

Optimización de la función renal con inhibidores de mTOR

A. Andrés, N. Polanco, E. González

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Nefrología Sup Ext 2011;2(3):10-8

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jun.10992

INTRODUCCIÓN

El objetivo ideal del trasplante renal es recuperar una función renal normal. Sin embargo, muchos enfermos se quedan con una función renal subóptima. Las causas de esta insuficiencia renal postrasplante son diversas y tienen que ver principalmente con las características del donante, el proceso de isquemia-reperfusión, los eventos inmunológicos y la toxicidad de los fármacos inmunosupresores inhibidores de la calcineurina. Conseguir una función renal óptima puede garantizar una mayor supervivencia a largo plazo, siempre que se mantenga una adecuada inmunosupresión que prevenga el rechazo agudo y crónico¹. Cuando un enfermo sometido a un trasplante mantiene la insuficiencia renal lo ideal es realizar una biopsia renal para descartar un rechazo agudo subclínico, una recidiva de su nefropatía de base, lesiones relacionadas con la edad u otros factores de riesgo cardiovascular del donante, procesos inmunes antiguos actualmente no activos, una nefropatía BK o, simplemente, fibrosis intersticial y atrofia tubular secundarias a la lesión por isquemia-reperfusión. Descartados los rechazos agudos o las recidivas de las nefropatías primarias que serían tratables, el resto de daños estructurales pueden beneficiarse de una medicación inmunosupresora que, sin dejar de ser eficaz, evite, al máximo, la nefrotoxicidad. Everolimus, un inhibidor de la señal de proliferación, ha demostrado su eficacia y seguridad en la prevención del rechazo agudo administrado *de novo* unido a la ciclosporina²⁻⁶ o al tacrolimus⁷⁻⁹ y utilizado en trasplantes estables ha demostrado que puede mejorar la función renal si se emplea minimizando o suspendiendo los inhibidores de la calcineurina¹⁰.

Correspondencia: Amado Andrés

Servicio de Nefrología.

Hospital 12 de Octubre.

Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.

aandres.hdoc@salud.madrid.org

CASO CLÍNICO 1

Presentación del caso

Hombre de 47 años con una insuficiencia renal crónica de causa no filiada y una serología positiva para el virus de la hepatitis C. En 1992 se le practicó un primer trasplante de donante vivo que fue funcionante hasta 2002, momento en el que lo perdió debido a una nefropatía crónica. En 2006 se le practicó un segundo trasplante de donante fallecido, presentando una rotura precoz del injerto (a los ocho días), por rechazo agudo que precisó una trasplantectomía inmediata, sin que el trasplante llegara a ser nunca funcionante. Finalmente, en enero de 2007, se le realizó un tercer trasplante de un donante fallecido, un hombre de 33 años, que había muerto a causa de un traumatismo craneoencefálico y que presentaba una creatinina sérica (Crs) de 0,9 mg/dl. En ese momento, el receptor tenía una tasa de anticuerpos frente al panel máxima del 20%. El tiempo de isquemia fría fue de 23 horas. Se diseñó una inmunosupresión para un paciente de alto riesgo inmunológico, con esteroides, timoglobulina, tacrolimus y micofenolato, dado que había antecedentes de pérdida violenta de un trasplante previo por rechazo agudo y tenía una tasa de anticuerpos frente al panel que alcanzaba el 20%.

Evolución

Tras un retraso en la función del injerto de 14 días, recuperó la función renal, pero a los tres meses, ésta era subóptima, con una Crs de 2,4 mg/dl, elevada teniendo en cuenta las características del donante. El paciente no presentaba proteinuria. Los anticuerpos anti-HLA en ese momento eran negativos (figura 1).

En este caso, con mala función renal se plantearon las cinco posibilidades siguientes a la audiencia:

1. Suspender tacrolimus y mantener al paciente en monoterapia con micofenolato.
2. Minimizar tacrolimus combinado con micofenolato.
3. Combinar everolimus a niveles plenos y micofenolato.
4. Monoterapia con everolimus.

