

11257

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

**NEFROTOXICIDAD POR CICLOSPORINA EN NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL EN
TRATAMIENTO SIMULTÁNEO CON SIROLIMUS**

TESIS DE POSTGRADO

**Para obtener el título en la subespecialidad de
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DRA JIMENA ADRIANA CÁCERES MOSQUERA

Director de Tesis

DR. BENJAMIN ROMERO NAVARRO

México

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jimena A. Córeres

Mosquera

FECHA: Mayo 17/04

FIRMA: J. Córeres



DIRECTOR DE TESIS

SUBDIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA

2004

A large, handwritten signature in black ink, which appears to be "Benjamin Romero Navarro".

DR. BENJAMIN ROMERO NAVARRO
Jefe Departamento de Nefrología

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo, por su cariño, la confianza en mi trabajo y apoyo incondicional en momentos buenos y malos. Por su fortaleza y constancia siempre...

A mi nueva familia por valorarme y creer en mí.

A mi familia, por su energía y cercanía a Dios, por ser la estrella en el firmamento.

A la Fundación Cardioinfantil y especialmente al Doctor Céspedes por su apoyo y confianza.

A mis compañeros por su respeto, perseverancia, ayuda y por escuchar.

A nuestros profesores por sus conocimientos, amor y entrega a su trabajo, por formar criterios y caracteres.

A nuestros pacientes por sus miradas, su ternura y ser libros abiertos.

A nuestra secretaria, enfermeras, trabajadoras sociales, químicos y psicóloga por trabajar con un mismo fin, por estar ahí cuando los necesité...GRACIAS

INDICE

Antecedentes y justificación.....	5
Marco Teórico.....	6
Objetivo.....	17
Material y Métodos.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	24
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	28
Fotos de biopsias renales con toxicidad por CsA.....	30

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION

Hace aproximadamente 23 años se introdujo con éxito la Ciclosporina A (CsA) como medicamento útil en la inmunosupresión para prevenir el rechazo de órganos y tejidos trasplantados. Con la introducción de la CsA aumentó de 60 a 90% la sobrevida del aloinjerto renal a los 12 meses post-trasplante. Sin embargo, la CsA es un medicamento nefrotóxico y contribuye a la pérdida tardía del aloinjerto. La CsA produce nefrotoxicidad aguda y crónica. La nefrotoxicidad aguda es reversible con la suspensión del medicamento y se asocia a alteraciones de la hemodinámica renal y a la filtración glomerular y se detecta a corto tiempo después de iniciar el tratamiento. En cambio, la nefrotoxicidad crónica no es reversible y puede ser progresiva por desarrollo de fibrosis parenquimatosa y conducir a pérdida del aloinjerto. Ahora, el Sirolimus es un medicamento inmunosupresor que tiene escasa o nula nefrotoxicidad y se administra en forma simultánea con CsA para lograr sinergismo de la inmunosupresión.

MARCO TEORICO

El trasplante de riñón esta universalmente aceptado como tratamiento de elección en niños con enfermedad renal en fase terminal. Los trasplantes con éxito en niños y adolescentes además de mejorar los síntomas urémicos, mejoran el retraso en el crecimiento esquelético, la maduración sexual, el rendimiento cognitivo y la función psicosocial. (1)

El trasplante de órganos sólidos ha sido considerado desde la antigüedad y solo se empezó a realizar en el siglo veinte. El desarrollo de las técnicas de las suturas vasculares por Alexis Carriell, estableció los métodos para que los órganos sólidos pudieran ser trasplantados.

En los principios de 1900 se empezaron los xenotrasplantes de animales a pacientes urémicos y estos fallaron probablemente por los rechazos que se presentaban a los injertos, interponiendo una barrera para los trasplantes entre las especies. Posteriormente se realizaron experimentos clínicos hasta antes de 1950.

En 1953, Michon reportó un trasplante renal de madre a su hijo en el cual el injerto funcionó por 22 días ya que falló agudamente y el receptor falleció. (2)

El primer trasplante entre gemelos idénticos fue realizado por Joseph Murriay en 1954 en Boston recibiendo el premio Nóbel de medicina en 1990. Así se clarificó la posibilidad técnica de realizar los trasplantes y lo más importante era la prevención del rechazo del injerto por parte del huésped. La fisiología del injerto renal fue demostrada por parte de él a partir de este tipo de trasplantes ya que si el trasplante era bien realizado no había rechazo por tener el mismo tipo de tejidos. Algunos receptores tuvieron una evolución favorable con funcionamiento del injerto por más de 30 años. (2,3).

Las bases científicas del rechazo agudo del injerto fueron establecidas por Gibson y Medawar en 1940 cuando investigaron en injertos de piel en conejos, ya que eran destruidos por un mecanismo inflamatorio secundario a infiltración por linfocitos y un segundo injerto del mismo donador al mismo receptor era destruido más rápidamente que el primero, indicando que el fenómeno era de naturaleza inmune. Posteriormente realizaron trasplantes de piel entre gemelos encontrando que eran bien aceptados.

Billingham y Medawar investigaron la hipótesis del sistema inmune en embriones que podían ser manipulados por exposición a antígenos externos. Ellos producían una tolerancia inmunológica inyectando células de ratones donadores dentro de embriones receptores y ratones recién nacidos. Esto resultó en una tolerancia inmunológica de los injertos de piel de los donadores en los receptores. Observaron que algunos de los animales se enfermaban y morían secundario a la acción de los linfocitos del donador en el receptor, indicando enfermedad de injerto contra huésped.

Posteriormente en el Hospital Meter Bent Bringham con los Drs. Francis Moore y George Thorn, estudiaron las enfermedades renales y la posibilidad de tratar la enfermedad renal terminal con trasplante renal. En ese tiempo David Hume y sus colaboradores trasplantaron riñones de donadores no relacionados en receptores con enfermedad crónica terminal. Ellos concluyeron que la uremia crónica deprimía la actividad inmune del receptor y que los injertos de riñón presentaban mayor sobrevida que los injertos de piel. (3)

Se iniciaron varios estudios para proteger el trasplante del rechazo inmunológico. Con la idea de desarrollar medicamentos linfocitotóxicos o la realización de procedimientos que eliminaran estas células inmunocompetentes se iniciaron dichos estudios. Se estudió la irradiación total de linfocitos, la canulación del conducto torácico, globulina antilinfocítica, L-asparaginasa y obviamente los esteroides. (4)

En 1959 se mejora las posibilidades de tolerancia del injerto con el uso de la total irradiación corporal en los trasplantes de médula ósea pero solo reportó dos buenos resultados en los trasplantes renales, uno en Boston y otro en París los cuales recibieron riñones de gemelos idénticos. La irradiación de los nódulos linfáticos como inmunosupresión fue letal por la misma radiación y por las infecciones. (2, 3,5).

En ese tiempo encuentran varios factores que comprometían el rechazo del injerto, encontrando que los grupos sanguíneos eran muy importantes, además de que si no se seguían las guías generales para las transfusiones sanguíneas, la destrucción del injerto por el rechazo podía esperarse.

Sin embargo un nuevo sistema de antígenos fue encontrado por los trabajos de Dausset en París, Opelz et al. en América y Van Rood et al. en Holanda. Este fue el sistema mayor de histocompatibilidad definido por métodos serológicos que existe en nuestra especie y que esta situado en el brazo corto del cromosoma seis.

Con esto se encontró que el trasplante entre hermanos, en el 25% que tenían los mismos antígenos de histocompatibilidad tenían muy buen pronóstico para la supervivencia del injerto.

Anticuerpos preformados por transfusiones previas, múltiples embarazos o rechazos previos de injertos resultaban en inmediato rechazo hiperagudo. (3)

Encontrándose que la irradiación del total de los nódulos linfoides era un régimen inmunosupresor no satisfactorio, se inicia la investigación de medicamentos que mejoraran la actividad inmune.

