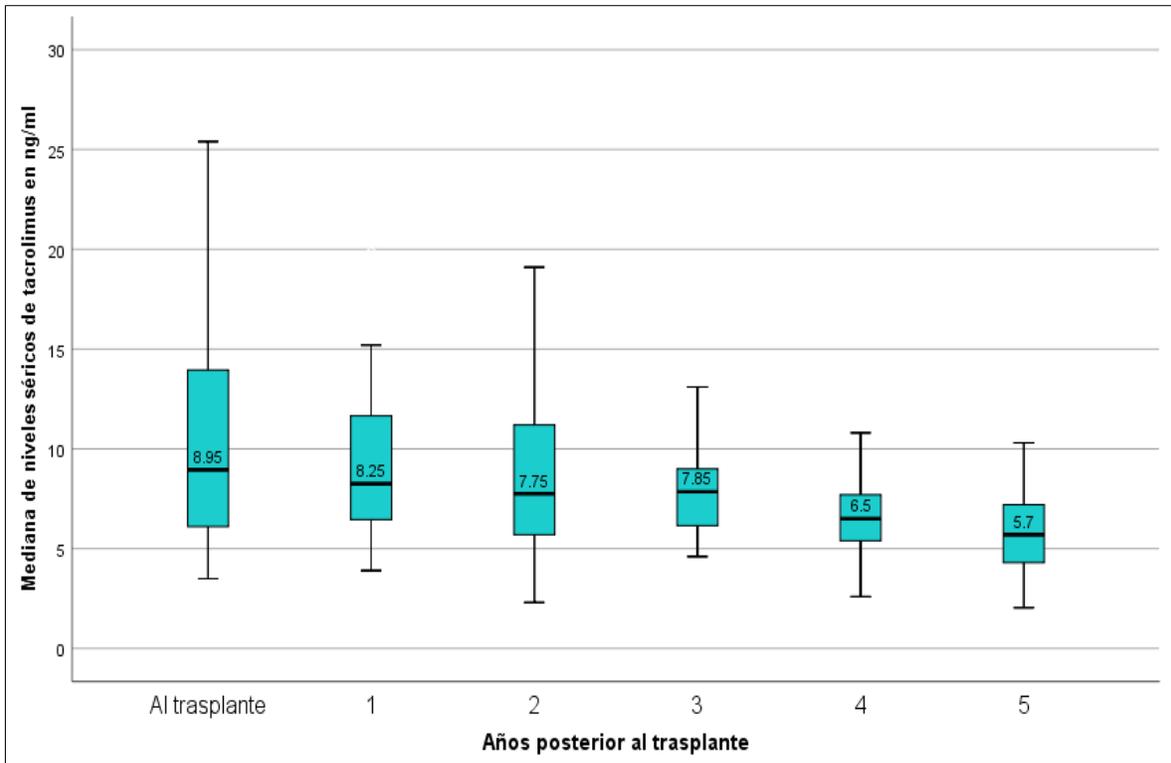


Figura 6.