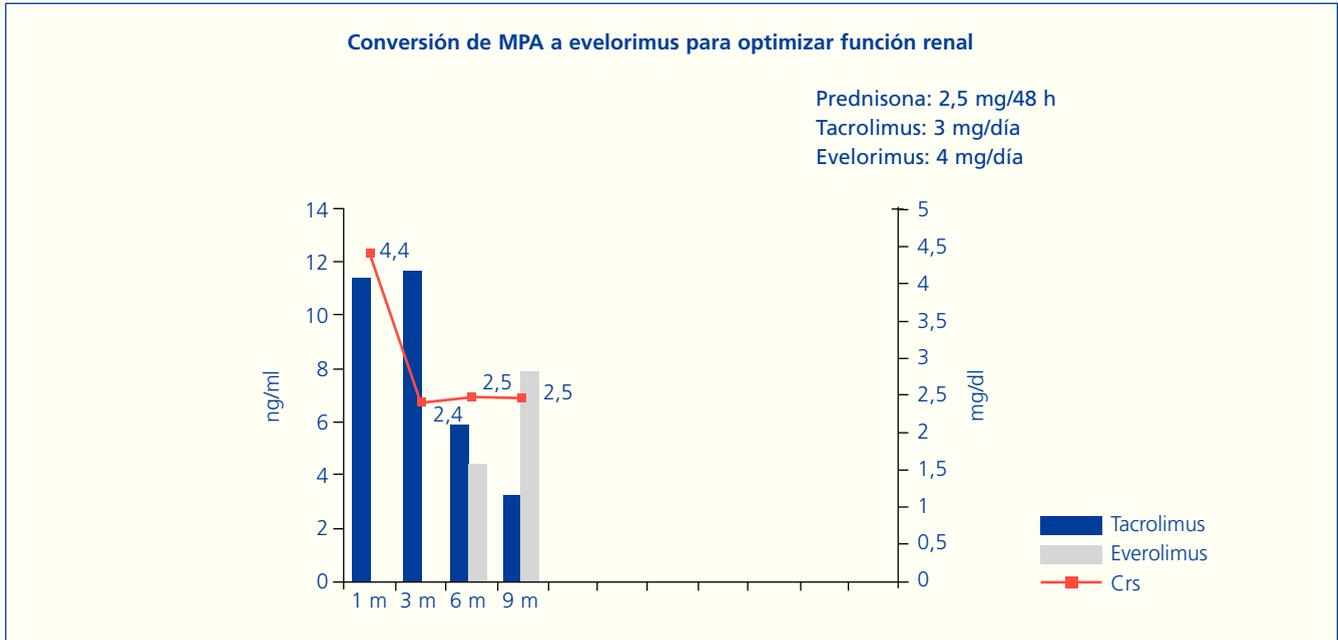


Figura 1. Evolución de la creatinina sérica y de los niveles de tacrolimus y everolimus en el caso 1.

5. Combinación de tacrolimus a dosis de 5 ng/ml y everolimus a dosis de 5 ng/ml.

La opción elegida mayoritariamente por los asistentes fue la número 5, combinar tacrolimus con everolimus (figura 2), y ésta fue, de hecho, la adoptada en un primer momento, dado que pretendíamos minimizar el anticalcineurínico, sin suspenderlo, por el alto riesgo inmunológico del paciente. Se suspendió la administración de micofenolato y el paciente fue trata-

do con prednisona, tacrolimus y everolimus. Sin embargo, la función renal se mantuvo estable, sin mostrar una recuperación clara.

Fundamento

La evidencia existente muestra claramente la posibilidad de obtener una mejora en la función renal con la conversión

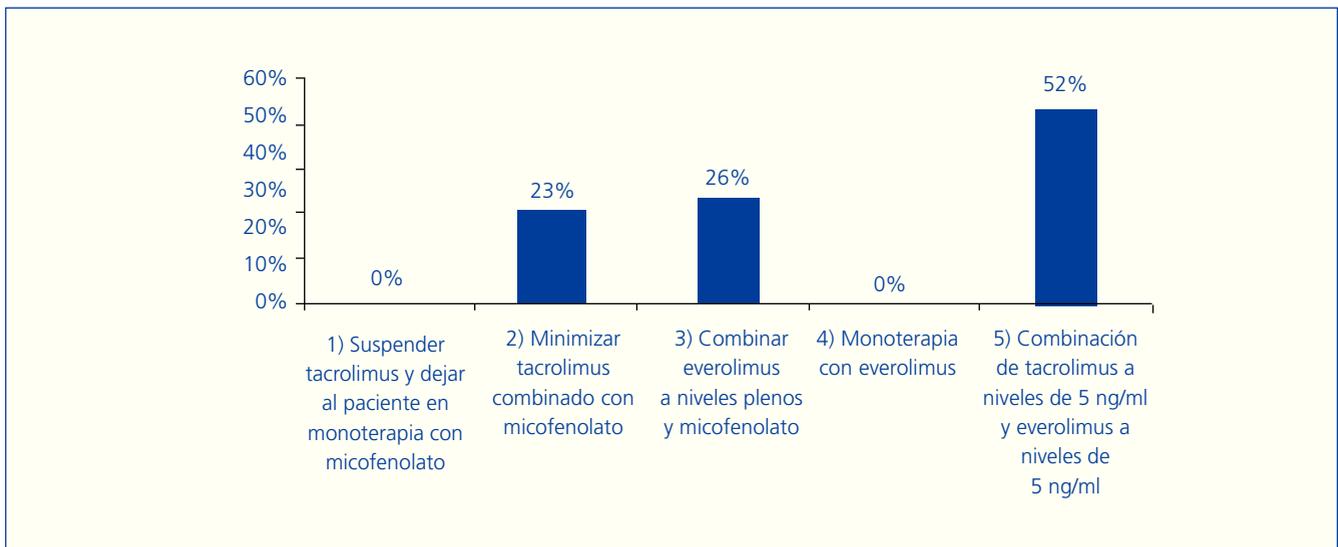


Figura 2. Votación de la audiencia en el caso 1.

completa del anticalcineurínico (ICN) a un inhibidor de mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Así, en el estudio ZEUS¹⁰, con conversión de ciclosporina a everolimus a los 4,5 meses después del trasplante, la función renal fue significativamente superior para el grupo de everolimus al año del trasplante. De igual modo, en el ensayo *Spare the Nephron*, con conversión del ICN a sirolimus entre los meses uno a seis después del trasplante y un seguimiento de dos años, se observó una mejoría significativa de la función renal, de tal manera que el incremento del filtrado glomerular fue de un 25% tras la conversión¹¹.