Los hematólogos Schwartz y Damashek encontraron que la 6-mercaptopurina en conejos prevenía la producción de anticuerpos a proteínas extrañas y que el efecto persistía a pesar de suspender la 6-mercaptopurina. Esta producía prolongación de la función del injerto en algunos animales pero incrementaba la susceptibilidad a las infecciones.

En 1960 los Drs. Hitchings y Elion en New York sintetizaron la 6-mercaptopurina y análogos de las purinas y pirimidinas e investigaron en trasplantes renales en perros.

Uno de los análogos más parecido a la 6-mercaptopurina, la Azatioprina, se encontró que era mucho mejor que ésta en la prevención de los rechazos en experimentos en perros y fue utilizado en humanos en el Hospital de Meter Bent Brigham. La Azatioprina sola no fue muy efectiva pero cuando se asoció a los corticoesteroides los resultados obtenidos fueron mucho mejores. Los Drs. Willard y Goodwin y colaboradores en los Ángeles encontraron que la prednisona revertía el rechazo agudo en los riñones trasplantados.

El desarrollo de los protocolos de inmunosupresión usando 6-mercaptopurina, derivado de la azatioprina y prednisona en los inicios de 1960 disparó la posibilidad de trasplantes de donador vivo relacionado y de donador cadavérico como alternativa para los pacientes en diálisis. Hasta 1964 se determinó genéticamente la tipificación de los tejidos del donador y del receptor ya que eran utilizados receptores selectos para trasplante de riñón.

El siguiente gran avance en inmunosupresión ocurrió con el desarrollo de los anticuerpos monoclonales de linfocitos humanos.

Woodruff y Anderson en Edinburg y Waksman en América prepararon suero antilinfocítico por inyección de linfocitos de unas especies dentro de otras especies y usando anticuerpos en el

suelo de animales inyectados y los utilizaron para estudiar agentes inmunosupresores. Sin embargo hubo gran decepción de estos inmunosupresores por los efectos secundarios y la variación de su eficacia. Ahora esos defectos se han superado y algunos antilinfocitos policlonales y preparaciones antitímocitos son usados en la práctica clínica. (2,3)

Los esteroides que se empezaron a utilizar no solamente intervienen en la respuesta inmune sino que poseen una marcada respuesta inflamatoria. Inhiben la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular y suprime las funciones de los monócitos y su respuesta a las linfocinas (4, 7,8).

Los esteroides producen una rápida reducción de los linfocitos periféricos particularmente luego de la administración de grandes dosis. Estos inhiben la proliferación de las células T, la inmunidad dependiente de las mismas y los genes que expresan las citoquinas, IL-1, 2,6, interferón gama y factor de necrosis tumoral.

Algunos genes codifican citoquinas que tienen respuesta a los glucocorticoides, formando un complejo por la asociación de los corticoides con la proteína receptora intracelular. La fijación del complejo a los glucocorticoides bloquea la transcripción del gene de la interleucina 2.

También producen efecto antiinflamatorio ya que previene el movimiento de las células inflamatorias de la circulación al tejido tisular. (6,8)

El uso de la Ciclosporina en 1984 mejora dramáticamente la sobrevida de los injertos. Fue descubierta por Jean Borel en los laboratorios de Sandoz de un derivado fúngico al cual llamaron Ciclosporina, el cual tenía potentes propiedades inmunosupresoras in vitro y prolongaba la sobrevida de los injertos de piel en ratones. Posteriormente continuaron experimentos con este agente en diferentes especies y con varios tipos de trasplantes como corazón y riñón encontrando que la CsA era más efectivo que algunos otros agentes inmunosupresores o en combinación con otros agentes. Con este inmunosupresor se encontraron propiedades nefrotóxicas en humanos.

Cuando se desconocían las propiedades nefrotóxicas de la CsA se realizaron investigaciones con varios protocolos, bajando dosis de la CsA, midiendo los niveles en sangre o administrando triple terapia con azatioprina y esteroides, lo cual mejoró la sobrevida de los injertos.

Otro avance en inmunosupresión son los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los linfocitos, los cuales son efectivos pero tienen varios efectos adversos.

Otros agentes inmunosupresores como el FK506 tiene acción muy similar a la CsA pero presenta menos efectos secundarios, puede ser más efectivo en algunos trasplantes.

Hay otros agentes componentes de las purinas y pirimidinas que se estudiaron como el RS61143 que es una antipurina y el Brequinar una antipirimidina. (2,3)

Nuevos agentes inmunosupresores como el Micofenolato de Mofetil son introducidos los cuales bloquean la activación de las células T pero no inhiben la calcineurina. Este se usó en combinación con la CsA en 1995 en Europa y en 1998 se utilizó en trasplante de corazón. (7)

CICLOSPORINA

La CsA es un agente inmunosupresor utilizado en trasplante de órganos y como terapia en enfermedades autoinmunes. Desde su introducción aumentó la posibilidad de los trasplantes con una marcada disminución de la pérdida del injerto secundario a rechazo, con disminución de la morbilidad, mortalidad, hospitalización y costos. Su uso se ha complicado por su compleja farmacocinética, interacciones farmacodinámicas e importante toxicidad intrínseca.

La CsA es un metabolito fúngico aislado inicialmente por Jean Borel en 1970. (3). Este metabolito es aislado del hongo *Tolypocladium Inflatum* Gams. Inicialmente se investigó por su actividad antibiótica y antifúngica que resultó ser limitada. Químicamente se trata de un péptido cíclico de once aminoácidos con un peso molecular de 1202.64 insoluble en agua pero muy soluble en solventes orgánicos y lípidos. (9)

La CsA previene la proliferación de las células T en respuesta a antígenos foráneos, por inhibición de la inducción de la IL-2 m-RNA. En su ausencia no hay proliferación de las células T, los macrófagos no son activados y las células B no son liberadas. También inhiben la liberación de interferón gama activado por las células T. (3,18)

La CsA inicialmente se encontró que inhibía la inmunidad humoral células-T dependientes, además de la inmunidad mediada por células. Se descubrió una prolongación de la supervivencia del injerto con el tratamiento con CsA en una gran variedad de especies y usando varios órganos obteniendo buenos resultados con nervios, músculos, pulmón e intestino delgado.

Un tipo especial de trasplante de órganos son las células de médula ósea. La reacción de injerto contra huésped puede ser prevenido con la CsA en algunas especies. Esto se demostró en ratas cuando se administró el medicamento por 28 días consecutivos, previniendo la reacción de injerto contra huésped recuperando la función inmune T-dependiente a los 35 días post-trasplante, comparado con 150 días de ratones tratados con placebo.

En diciembre de 1982 se analizan varios estudios de Europa, Australia con CsA comparada con esteroides utilizados en bolos de metilprednisolona como tratamiento para rechazo agudo. En Norte América la CsA era combinada con esteroides. En estos estudios se dieron cuenta de la disminución en el número de episodios de rechazos en los pacientes tratados con CsA. (4).

Un breve recuento de la historia de la CsA la podemos presentar así:

En 1970 B.Thiele aísla 2 nuevas partículas de hongos imperfectos derivadas de metabolitos antifúngicos.

En 1971 Haerri/Ruegger aíslan de una partícula purificada 2 componentes de metabolitos mixtos (24-556) y preparan un escala para iniciar el scrining biológico.

1972 Borel: descubre las propiedades inmunosupresoras del metabolito 24-556 en ratones.

En 1973 Ruegger encuentra la purificación de la CsA (27-400)

En 1974 Borel et al. realiza estudios en animales de la actividad inmunosupresora de la CsA in vivo y en vitro

En 1975 Petcher et al. /Rueger et al. descubre la estructura de la CsA (por estudios con Rx y degradación química)

En 1976 se realizan estudios de toxicidad en ratas y monos demostrando selectividad de la CsA para los linfocitos y además efectos en la hemopoiesis. Se confirma además el efecto inmunosupresor específico de la CsA en trasplantes experimentales y otros modelos.

En 1978 Calne et al. /Powles et al. realizan el primer estudio clínico (trasplante renal y enfermedad de injerto contra huésped)

En 1980 Wenger realiza la total síntesis de la CsA

En 1981 Bueding et al. /Thommen publican las propiedades antiquistosomales y antimaláricas de la actividad de la CsA.