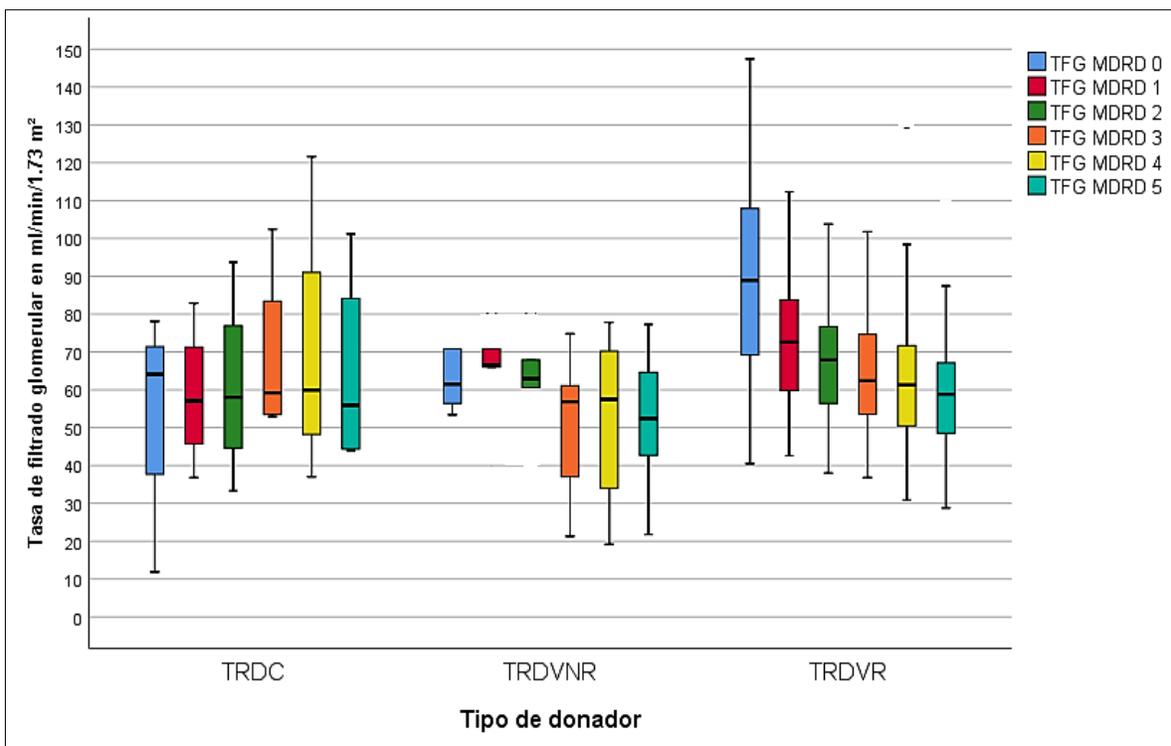


Figura 7.

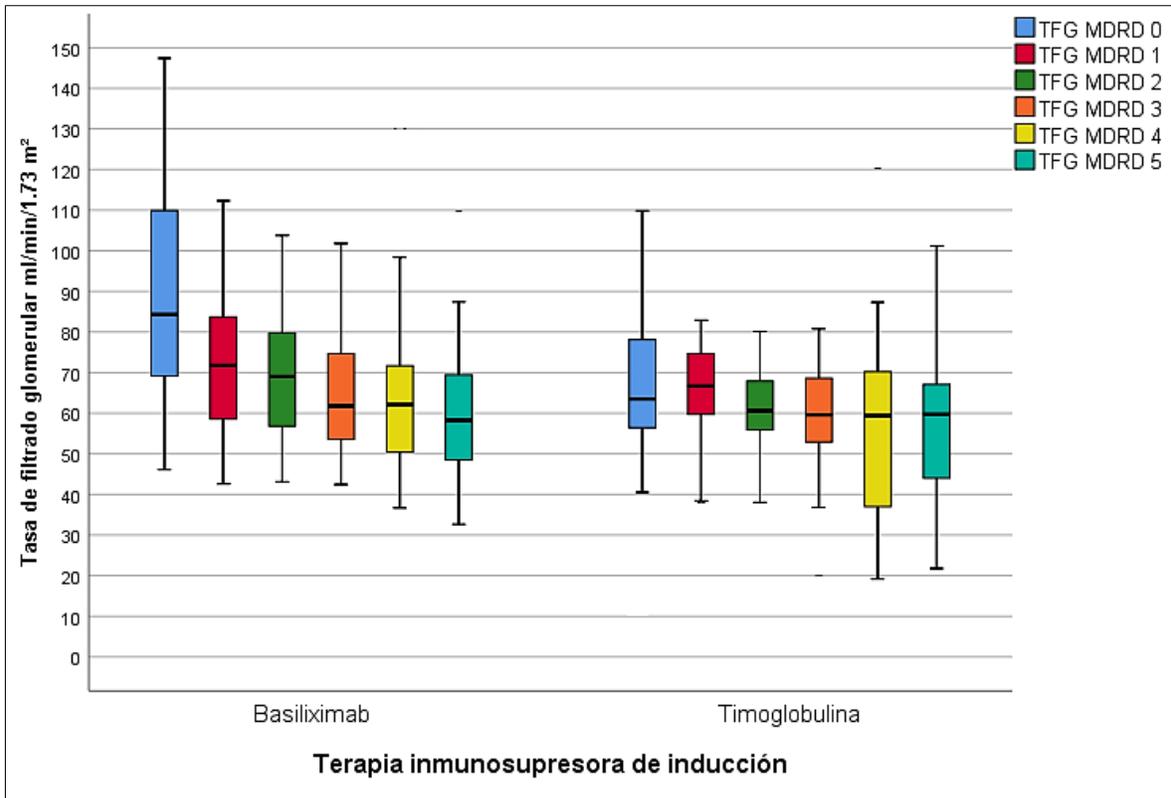


Figura 8.