Resultado

A la vista de estas evidencias, se optó por suspender completamente la administración de tacrolimus en el mes nueve, reintroduciendo el ácido micofenólico y manteniendo el everolimus. Con este tratamiento hubo una tendencia a la mejoría de la función renal, hasta llegar la Crs a valores inferiores a 1,9 mg/dl tras más de tres años de evolución del trasplante (figura 3), sin que se haya apreciado en ningún momento proteinuria.

Así pues, en este caso concreto, en el que no se había alcanzado una función renal óptima, la suspensión del ICN ha resultado beneficiosa para mejorarla. Esto se consiguió sin que el paciente haya presentado ningún episodio de rechazo agudo, a pesar de que se trataba de un caso de alto riesgo inmunológico.

CASO CLÍNICO 2

Presentación del caso

Varón de 38 años diagnosticado de insuficiencia renal crónica por poliquistosis renal en programa de hemodiálisis. Se le practicó un trasplante de donante en asistolia (hombre de 35 años con una creatinina de 0,4 mg/dl). El trasplante fue realizado en julio de 2008, con un tiempo de isquemia fría de 15 horas. Se trata, pues, de un receptor ideal, con un donante también ideal y un tiempo de isquemia fría corto.

La inmunosupresión utilizada fue secuencial, con introducción diferida del ICN, y consistió en esteroides (0,5 g en el preoperatorio y luego 0,5 mg/kg/día), timoglobulina durante cinco días, micofenolato mofetil a dosis de 500 mg/12 h y, posteriormente, tacrolimus a dosis de 0,1 mg/kg/día a partir del día 6, tras la suspensión de la timoglobulina.

Evolución

La función del riñón fue muy buena inicialmente, pero a los cuatro meses se observó una función subóptima, con una creatinina de 1,5 mg/dl, cuando recibía tratamiento con dosis bajas de prednisona (2,5 mg/48 h), micofenolato sódico a dosis de 360 mg/12 h y tacrolimus a dosis de 7 mg/día (figura 4).

Ante esta situación se plantearon las siguientes posibilidades a la audiencia:

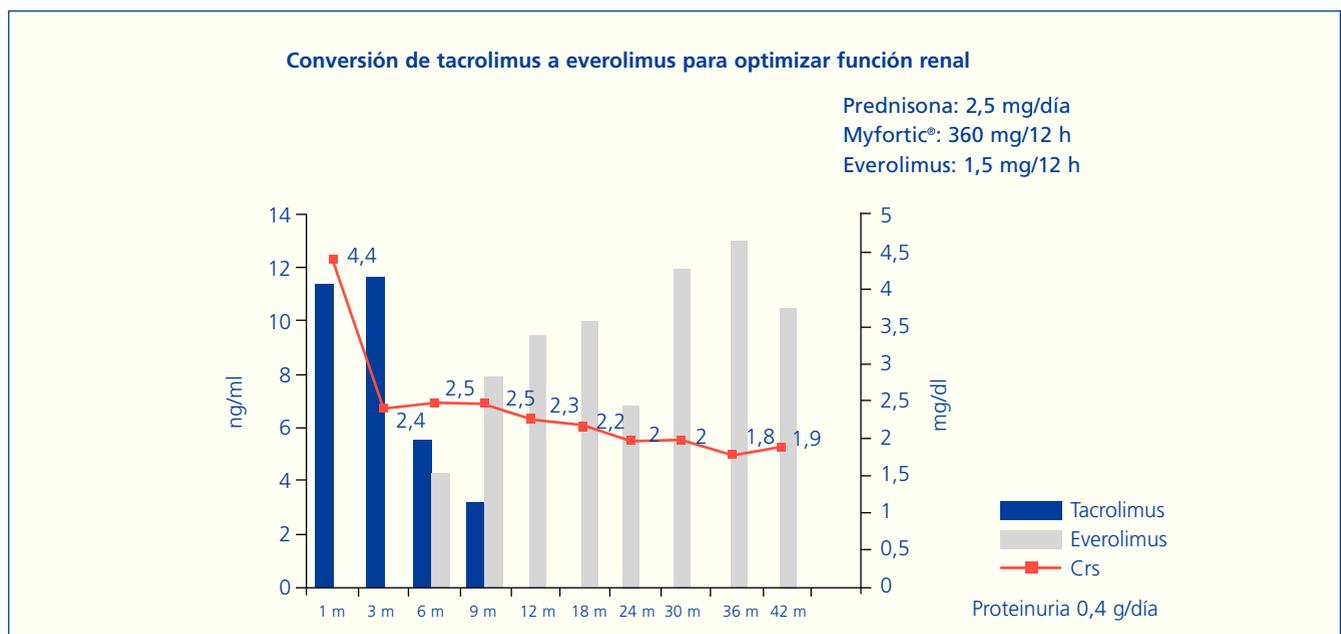


Figura 3. Evolución de la creatinina sérica y de los niveles de everolimus en el caso 1, tras la suspensión del tacrolimus.

1. La creatinina de 1,5 mg/dl es buena y debemos seguir con la misma terapia inmunosupresora.
2. Hay que hacer una biopsia para descartar un rechazo agudo.
3. Minimizar tacrolimus manteniendo micofenolato.
4. Dada la edad del receptor, minimizar tacrolimus pero manteniendo la misma potencia inmunosupresora con una terapia doble de tacrolimus/everolimus con bajos niveles de ambos fármacos.