En 1983 Sandimmune es registrada por primera vez en Suecia. (4)

MECANISMO DE ACCION:

Como se comentó anteriormente la CsA ocasiona una supresión selectiva de la inmunidad celular al inhibir la activación y proliferación de linfocitos T.

La CsA es liposoluble y atraviesa con facilidad la bicapa lipídica de la membrana celular por medio de un mecanismo de transporte facilitado por un receptor aun no identificado. Para ejercer su efecto inmunosupresor la CsA requiere unirse a su ligando citoplasmático. Hay 4 tipos de ciclofilinas A, B, C y D y la más estudiada es la ciclofilina A.

Normalmente la activación del receptor del linfocito T en la superficie de la célula incrementa el calcio citosólico y por la vía de unión del Calcio-calmodulina se activa la calcineurina. La calcineurina desfosforiliza gran número de sustratos en la célula, esos sustratos entran a la célula y regulan la transcripción de varios genes, (sustratos con el factor nuclear activador de linfocitos T) que regulan la transcripción de interleuquina-2, factor de necrosis tumoral, factor estimulador de colonias de macrófagos

El complejo CsA-ciclofilina se une a la subunidad catalítica de la calcineurina que es una fosfatasa que depende del calcio y ejerce un efecto inhibitorio sobre esta proteína. La calcineurina forma parte de la vía de transducción de señal del receptor de células T y participa en la desfosforilación del factor nuclear de células T activadas (NFATc) y su translocación al núcleo, en donde regula la transcripción de citoquinas como la IL-2.

La inhibición de la calcineurina por la CsA previene la expresión de IL-2, IL-3, IL-4, interferón gama y factor de necrosis tumoral alfa.

También se ha encontrado que la CsA involucra un aumento en la expresión del RNA mensajero del factor transformador de crecimiento beta, proteína que disminuye el crecimiento y la activación de los linfocitos T. Además aumenta la producción de la matriz extracelular y la expresión de endotelina-1 en las células endoteliales. (9,18)

FARMACOCINETICA:

Existe poca información de la farmacocinética en pacientes pediátricos con trasplante renal y más aún en otras entidades. Los cambios farmacocinéticos en los diferentes grupos etáreos pediátricos se relacionan con cambios en la composición corporal ya que la proporción de agua corporal total con relación al peso es mayor en niños pequeños, la distribución de la grasa es diferente, cambios en el hematocrito y la composición de los diferentes sistemas como es el desarrollo del tracto

digestivo con incremento progresivo de la longitud intestinal y de la superficie de absorción así como de las vías metabólicas para eliminar sustancias.

ABSORCION:

Por vía oral se absorbe en duodeno y en yeyuno. La presencia de bilis es primordial para la absorción de la CsA en la presentación tradicional, no en la micro emulsión. Una pequeña porción se absorbe en el íleo e intestino grueso. La absorción se afecta por el tipo de alimentos consumidos y el contenido de grasa de los mismos. Las concentraciones pico ocurren entre 2 y 4 horas después de la administración oral y puede en algunos pacientes presentarse un segundo pico a las 5-6 horas por la circulación enterohepática, o por un retardo en la absorción del fármaco secundario a la liberación de bilis. Se debe considerar la administración de medicamentos concomitantes ya que por ejemplo la metoclopramida incrementa el vaciamiento gástrico y aumenta la biodisponibilidad del CsA y los que reciben enzimas incrementan su absorción en un 11 a 17%.

DISTRIBUCION:

La CsA se distribuye ampliamente en todos los tejidos del organismo. El volumen de distribución varía de 3.5 a 13 L/kg de peso corporal. El hígado, páncreas y tejido adiposo contienen las más altas concentraciones de CsA. De 50-70% de la CsA encontrada en sangre total está unida a la fracción celular de la cual los eritrocitos son la porción atrapadora más importante y en los linfocitos se une en un 4-9%. El 30-50% restante se encuentra en la fracción plasmática y un 90% está unida a las proteínas plasmáticas (lipoproteínas). Las lipoproteínas de alta densidad HDL se unen en un 43-57% de la CsA del plasma, las de baja densidad LDL se unen en un 25% y las de muy baja densidad VLDL se unen solo en un 2%. La proporción de CsA unida a la fracción celular aumenta a medida que la temperatura disminuye y el hematocrito aumenta. (9,18)

METABOLISMO:

Comienza en el tubo digestivo, que al mezclarse con un fluido acuoso forma micelas de menos de 100nm y se absorbe en el intestino delgado sin requerir la presencia de bilis. El medicamento tiene una vida media de 8 horas y es metabolizada en el hígado por el sistema enzimático P450. Es excretado en la bilis. (3,9)

MECANISMO DE LA NEFROTOXICIDAD EN LA CsA

El efecto inmunosupresor y de nefrotoxicidad de la CsA parece ser dependiente de la habilidad de la CsA para inhibir la calcineurina la cual es dependiente del calcio, es una fosfatasa con importantes efectos reguladores en varios genes.

La CsA causa dos formas de nefrotoxicidad:

- nefrotoxicidad funcional o aguda

- nefrotoxicidad estructural o crónica

La nefrotoxicidad funcional esta relacionada con la dosis y quizás es reversible con la disminución o suspensión del medicamento. Esta nefrotoxicidad esta relacionada con alteraciones en la hemodinamia renal y la tasa de filtración glomerular y es mediada por un imbalance entre vasoconstricción y vasodilatación. La vasculatura renal es primariamente afectada.

En la nefrotoxicidad estructural o crónica quizás no es reversible, es progresiva y compromete las arteriolas renales y los túbulos. Esta es caracterizada por arteriopatía, atrofia tubular, fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis. (10, 19,21)

NEFROTOXIDAD AGUDA O FUNCIONAL:

La administración de CsA produce una rápida e intensa vasoconstricción de las arteriolas aferentes y las arterias pequeñas de los riñones. Los mecanismos de esta vasoconstricción aun no están claros pero al parecer hay un incremento en el tono simpático, activación del sistema renina-angiotensina, hay disminución en la producción de moléculas vasodilatadoras con incremento de la producción de moléculas vasoconstrictoras. Se ha encontrado además en estudios en bovinos que la CsA produce un daño directo sobre las células endoteliales de la vasculatura y esto lleva a una liberación de componentes vasoactivos. Esta vasoconstricción y daño endotelial lleva a necrosis de las células del músculo liso y a hialinización de las paredes de los vasos lo que produce obliteración y arteriopatía.

Esa vasoconstricción de la vasculatura renal causa disminución en el flujo renal y daño de la filtración glomerular, lo que lleva a un aumento en los valores de la creatinina. La obliteración vascular quizás cause un incremento en la resistencia vascular e isquemia crónica de los túbulos renales contribuyendo a las lesiones tubulointersticiales características de la nefrotoxicidad crónica.

Muchos tipos de células renales y la vasculatura renal produce y liga endotelina-1. Músculo liso vascular y células endoteliales, células mesangiales glomerulares y células tubulares sintetizan endotelina. El efecto de la endotelina incluye vasoconstricción de la vasculatura renal, de las células mesangiales e inducción de proliferación celular en el glomérulo. La endotelina-1 promueve fibrosis intersticial y síntesis de matriz extracelular.

Se ha demostrado que la CsA estimula la producción de endotelina por mecanismos calcio dependientes en la vasculatura renal y las células endoteliales. Así mismo la CsA al dañar la células endoteliales produce liberación de endotelina. La CsA causa vasoconstricción de las arterias arcuatas e interlobales y de las arteriolas aferentes y eferentes disminuyendo el flujo plasmático renal, la tasa de filtración glomerular y el flujo urinario e incrementa la resistencia vascular.

Se ha demostrado que la CsA produce aumento del tono simpático promoviendo la vasoconstricción de la microvasculatura renal con lo que induce liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas aumentando el tono simpático.

Alteraciones en la cascada prostaglandina-tromboxano juega un papel importante en la nefrotoxicidad por CsA produciendo vasoconstricción renal e isquemia del tejido renal.