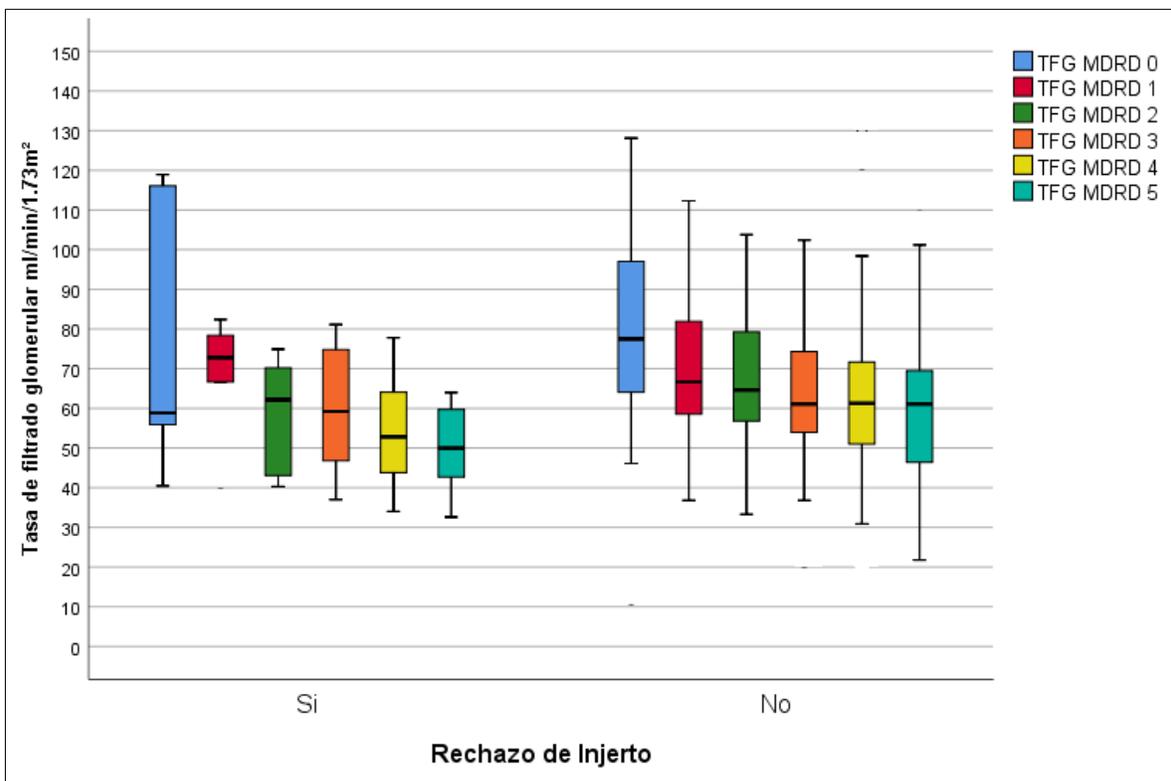


Figura 9.