Los resultados de la votación de la audiencia se decantan mayoritariamente por las opciones de practicar una biopsia para descartar el rechazo agudo, dado que se trata de un donante ideal en un receptor ideal, o por minimizar tacrolimus pero manteniendo una buena potencia inmunosupresora añadiendo everolimus, dada la juventud del receptor.

Fundamento

La evidencia más clara existente respecto a la combinación de tacrolimus con everolimus para minimizar el primero de estos fármacos es la del estudio ASSET⁹. En este ensayo se utilizó desde el principio la combinación de tacrolimus y everolimus con niveles bajos de ambos fármacos. De esta forma se obtiene una buena potencia inmunosupresora con una nefrotoxicidad mínima. A partir del cuarto mes en uno de los grupos del ensayo se utilizaron, incluso, unos niveles de tacrolimus extre-

madamente bajos (de 1,5 a 3 ng/ml), lo cual resulta inédito en el ámbito de los trasplantes. En el otro grupo, más próximo a la práctica clínica habitual, se emplearon niveles de tacrolimus de 4 a 7 ng/ml y niveles de everolimus de 3 a 8 ng/ml, es decir, la pauta que intentamos en un primer momento en el caso 1 y que nosotros denominamos «pauta 5/5 de everolimus/tacrolimus», dado que el objetivo de concentración para ambos fármacos es de alrededor de 5 ng/ml. No hubo diferencias en la tasa de rechazo entre los dos grupos a partir del cuarto mes cuando los pacientes comenzaban la modificación de dosis de tacrolimus para situarlos en el grupo de niveles bajos o en el de muy bajos. De hecho, desde el mes 4 al mes 12 la tasa de rechazo fue del 2,7% para el grupo de tacrolimus muy bajo y del 1,1% para el de bajo.

Resultado

En este caso no se optó por la biopsia, puesto que desde nuestro punto de vista no había una indicación concreta con una creatinina de 1,5 mg/dl y en nuestro centro no hacemos biopsias de protocolo. De hecho, vista la estabilidad de la creatinina sérica en los primeros meses era muy difícil que el paciente presentara un rechazo agudo (figura 5).

Se optó, pues, por el tratamiento combinado de everolimus/tacrolimus a dosis de 5/5 ng/ml a partir del cuarto mes, para optimizar la función renal y, efectivamente, ésta mejoró (figura 6).

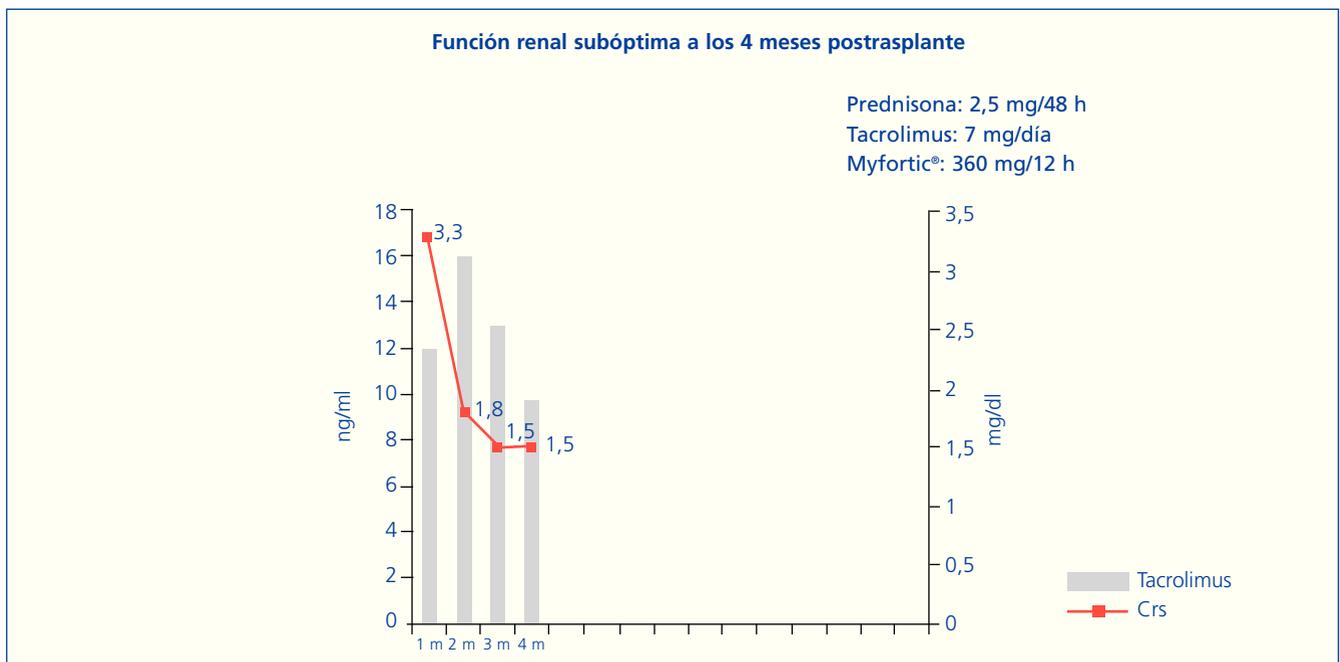


Figura 4. Evolución de la creatinina sérica y de los niveles de tacrolimus durante los primeros cuatro meses del trasplante renal en el caso 2.