Algunas prostaglandinas juegan un rol protector contra la nefrotoxicidad por CsA esto por un balance entre prostaciclina vasodilatadoras y tromboxanos.

La CsA además disminuye la liberación de óxido nítrico con lo que aumenta el daño renal.

En algunos estudios se ha encontrado que la CsA aumenta la actividad de la renina, aumentando la producción de angiotensina II que es un potente vasoconstrictor con lo que disminuye la función renal y condiciona al desarrollo de hipertensión. (10, 24, 25)

NEFROTOXICIDAD CRÓNICA O ESTRUCTURAL

Una combinación de los cambios hemodinámicos agudos y efectos tóxicos directos en el epitelio tubular llevan a los cambios estructurales característicos. Esas lesiones incluyen atrofia tubular, fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis. La CsA produce isquemia renal y apoptosis. El daño de las células proximales tiene un papel prominente en la enfermedad tubulointersticial por la liberación de varias sustancias que producen vasoconstricción e inflamación en el intersticio y proliferación fibroblástica con aumento en la síntesis de matriz extracelular. El daño de las células del epitelio proximal produce liberación de endotelina-1 y otras sustancias y estimulan la respuesta focal inflamatoria con infiltración de macrófagos y expresión de osteopontina (macrófago quimiotáctico que facilita la adhesión de proteínas facilitando la localización de macrófagos en el sitio de la injuria). Ambos, macrófagos y células tubulares liberan TGF-B1 que promueve la fibrosis y disminuye la degradación de la matriz extracelular por las proteínas con lo que se incrementa el depósito de matriz extracelular con fibrosis cortical y tubulointersticial.

La CsA activa los genes para la apoptosis incrementándola en las células tubulares y las células tubulointersticiales llevando a atrofia tubular y fibrosis tubulointersticial.

Se ha encontrado además que la CsA inhibe la P-Glicoproteína contribuyendo a las lesiones estructurales. (7, 10, 11, 22, 23)

FACTORES DE RIESGO PARA NEFROTOXICIDAD:

Hay varios factores que juegan un rol importante en la nefrotoxicidad tanto dependientes como no dependientes de la CsA.

Básicamente estos factores influyen en la nefrotoxicidad crónica como son:

El número de episodios de nefrotoxicidad aguda, el deterioro agudo de la función renal secundaria a ésta, los niveles de CsA, número de episodios inexplicables de deterioro de la función renal, número de medicamentos nefrotóxicos, número de rechazos agudos, el tipo y la cantidad de tratamientos para rechazo agudo y la función renal primaria.

Hay que tener en cuenta que el riesgo del daño renal se incrementa en relación al tiempo de exposición a la CsA. (7, 20, 22)

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS INDUCIDOS POR LA NEFROTOXICIDAD POR CsA

La nefrotoxicidad por CsA produce cambios que comprometen las arteriolas glomerulares, el glomérulo, los túbulos y el intersticio y en casos severos compromete las arterias interlobulares. Toxicidad tubular ocurre después de la iniciación de la CsA con lesiones vasculares e intersticiales que rara vez se presentan antes de los 2 meses, fibrosis intersticial ocurre antes de los 6 meses.

Tubulopatía:

Los túbulos proximales son los predominantemente afectados por la CsA. Cambios tubulares incluyen, vacuolización isométrica, necrosis, inclusiones en las células tubulares epiteliales (mitocondrias gigantes) y microcalcificaciones. La vacuolización es encontrada en el citoplasma de las células tubulares por daño isquémico renal. La microcalcificación es secundaria a la calcificación de la proteína de Tamm-Horsfall, posiblemente por necrosis de las células tubulares.

Arteriopatía.

Posterior a la vacuolización de las células del músculo liso por necrosis, fibrina y trombos plaquetarios se depositan en la membrana basal, además se depositan proteínas en la pared vascular con lo que disminuyen el lumen vascular. Estas proteínas se disponen en forma de nódulos circularmente.

Otra lesión que puede presentarse es la microangiopatía trombótica cual se presenta como un síndrome hemolítico-urémico, comprometiendo básicamente arteriolas, pero también puede afectar vasculatura glomerular y arterias con 2 capas de músculo liso.

Lesiones glomerulares:

Las lesiones glomerulares son secundarias a la expansión de la arteriopatía dentro del glomérulo. Los cambios encontrados son variables y pueden ser esclerosis glomerular global, lesiones trombóticas y proliferativas del polo vascular del glomérulo, y hialinosis focal y segmentaria. El mesangio puede ser dañado y puede haber adelgazamiento de la membrana basal glomerular.

Lesiones tubulointersticiales:

Atrofia tubular y fibrosis intersticial es la lesión primordial y pueden ser observados en la corteza renal. Atrofia tubular y fibrosis son localizadas adyacentes a los túbulos hipertrofiados produciendo áreas de normal apariencia con áreas de atrofia y de fibrosis. La fibrosis intersticial tiende a ser progresiva. (19, 21)

Vale la pena en este aparte recordar que dentro de la clasificación patológica del daño renal hay diferentes características histológicas que diferencian el rechazo crónico, la nefropatía

crónica del aloinjerto y la toxicidad crónica por CsA, las cuales hay que hacer la diferenciación para realizar un diagnóstico adecuado. Esta clasificación es la siguiente:

1. Rechazo crónico:

- **Arteriopatía del trasplante:**
Fibrosis de la íntima, adelgazamiento de las arterias. Células mononucleares en la íntima o la media, rompimiento de la lámina elástica interna o formación de neo-media
- **Glomerulopatía del trasplante:**
Adelgazamiento de la pared del capilar con expansión al espacio subendotelial por la formación de material anormal en la membrana basal o aparición de dobles contornos en más del 10% de los capilares
- **Capilopatía del trasplante**
Capilares peritubulares con más de 7 capas en la membrana basal

2. Nefropatía crónica del aloinjerto:

- Fibrosis de la íntima, hialinosis subendotelial arteriolar, esclerosis glomerular segmentaria o focal, atrofia tubular, fibrosis intersticial

3. Toxicidad crónica por CsA:

- Depósitos hialinos en algunas arterias, depósitos nodulares hialinos en la adventicia de la pared arteriolar, vacuolización isométrica de los túbulos. (12)

SIROLIMUS

Es un agente inmunosupresor, un macrólido derivado del *Streptomyces hygroscopicus*. Se ha incrementado su uso para disminuir la exposición o las dosis de los esteroides y los inhibidores de la calcineurina.

El sirolimus reduce la actividad de los linfocitos T en una etapa tardía del ciclo celular, inhibiendo el patrón de trasducción de la interleuquina-2.

Su acción se deriva por inhibición de citoquinas y de factores de crecimiento. La Rapamicina (sirolimus) actúa por medio de una proteína la FKBP12 inhibiendo la proteína específica para la Rapamicina que es un regulador del crecimiento de las células en respuesta a las citoquinas, factores de crecimiento y nutrientes. La inhibición de la proteína disminuye la proliferación celular dependiente de las citoquinas, inhibiendo la transición de la fase G1 a S del ciclo de división celular. Se ha encontrado que no solo su efecto es sobre los linfocitos si no otras células como hepatocitos, fibroblastos, células endoteliales y células del músculo liso. Además tiene un efecto directo sobre las células del túbulo proximal.

Cuando el sirolimus es usado con la CsA se dice que actúan sinérgicamente. (13, 25, 26)

CICLOSPORINA Y SIROLIMUS

Como se describió anteriormente, actualmente se está utilizando el sirolimus para disminuir las dosis o suspender completamente tanto los esteroides como los inhibidores de la calcineurina. Es el caso en nuestra institución donde actualmente se está trabajando con NAPRTCS (Registro Norteamericano de Trasplante Renal Pediátrico) en un protocolo de investigación de retiro de esteroides.