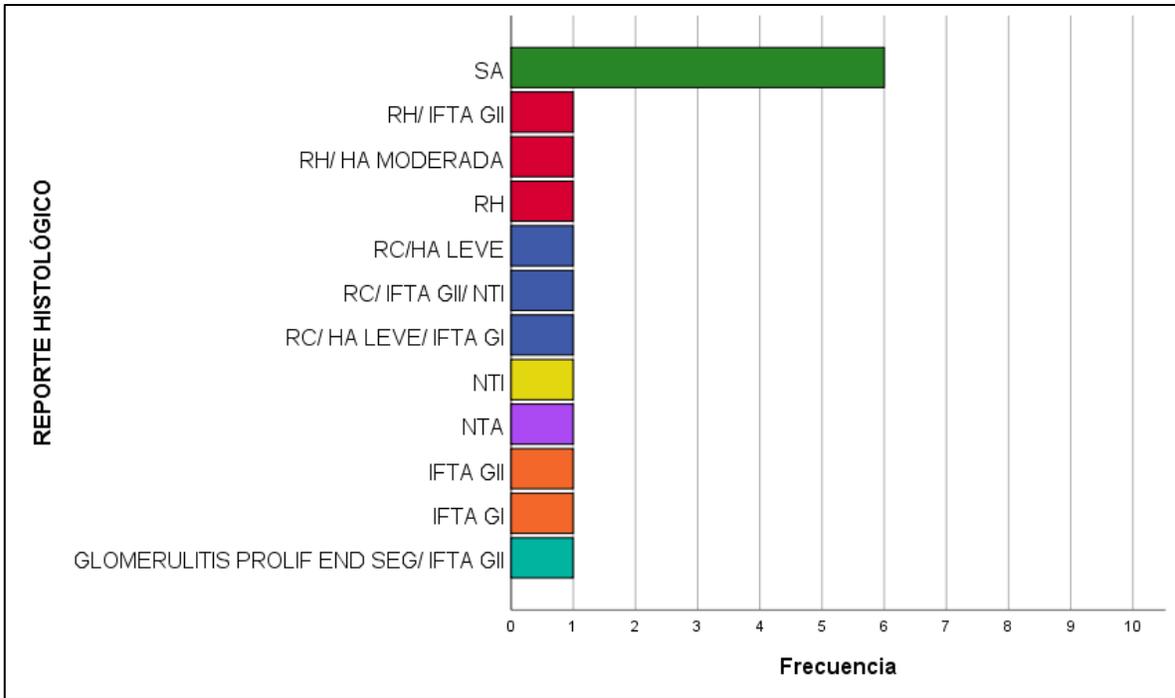


Figura 10.

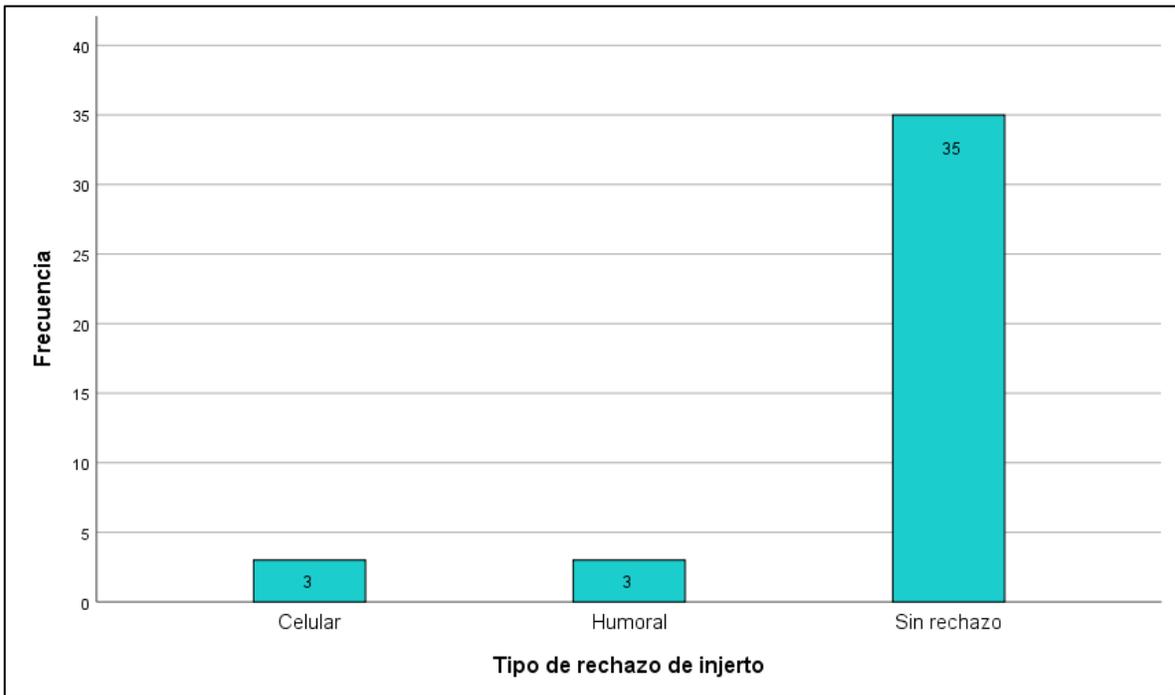


Figura 11.