La función renal al cabo de dos años se mantiene, con valores de creatinina de 1 mg/dl, sin que hayan aparecido en ningún momento rechazo agudo ni proteinuria.

Se trata, por tanto, de un paciente joven y, por ello, con un mayor grado de riesgo inmunológico, en el que se ha-

bía detectado un cierto grado de nefrotoxicidad por los ICN, que se ha paliado mediante la reducción de los niveles de tacrolimus y añadiendo everolimus también con niveles bajos. Esta pauta tendrá otras ventajas adicionales, como el menor riesgo de infecciones víricas (citomegalovirus [CMV] o BK) y de tumores.



Figura 5. Votación de la audiencia en el caso 2.

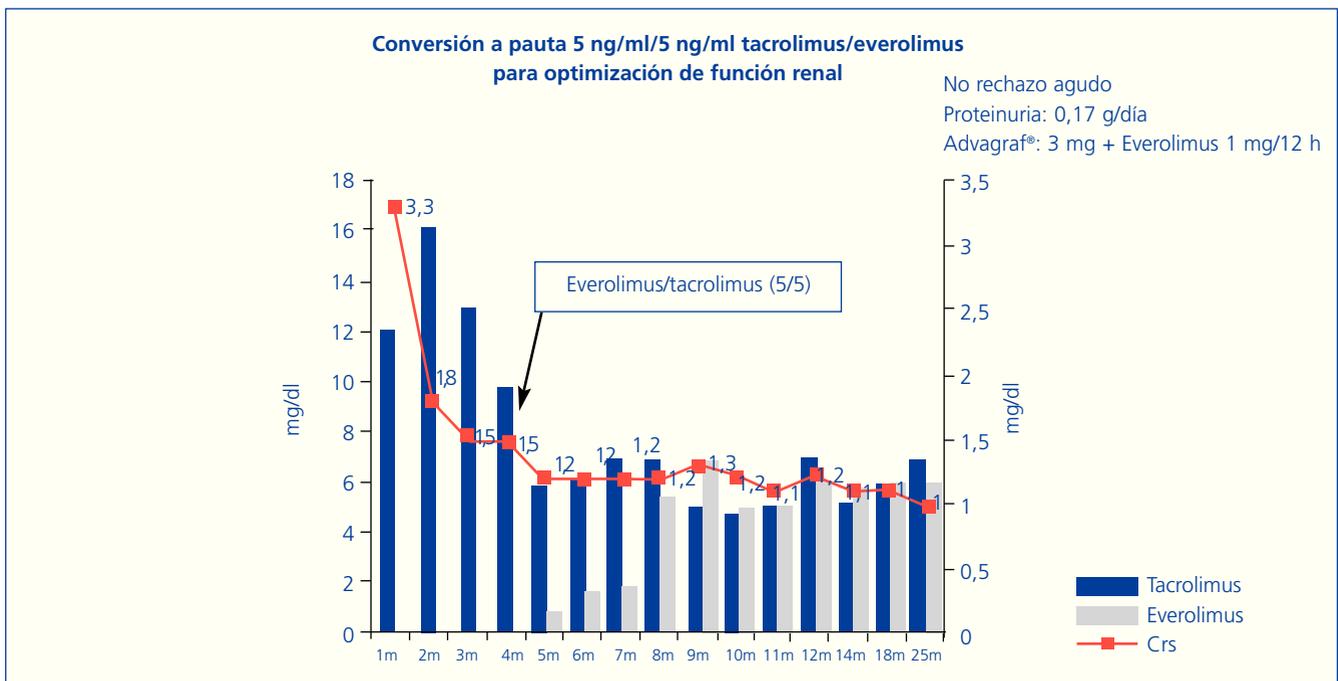


Figura 6. Evolución de la creatinina sérica y de los niveles de tacrolimus y everolimus tras la introducción de la pauta de everolimus y tacrolimus para obtener bajas concentraciones de ambos (5/5 ng/ml).