Cuando el sirolimus es usado con inhibidores de la calcineurina se ha encontrado que frecuentemente se eleva la creatinina. Las concentraciones en sangre y en los tejidos de ambos tanto CsA como Sirolimus son incrementados cuando son usados en combinación posiblemente como resultado de que ambas drogas tienen una ruta similar de metabolismo por el citocromo P450 3A4 y P-glicoproteína (14).

OBJETIVO

- 1) Determinar la nefrotoxicidad de la CsA asociada a sirolimus en niños que reciben estos medicamentos como terapia preventiva de rechazo en el trasplante renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes que recibieron trasplante renal en los últimos 2 años y medio y que ingresaron a protocolo de retiro de esteroides cuyo tratamiento inmunosupresor fue prednisona, Sirolimus y CsA. Dicho protocolo contempla terapia de inducción con Basiliximab y además biopsia iterativa a los 6 meses con el fin de aleatorizar a los pacientes ya que se trata de un estudio doble ciego. Este protocolo de investigación se lleva a cabo con el Registro Norteamericano de Trasplante Renal en Niños (NAPRTCS).

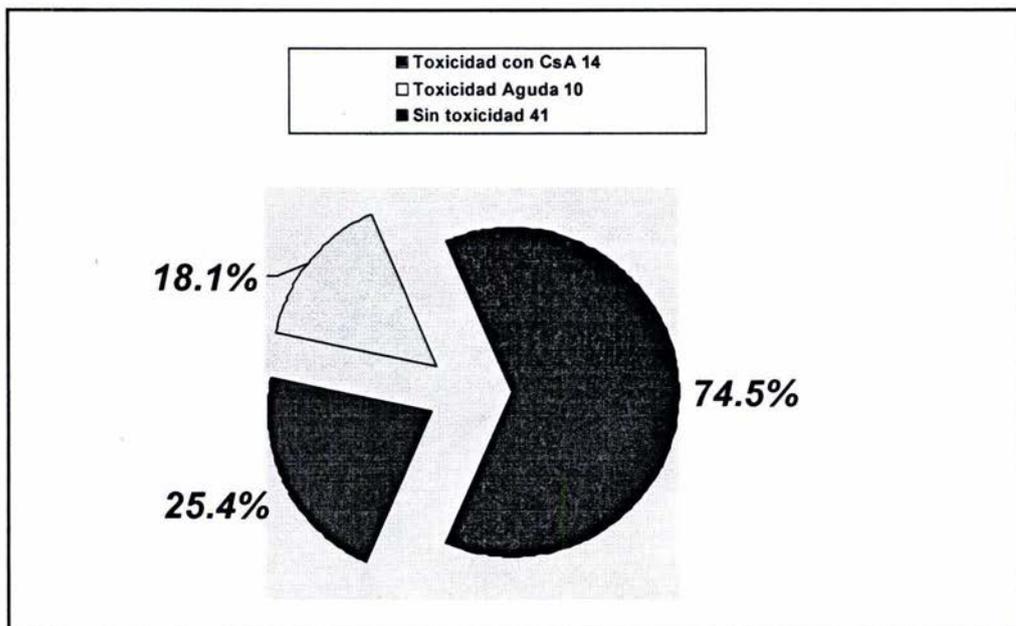
Las variables de estudio son las siguientes: la edad, el sexo, la fuente del TR, el tiempo de evolución al momento de la nefrotoxicidad, las concentraciones sanguíneas de creatinina, y la Delta al momento de la toxicidad, la depuración de creatinina de acuerdo a la fórmula derivada de Schwartz, la dosis de los inmunosupresores al momento de la toxicidad, se revisaron además los reportes de las biopsias renales realizadas a cada paciente y la concentración sanguínea de CsA semanalmente por 2 meses post-TR y luego cada 2 semanas. La concentración de Sirolimus se determinó de igual forma y se determinaron las concentraciones de ambos medicamentos cuando se sospechó o comprobó la nefrotoxicidad. La determinación de las concentraciones de CsA se realizó por técnica de Tdx en el Laboratorio de Farmacología de nuestra Institución y se tuvo en cuenta los rangos establecidos en el protocolo:

De la semana 1 al 3er mes de 175-300 ng/ml, del 3er mes al año de 150-250 ng/ml, de los 2 años a los 4 años de 100-250 ng/ml, y se valoraron en relación al tipo y gravedad de toxicidad que se diagnosticó por biopsia renal. La concentración de Sirolimus se realizó por HPLC en los Laboratorios Covance de NAPRTCS en Indiana, Estados Unidos. Se practicó biopsia renal iterativa a los 6 meses post-TR y en presencia de elevación de la creatinina sanguínea, de acuerdo al protocolo de investigación.

RESULTADOS

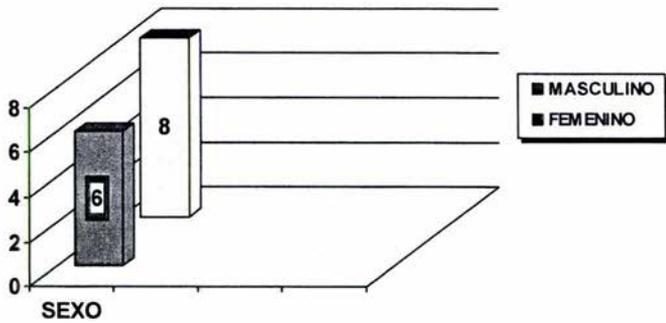
De los 55 pacientes trasplantados desde agosto del 2001 hasta septiembre del 2003 en nuestra institución, se incluyeron en el estudio 14(25.4%) pacientes que presentaron toxicidad por CsA.

Gráfica 1. Pacientes con y sin toxicidad



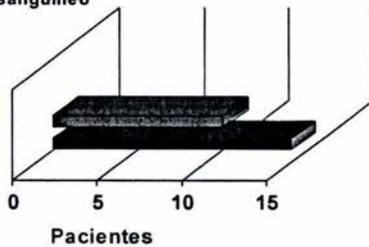
Los 14 pacientes tenían la siguiente distribución según el sexo: femeninos 8 (57.14%) y masculinos 6 (42.85%), la cual se observa en la gráfica 1.

Gráfica 2. Distribución por sexo



La edad promedio fue de 11 años 10 meses con DS \pm 3 años 7 meses. De los 14 pacientes, 71.4% (10 casos) recibieron trasplante de donador vivo consanguíneo.

Pacientes Trasplantados
10 de 14
Donador Vivo Consanguíneo



La etiología de la insuficiencia renal fue desconocida en 9 (64.3%), 4 (28.57%) con diagnóstico de Glomérulo nefritis (GMN) con la siguiente histología: GMN focal y segmentaria, GMN rápidamente progresiva, GMN difusa, GMN Membranoproliferativa y 1 (7.14%) con insuficiencia renal por uropatía obstructiva.

TABLA 1. CAUSA DE LA INSUFICIENCIA RENAL

1.DESCONOCIDA	9 PACIENTES
2.GLOMERULONEFRITIS	4 PACIENTES
a)GMN FOCAL Y SEGMENTARIA	1 PACIENTE
b)GMN RAPIDAMENTE PROGRESIVA	1 PACIENTE
c)GMN DIFUSA	1 PACIENTE
d)GMN MEMBRANOPROLIFERATIVA	1 PACIENTE
3.UROPATIA OBSTRUCTIVA	1 PACIENTE

El tiempo promedio de aparición de la nefrotoxicidad fue de 58 días (DS± 42.4).

La concentración sanguínea de CsA al momento de la nefrotoxicidad fue de 199.5 ng/ml (DS± 65.83)

En los 14 pacientes (100%) la nefrotoxicidad por CsA se manifestó por incremento de la creatinina de 1.4 mg/dl (DS ± 0.68) a 2.2mg/dl (DS±0.87) con una $P < 0.0001$. El promedio de la depuración de creatinina fue de 42.39ml/ min. /1.73.

En 4(28.57%) pacientes se encontró elevación de la concentración de los niveles de CsA por encima del rango normal para el tiempo de evolución post-trasplante.