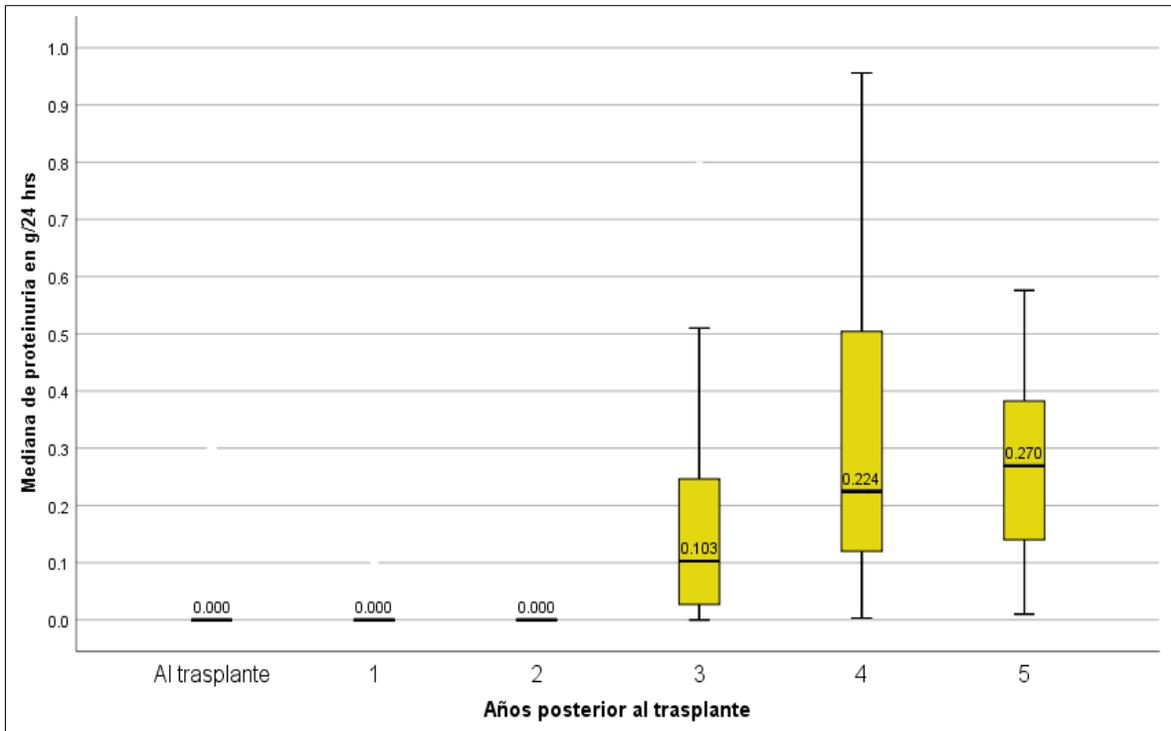


Figura 12.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:
NSS:
EDAD:
SEXO: A) MASCULINO B) FEMENINO
FECHA DE TRASPLANTE RENAL:
TIPO DE TRASPLANTE RENAL: A) DONADOR VIVO RELACIONADO B) DONADOR VIVO NO RELACIONADO C) DONADOR CADAVERICO
TERAPIA INMUNOSUPRESORA DE INDUCCION: A) BASILIXIMAB B) TIMOGLOBULINA
CREATININA SÉRICA: A) AL EGRESO: B) 1 AÑO: C) 2 AÑO: D) 3 AÑO: E) 4 AÑO: F) 5 AÑO:
TASA DE FILTRADO GLOMERULAR BASAL EN ML/MIN: A) AL EGRESO: B) 1 AÑO: C) 2 AÑO: D) 3 AÑO: E) 4 AÑO: F) 5 AÑO:
TIPO DE ANTICALCINEURINICO: A) CICLOSPORINA B) TACROLIMUS
DOSIS DE ANTICALCINEURINICO: A) AL EGRESO: B) 1 AÑO: C) 2 AÑO: D) 3 AÑO: E) 4 AÑO: F) 5 AÑO:
ANTECEDENTE DE RECHAZO DE INJERTO A) SI TIPO: 1. HUMORAL 2. CELULAR 3. MIXTO B) NO