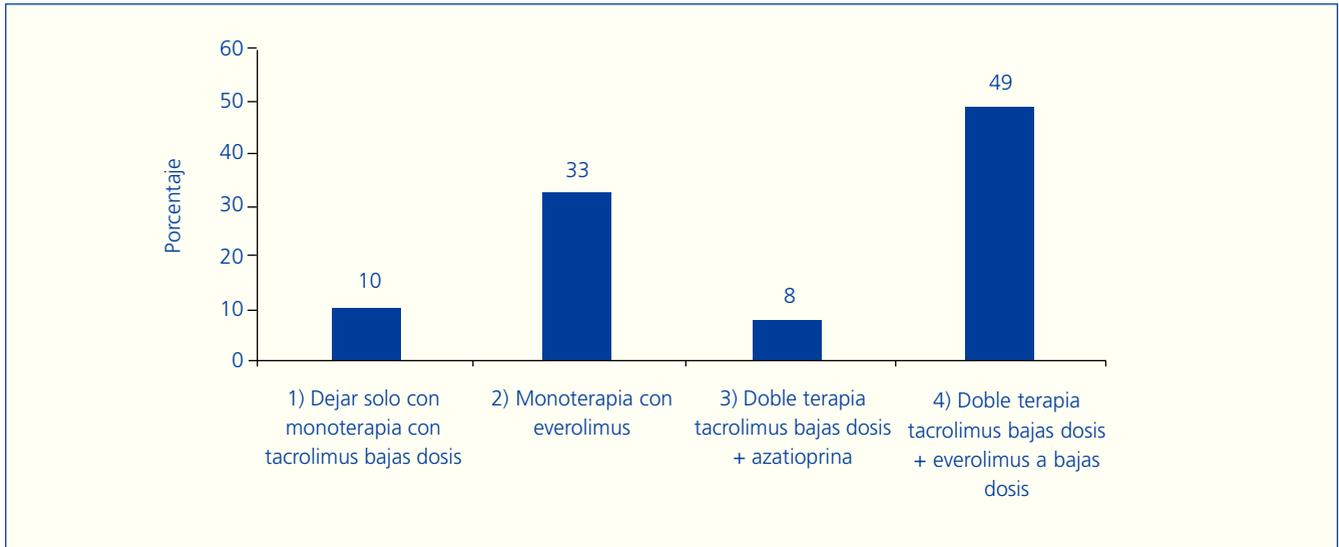


Figura 7. Votación de la audiencia en el caso 3.

CASO CLÍNICO 3

Presentación del caso

Se trata de un hombre de 59 años y 66 kg de peso, que presentaba una insuficiencia renal crónica por nefropatía IgA, en fase de prediálisis. En enero de 2008 se le practicó un trasplante de donante vivo, de una mujer de 41 años con una creatinina de 0,9 mg/dl, y el tiempo de isquemia fría fue inferior a una hora.

Se utilizó una pauta de inmunosupresión habitual, con inducción, que consistió en esteroides a dosis de 0,5 g perioperatorios y luego 0,5 mg/kg/día, basiliximab 20 mg i.v. los días 0 y 4, ácido micofenólico a dosis de 360 mg/12 h y tacrolimus a dosis de 0,2 mg/kg/día.

En el primer mes después del trasplante, el paciente presentaba una función renal normal, pero entre los meses 1 y 4 tuvo importantes complicaciones: diarrea muy cuantiosa que nos obligó a modificar transitoriamente el tratamiento inmunosupresor, trombosis venosa profunda fémoro-poplíteica en el miembro inferior izquierdo que requirió anticoagulación, infección por CMV con afectación digestiva alta muy grave y un herpes zóster lumbar extremadamente doloroso. Todo ello nos sugería que el tratamiento inmunosupresor empleado en ese momento, que consistía en prednisona, tacrolimus y ácido micofenólico, podía estar produciéndole a este paciente una sobreinmunosupresión. La función renal era, en ese momento, perfecta.

Entre los meses 4 y 7 se produjo un ascenso brusco de la creatinina hasta un valor de 1,8 mg/dl. Se practicó una biopsia renal que puso de manifiesto un rechazo agudo que no respondió a tres choques de esteroides. Esta falta de respuesta a los choques de esteroides nos hizo sospechar que bajo el rechazo podía haber una nefropatía subyacente por virus BK. La PCR para BK en sangre fue, en efecto, extremadamente alta, confirmando el diagnóstico.

Tras el diagnóstico de la nefropatía por virus BK, se plantearon a la audiencia las siguientes opciones:

1. Mantener sólo monoterapia con tacrolimus a bajas dosis.
2. Monoterapia con everolimus.
3. Doble terapia: tacrolimus a bajas dosis más azatioprina.
4. Doble terapia: tacrolimus a bajas dosis más everolimus a bajas dosis.

La votación de la audiencia se decanta nuevamente por la terapia de everolimus/tacrolimus a dosis de 5/5 ng/ml, que da muy buenos resultados y, en segundo lugar, por la monoterapia con everolimus (figura 7).

Evolución

En este caso, dada la agresividad del curso clínico, optamos por una conversión radical a everolimus, retirando tacrolimus y ácido micofenólico (figura 8). Dado que el paciente venía de una situación de sobreinmunosupresión, se optó por adminis-

trar un fármaco que causara una inmunosupresión más leve y que tuviera un cierto efecto antiviral.

En resumen, en el séptimo mes tras el trasplante nos encontramos con una nefropatía por BK y unos valores de creatinina sérica de 1,8 mg/dl. La nefropatía por virus BK tiene mal pronóstico en un plazo de dos-tres años, a pesar de reducir la inmunosupresión y de emplear antivirales. En nuestro caso, con el cambio de tratamiento se consiguió estabilizar e incluso bajar la Crs hasta 1,6 mg/dl durante los dos años siguientes, manteniendo unos niveles de everolimus de alrededor de 8 ng/ml, junto con dosis muy bajas de prednisona (figura 9). El número de copias de virus BK determinadas mediante PCR han ido disminuyendo hasta casi negativizarse en los últimos controles.

Fundamento

La nefropatía por virus BK es una complicación muy seria en los pacientes que reciben un trasplante renal. Su evolución suele ser catastrófica en un plazo de dos años tras el diagnóstico a pesar de la reducción de la inmunosupresión o de los tratamientos antivirales. Incluso se han intentado terapias con inmunoglobulinas inespecíficas que estimulan la inmunidad sin incrementar el riesgo de rechazo agudo sin gran éxito.