Los valores de las concentraciones sanguíneas de CsA y Sirolimus en cada paciente se muestra en la siguiente tabla 2:

TABLA 2 Concentraciones séricas

<i>PACIENTE</i>	<i>CICLOSPORINA</i>	<i>SIROLIMUS</i>
1	180 ng/ml	10.5 ng/ml
2	1208 ng/ml	11.0 ng/ml
3	99 ng/ml	4.8 ng/ml
4	139.4 ng/ml	25.5 ng/ml
5	414 ng/ml	14.3 ng/ml
6	225.6 ng/ml	7.8 ng/ml
7	800 ng/ml	15.7 ng/ml
8	172 ng/ml	3.8 ng/ml
9	288 ng/ml	11.8 ng/ml
10	177.69 ng/ml	8.9 ng/ml
11	251.74 ng/ml	28.7 ng/ml
12	180.4 ng/ml	9.3 ng/ml
13	182.7 ng/ml	17.9 ng/ml
14	381.8 ng/ml	4.9 ng/ml

Los valores de creatinina sérica y la depuración de la creatinina por fórmula de Schwartz al momento de la toxicidad se muestran en la tabla 3:

TABLA 3. CREATININA Y DEPURACION POR SCHWARTZ

PACIENTE	CREATININA	DEPURACIÓN
1	3.7 mg/dl (basal 2.8 mg/dl)	20.20 ml/min/1.73
2	1.8 mg/dl (basal 0.9 mg/dl)	42.70 ml/min/1.73
3	1.5 mg/dl (basal 0.9 mg/dl)	51.34 ml/min/1.73
4	1.7 mg/dl (basal 1.3 mg/dl)	46.58 ml/min/1.73
5	1.4 mg/dl (basal 0.9 mg/dl)	67.10 ml/min/1.73
6	1.7 mg/dl (basal 0.9 mg/dl)	43.34 ml/min/1.73
7	2.7 mg /dl (basal 1.3 mg/dl)	29.10 ml/min/1.73
8	1.9 mg/dl (basal 1.5 mg/dl)	40.52 ml/min/1.73
9	2.9 mg/dl (basal 2.3 mg/dl)	24.30 ml/min/1.73
10	1.9 mg/dl (basal 1.2 mg/dl)	41.70 ml/min/1.73
11	0.8 mg/dl (basal 0.5 mg/dl)	73.97 ml/min/1.73
12	2.2 mg/dl (basal 1.4 mg/dl)	38.72 ml/min/1.73
13	1.1 mg/dl (basal 0.4 mg/dl)	40.00 ml/min/1.73
14	1.8 mg/dl (basal 1.4 mg/dl)	33.92 ml/min/1.73

Los siguientes fueron los reportes histológicos de las biopsias renales por parte del departamento de patología los cuales aparecen en la tabla 4:

TABLA 4. REPORTES HISTOLOGICOS DE LAS BIOPSIAS RENALES

PACIENTE	REPORTE
1	Toxicidad aguda por CsA, nefritis tubulointersticial, y microangiopatía trombótica.
2	Sin biopsia
3	Nefritis tubulointersticial por medicamentos por (CsA), rechazo limitrofe
4	Toxicidad aguda por CsA
5	Cambios por toxicidad por CsA
6	Toxicidad aguda por CsA
7	Toxicidad aguda por CsA
8	Toxicidad aguda por CsA
9	Microangiopatía trombótica por CsA
10	Nefritis tubulointersticial y toxicidad por CsA
11	NTI y toxicidad crónica por CsA
12	Toxicidad aguda por CsA
13	Toxicidad aguda por CsA
14	Toxicidad aguda por CsA

En cuanto al reporte de las biopsias, 10(71.42%) pacientes presentaron toxicidad aguda por CsA, en 2(14.28%) reportaron microangiopatía trombótica, en 1(7.14%) se encontró toxicidad crónica por CsA. En 1 paciente no se realizó biopsia renal ya que al disminuir la dosis de CsA, la creatinina regresó a su valor de creatinina basal.

No hubo correlación entre los niveles de Sirolimus y la toxicidad por CsA, ni con las otras variables estudiadas.

En 9 pacientes 64.3%) se redujo la dosis de CsA y en 5 (35.7%) se suspendió la CsA y se inició Tacrolimus.

DISCUSIÓN

Desde la introducción de la CsA se han ido descubriendo sus beneficios terapéuticos para todos los tipos de trasplante, renal, hepático, cardíaco y de médula ósea, y así mismo en el tratamiento de enfermedades inmunológicas. Se ha encontrado además que tiene efectos tóxicos e indeseables tanto renales, hepáticos, dermatológicos y neurológicos. El daño renal se puede presentar como un daño funcional agudo o progresivo con un deterioro que no es completamente o nunca reversible.

Se ha establecido que la CsA causa daño en la función renal y esto está relacionado con la dosis administrada lo cual se ha comprobado en experimentos tanto en humanos como en animales. Se ha encontrado que el medicamento causa cambios hemodinámicos por vasoconstricción de la arteriola aferente con efecto en la tasa de filtración glomerular, manifestado clínicamente en aumento de la creatinina sérica. Se han descrito varios estudios entre ellos Curtis et al. encontró que pacientes con trasplante renal que presentaban niveles sanguíneos elevados del medicamento presentaban disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG), la cual al disminuir la dosis del medicamento se observaba una disminución en los niveles de creatinina, con mejoría de los efectos hemodinámicos renales. (15,24). En nuestra revisión se encontró en todos los pacientes incremento en los niveles séricos de creatinina, pero no en todos los pacientes se encontraron concentraciones séricas de CsA elevadas ya que solo 4 pacientes (28.5%) la presentaron. Con respecto a los niveles séricos de Sirolimus no hubo correlación con los niveles sanguíneos del medicamento ya que un solo paciente presentó niveles elevados. Ahora los efectos hemodinámicos son consecuencia del tratamiento con CsA y sabemos que el efecto histológico consiste en áreas de fibrosis tubulointerstitial, atrofia tubular y arteriopatía aferente. (23,24) Las lesiones por nefropatía crónica por CsA no necesariamente están relacionadas con la dosis ya que algunos pacientes pueden presentarla con dosis bajas de CsA.

Las combinaciones de medicamentos inmunosupresores unidos a la CsA, se utiliza para maximizar su poder inmunosupresor para disminuir la frecuencia del rechazo agudo y minimizar sus efectos adversos. La combinación de CsA y Sirolimus inhibe la respuesta inmune sinérgicamente por sus efectos bioquímicos de los dos medicamentos sobre las células T. La CsA inhibe la transcripción de los genes de citoquinas por bloqueo de la generación de proteínas que regulan la transcripción de las citoquinas previniendo la progresión de las células T de la fase G0 al G1 del ciclo celular. El sirolimus inhibe la fase G1 por inhibición intracelular de la actividad de las quinasas incluyendo la fosfatidil inositol kinasa, P70 (S6) y P34 (cdk2) kinasa (13, 14). También se han realizado varios estudios en pacientes que utilizan el Sirolimus como sinérgico de la CsA, uno de ellos, el reportado por Murgia y Cols. del departamento de inmunología y trasplante, en Houston Texas, los cuales aleatorizaron 32 pacientes para recibir Sirolimus y 11 pacientes recibieron placebo, todos recibieron prednisona y monitorizaron los efectos adversos presentados.

En cuanto a la TFG no encontraron diferencia estadísticamente significativa en los valores de esta en los pacientes de los 2 grupos, los tratados con Sirolimus terminaron con una TFG promedio de 53.5ml/min/1.73 y el grupo tratado con placebo con una TFG de 57.4ml/min/1.73. Los valores de la creatinina sérica en todo el grupo de pacientes que recibió Sirolimus fue muy similar al grupo del placebo antes y después de la administración de los medicamentos. Reportan que solo cuatro pacientes del grupo que recibió Sirolimus tuvo un modesto incremento de la creatinina

con una media de 2.35mg/dl (creatinina de base en 1.8mg/dl) pero posteriormente retornaron a su creatinina de base a los 7 días más o menos. En este estudio concluyen que el Sirolimus parece que no exacerba la toxicidad renal por CsA ya que no hubo gran diferencia en la TFG de los pacientes que recibieron Sirolimus y los que recibieron placebo. (16).

En un trabajo reportado por Groth y Cols. en el que participan varios centros europeos e incluyen pacientes que recibieron trasplante renal de donador cadavérico, comparan el uso de CsA y Sirolimus en forma independiente y los aleatorizaron para la utilización de CsA o Sirolimus. Dentro de los resultados encuentran creatininas mas bajas en el grupo que utilizó Sirolimus y lo mismo se encuentra con respecto a la TFG y concluyen que ambos medicamentos tienen un gran perfil para la prevención de los rechazos pero que el Sirolimus tiene mayor seguridad en cuanto a la función renal y la hipertensión. (13)

Con la administración en ratas Sprague- Dawley de Sirolimus a 10 mgs/kg no se encontró efectos adversos en la función renal o cambios histológicos renales.

En nuestra revisión no hubo correlación entre los valores de creatinina y los niveles séricos de Sirolimus.

En las biopsias renales se encontraron cambios histológicos que correspondían a toxicidad por CsA.

Hay artículos que reportan que el Sirolimus acelera el crecimiento de las lesiones renales presentadas por hipertensión en ratas y que exacerban la nefrotoxicidad por CsA en el tipo de ratas Sprague-Dawley y en perros quizás porque el Sirolimus incrementa los niveles sanguíneos de la CsA. (6) En nuestra revisión no pudimos comprobar esta afirmación ya que la mayoría de los pacientes no presentaron concentraciones sanguíneas elevadas de CsA.

Una aproximación para optimizar el uso de la CsA y en cierta forma disminuir el grado de toxicidad es la utilización de métodos que nos reporten las concentraciones sanguíneas del medicamento y poder así controlar la concentración de las mismas. Un método o régimen de concentración controlada es definido como la administración de un agente basado en los niveles séricos del medicamento de acuerdo a una dosis ajustada al peso o a la superficie del área corporal. Esto esta sustentado en que el grado del efecto terapéutico del medicamento y su toxicidad esta relacionado con la concentración del mismo. El método utilizado en nuestro trabajo fue por inmunofluorescencia monoclonal (TDx). En nuestro trabajo solo 4 pacientes presentaron niveles séricos elevados para el tiempo que llevaban de trasplante. Se ha descrito además resistencia farmacodinámica al efecto inmunosupresor de la CsA, pero ésta es bien tolerada por varias razones: la actividad de la transcripción de las citoquinas no es inhibida por la CsA, hay además un patrón Calcio-independiente que activa la transcripción de la IL-2 y la participación de la resistencia humoral de la CsA y esto es dado por la inhabilidad de la CsA para inhibir elementos de memoria. Por esto es necesaria la combinación de medicamentos inmunosupresores.

El Sirolimus inhibe el patrón Calcio-independiente utilizado para transducción de citoquinas. Este sinergismo hace que aumenten la concentración de CsA en sangre periférica, hígado, pulmón, bazo, riñón, intestino delgado. Se describe que la combinación CsA-Sirolimus no supera la resistencia farmacodinámica de la CsA. Por lo anterior se concluye que en la investigación de nuevos agentes inmunosupresores, además de que aumenten la prevención de rechazos del injerto los nuevos agentes deben permitir reducir la dosis utilizada de CsA para disminuir la vasculopatía renal que produce la CsA (17,25)

En la revisión bibliográfica no se encontraron trabajos que compararan el uso de CsA y Sirolimus en niños o que se demostrara el sinergismo de estos medicamentos en la población pediátrica.

Los hallazgos encontrados en las biopsias renales de nuestros pacientes corresponden a cambios histológicos compatibles con toxicidad por CsA.

CONCLUSIONES

- 1) El 25.4% de los pacientes estudiados presentaron nefrotoxicidad por CsA, la cual se manifestó por elevación de la creatinina en todos los casos.
- 2) En 13 (92.85%) pacientes se diagnosticó la toxicidad por CsA por biopsia renal percutánea.
- 3) En 4 pacientes se elevaron simultáneamente la creatinina y los niveles de CsA al momento de la toxicidad comprobada por biopsia renal, mientras que en el resto la concentración de CsA estuvo dentro del rango normal cuando se elevó la creatinina.
- 4) Es posible que exista una acción sinérgica de nefrotoxicidad al administrar CsA y Sirolimus, aún con concentraciones adecuadas
- 5) Dentro de la investigación de nuevos medicamentos queda todavía por encontrar nuevos agentes inmunosupresores que no influyan en forma negativa a los inhibidores de calcineurina o que los sustituyan.
- 6) Faltan estudios prospectivos en la población de pacientes pediátricos trasplantados con el uso simultáneo de CsA y Sirolimus que nos ayuden a encontrar la respuesta sobre la acción sinérgica del Sirolimus y sus efectos sobre la Tasa de filtración glomerular.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sambar IA, Ettenger RB, Trasplante de Riñón en Niños, Págs. 332-364, En: TRASPLANTE RENAL, Danovitch MG Editorial Marbán, tercera edición, 2002.
- 2) Calne Roy, A Short History of Renal Transplantation, pages 1-5, En: PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION, Tejani AH, Fine RN, Editorial Wiley-Liss, primera edición, 1994.
- 3) Kher KK, Guzzetta PC, Renal Transplantation, 598-642, En: CLINICAL PEDIATRIC NEPHROLOGY, Kher KK, Makker SP, Editorial MacGraw-Hill, 1992.
- 4) Borel JF. Cyclosporine: Historical perspectives pages. 3-12, En: CYCLOSPORINE BIOLOGICAL ACTIVITY AND CLINICAL APPLICATIONS, Barry DK, Editorial Grune Stratton, 1984
- 5) Barrat TM, Avner Ed. Transplantation immunobiology, pages 1289 – 1309, En: PEDIATRIC NEPHROLOGY, Barrat TM, Editorial Lippincott Williams Y Wilkins, cuarta edición, 1998
- 6) Brenner y rector's. Transplantation, pages 2518-2542, En THE KIDNEY, Brenner y rector's, Editorial W.B. Saunders Company, sexta edición, 2000.
- 7) Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of Immunosuppressive Drugs: Long-Term Consequences and Challenges for the Future, American Journal of Kidney Diseases, Vol. 35, Num 2, febrero 2000, pages. 333-343
- 8) Bart CH, THE PHARMACOLOGIC APPROACH TO THE CRITICALLY ILL PATIENT, pages. 860-861, Editorial Williams y Wilkins, 1994.
- 9) Medeiros DM, Castañeda HG, Muñoz AR. Uso de Ciclosporina en Pacientes Pediátricos. Bol Med Infant Mex , noviembre 2000, Págs. 60-71.
- 10) Campistol MJ, Sacks HS. Mechanisms of Nephrotoxicity. Transplantation, Vol 69, Num 12, Suppl. Junio 2000, pages. SS5-SS8.
- 11) Danovitch MG. Immunosuppressant-induced Metabolic Toxicities. Transplantation Reviews, Vol 14, Num 2, abril 2000, pages. 65-81.
- 12) Ivanyi B, Kemeny E, Szederkenyi E. The Value of Electron Microscopy in the Diagnosis of Chronic Renal Allograft Rejection. Mod Pathol. Vol 14, Num 12, agosto 2001, pages. 1200-1208
- 13) Groth GC, Backman L. Sirolimus (Rapamycin)-Based Therapy In Human renal Transplantation. Transplantation, Vol 67, Num 7, abril 1999, pages. 1036-1042.