Ya en el estudio 2309 de EE.UU.⁶, al comparar al grupo tratado con ácido micofenólico y dosis estándar de un ICN (en este caso ciclosporina A) con los grupos que recibían everolimus y dosis bajas de ciclosporina se observó que en estos dos últimos una incidencia significativamente inferior de infecciones por CMV y por BK. Concretamente, para el virus BK, la incidencia de viruria, viremia y de nefropatía directamente causada por él eran significativamente inferiores en los grupos que recibían everolimus. En un interesante estudio realizado por Wali, et al.¹² se ha descrito a tres pacientes diagnosticados de nefropatía por BK, en los que se optó por un cambio del tratamiento inmunosupresor pasando de manera radical de tacrolimus y micofenolato a sirolimus. Tras 18 meses de seguimiento se observó un negativización de la viremia y la desaparición de las *decoy cells*, así como una mejora de la función renal, con una evolución del filtrado glomerular que pasó de 52 ml/min al inicio del tratamiento a 67 ml/min al final de éste.

En nuestro centro, en el período de dos años comprendido entre febrero de 2008 y febrero de 2010, la incidencia de la nefropatía por virus BK ha sido del 3,7% (13/335), utilizando como criterios diagnósticos la existencia de una biopsia renal del injerto con hallazgos histológicos compatibles, junto con una PCR positiva en plasma, con una carga viral superior a 10.000 copias/ml. De estos 13 pacientes, siete fueron tratados específicamente con everolimus,

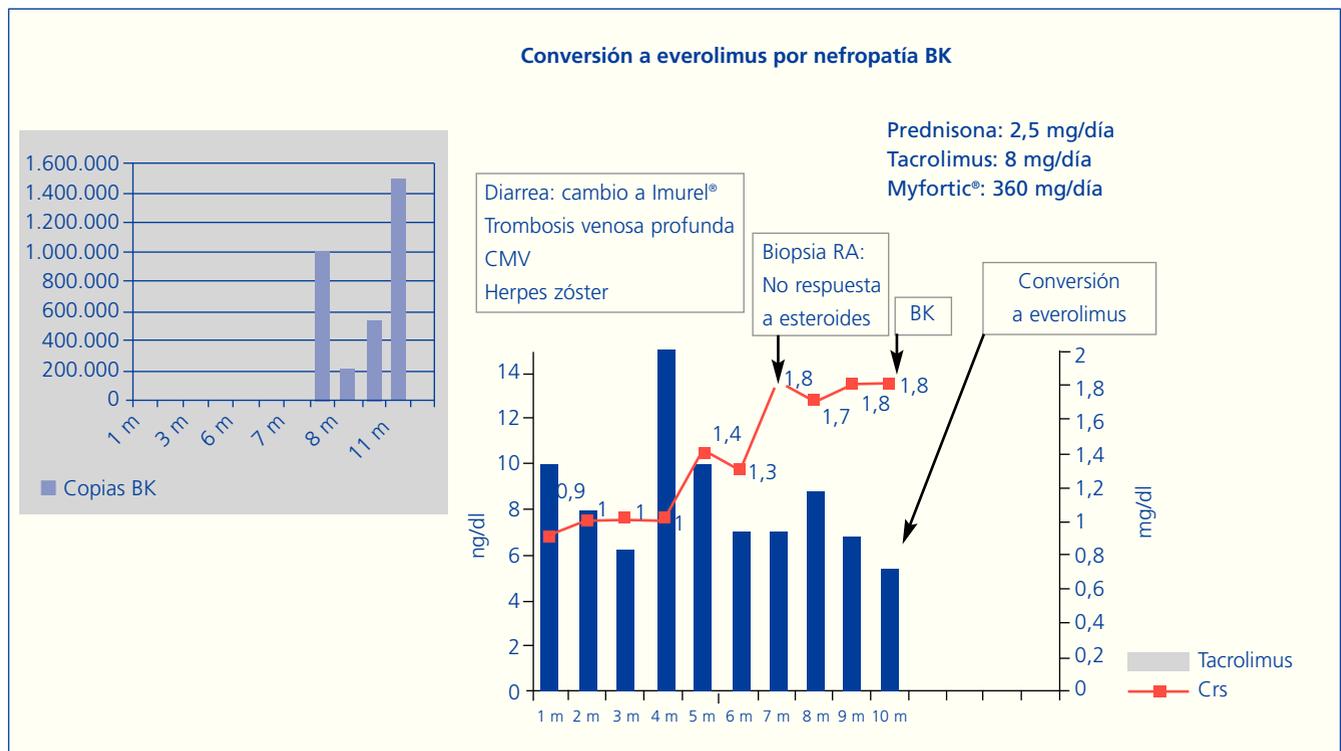


Figura 8. Evolución del caso 5 antes de la conversión a everolimus.

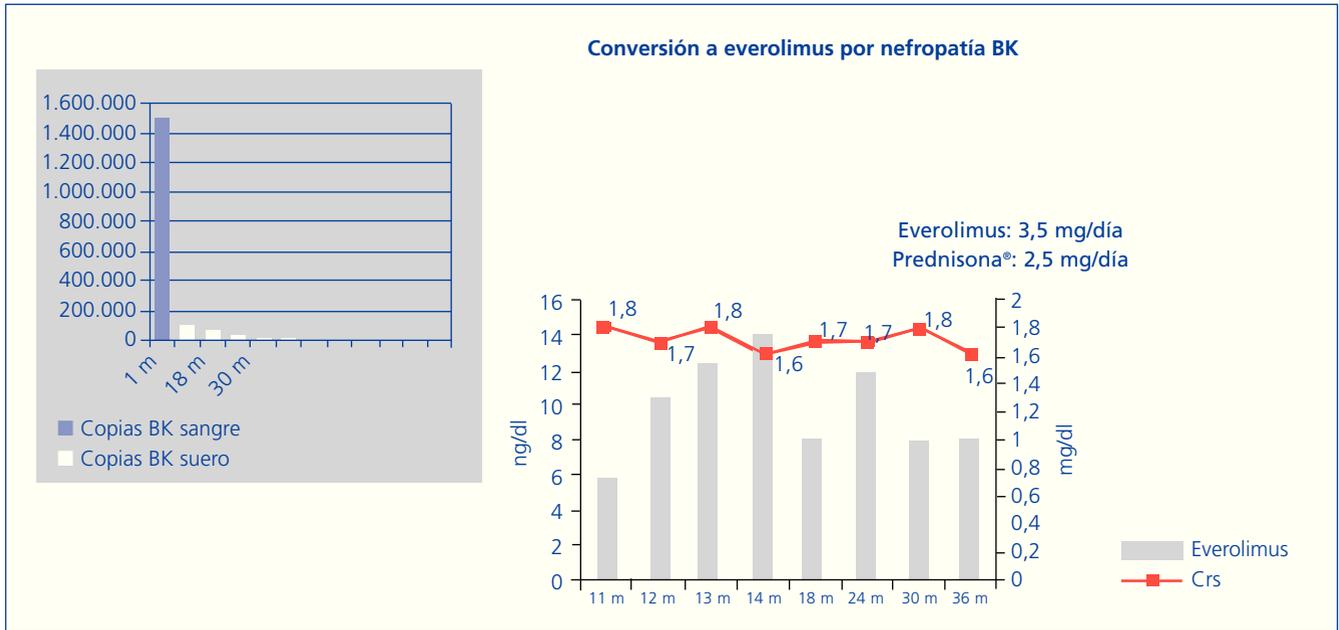


Figura 9. Evolución de la función renal y de las copias en sangre de BK tras la conversión a everolimus en el caso 3.

mientras que en los otros seis lo fueron reduciendo la inmunosupresión y administrándoles inmunoglobulina inespecífica. El grupo de everolimus mantuvo estable la Crs durante todo el seguimiento, mientras que el grupo sometido a la otra pauta de tratamiento presentó un aumento progresivo de la misma. El número de copias de BK en sangre mostró una reducción progresiva y muy notable en los casos tratados con everolimus, hasta llegar a negativizarse en cinco pacientes.

CONCLUSIONES

Muchos pacientes no llegan a optimizar la función renal tras el trasplante. En estos casos, minimizar o eliminar el ICN de la pauta inmunosupresora precozmente tiene especial interés. En este contexto, es preciso tener en cuenta las características del paciente. Si se trata de un paciente joven en el que no se optimiza la función renal, es preciso tomar alguna medida para mejorar la situación.

La utilización de everolimus permite una máxima minimización del ICN manteniendo una similar potencia inmunosupresora. Esta combinación es extremadamente positiva porque optimiza la función renal, previene muy bien el rechazo agudo y probablemente pueda prevenir determinadas infecciones virales que suelen incidir de forma importante en el postrasplante. Es muy importante destacar que con esta pauta se mantiene una potencia inmunosupresora similar.

Las combinaciones inmunosupresoras con inhibidores de mTOR han demostrado una menor tasa de infecciones virales, por lo que el tratamiento inmunosupresor con estos inhibidores de mTOR supone una prometedora alternativa en la nefropatía por BK, que hasta ahora tenía un pronóstico bastante más sombrío.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311-318.
- Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al., for the RAD B201 Study Group. Three-Year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005;5:2521-30.
- Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, et al., RAD B201 Study Group. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78:1532-40.
- Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004;4:626-35.
- Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T, 156 Study Group. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients: a three-year Phase II,

- randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004;78:1332-40.
6. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:1401-3.
 7. Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, et al., CRADUS09 Study Group. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation* 2008;85:821-6.
 8. Pascual J, Del Castillo D, Cabello M, Pallardó L, Grinyó JM, Fernández AM, Brunet M. Interaction between everolimus and tacrolimus in renal transplant recipients: a pharmacokinetic controlled trial. *Transplantation* 2010;89:994-1000.
 9. Christiaans M, Langer R, Vitko S, Hené R, Tedesco H, Cassuto E, et al. Everolimus and very low exposure of tacrolimus provides good efficacy in de novo renal transplant recipients (RTxR) at 12 months *Am J Transplant* 2010;10(Suppl 4):151(abstract).
 10. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al., ZEUS Study Investigators. Everolimus based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;377:837-47.
 11. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int* 2011;79:897-907.
 12. Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V, et al. BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2004;78:1069-73.