- 14) Davis LC, Bennet W. Delayed Graft Function and Cast Nephropathy Associated with Tacrolimus Plus Rapamycin Use. Vol14, Num 4, abril 2003, pages. 1100-1010.
- 15) Bennett et al. Chronic Cyclosporine Nephropathy: The Achilles' heel of Immunosuppressive therapy. Kidney International, Vol 50, 1996, pages. 1089-1100
- 16) Murgia GM, Jordan S, Kahan DB. The Side Effect profile of Sirolimus: A Phase I Study in Quiescent Cyclosporine-Prednisone-treated Renal Transplant Patients. Kidney International, Vol 49, 1996, pages. 209-216.
- 17) Kahan DB, Podbielski J, Napoli LK. Immunosuppressive Effects and Safety of a Sirolimus/Cyclosporine Combination Regimen for Renal Transplantation. Transplantation, Vol 66, Num 8, pages. 1040-1046
- 18) Lafferty KJ, Borel JF. Cyclosporine-A (CsA): Models for the Mechanism of Action. Pages 26-31. En: CYCLOSPORINE BIOLOGICAL ACTIVITY AND CLINICAL APPLICATIONS, Barry DK, Editorial Grune Stratton, 1984
En: CYCLOSPORINE BIOLOGICAL ACTIVITY AND CLINICAL APPLICATIONS, Barry DK, Editorial Grune Stratton, 1984
- 19) Flechner SM, Buren VC, Kerman RH. The Nephrotoxicity of Cyclosporine in Renal Transplant Recipients. Pages 473-478 En: CYCLOSPORINE BIOLOGICAL ACTIVITY AND CLINICAL APPLICATIONS, Barry DK, Editorial Grune Stratton, 1984
- 20) Devineni R, McKenzie JD. Renal Effects of Cyclosporine: Clinical and Experimental Observations. Pages 479-482 En: CYCLOSPORINE BIOLOGICAL ACTIVITY AND CLINICAL APPLICATIONS, Barry DK, Editorial Grune Stratton, 1984
- 21) Davies RD, Pardo J. Histopathology of Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity. Transplantation, Vol69, Num 12, Suppl junio 2000, pages SS11-SS13
- 22) Johnson WR. The Clinical Impact of Nephrotoxicity in Renal Transplantation. Transplantation, Vol 69, Num 12, pages SS11-SS16
- 23) Myers DB, et al. The Long Course of Cyclosporine-associated Chronic nephropathy. Kidney International, Vol 33, 1988, pages 590-600
- 24) Murray MB, Paller MS. Effect of Cyclosporine Administration on Renal Hemodynamics in Conscious Rats. Kidney International, Vol 28, 1985, pages 767-774.
- 25) Sabbatini M, Sansone G. Acute Effects of Rapamycin on Glomerular Dynamics a Micropuncture Study in the Rat. Transplantation, Vol 69, Num 9, mayo 2000, pages 1946-1990.

FOTOS DE BIOPSIAS RENALES CON TOXICIDAD POR CsA

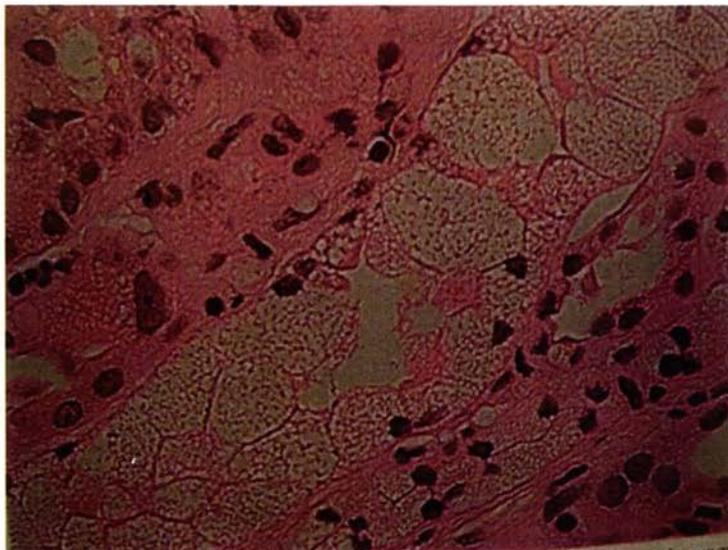


FOTO 1. TOXICIDAD AGUDA POR CICLOSPORINA

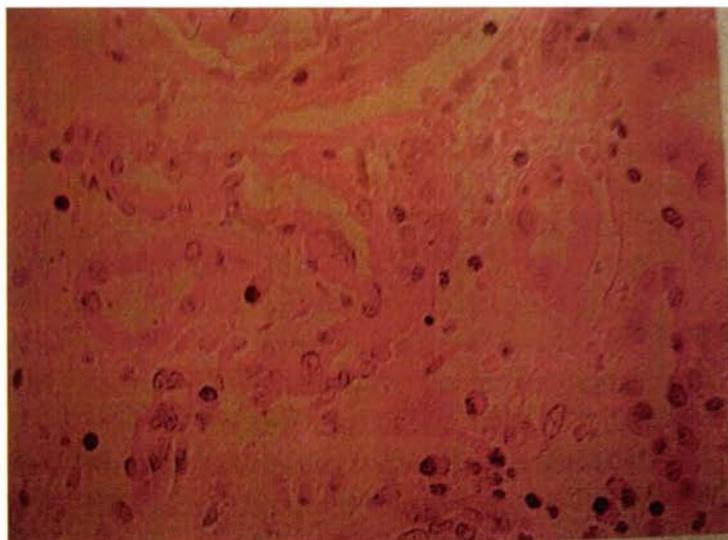


FOTO 2. TOXICIDAD CRÓNICA POR CICLOSPORINA

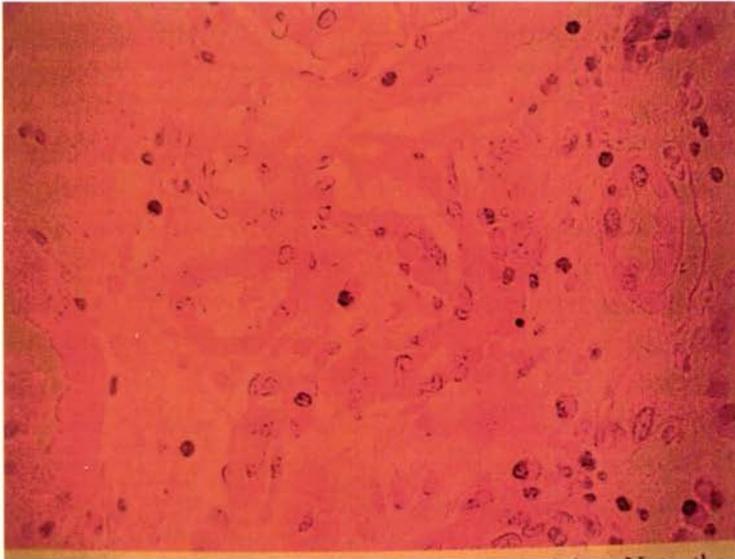


FOTO 3. TOXICIDAD CRÓNICA POR CICLOSPORINA

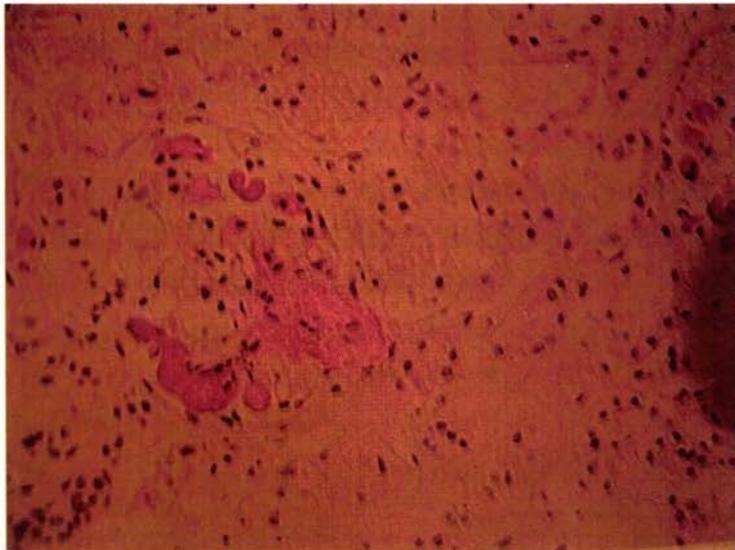


FOTO 4. MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA