

Conversión a inhibidores de mTOR con una función renal normal. ¿Por qué no lo hacemos más?

J.M. Cruzado

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, IDIBELL. L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2011;2(3):6-9

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jun.10991

INTRODUCCIÓN

La conversión de inhibidores de la calcineurina (ICN) a inhibidores de la mTOR (*mammalian target of rapamycin*) de forma preventiva (se entiende para prevenir la pérdida de función renal) no forma parte de la práctica clínica habitual en la mayoría de centros de trasplante. La mayoría de las conversiones se realizan de forma reactiva ante efectos adversos directos (nefrotoxicidad) o indirectamente (infecciones, neoplasias, etc.) relacionados con el uso de los ICN. Estas conversiones tardías se asocian con cierta frecuencia a efectos adversos que obligan a la retirada del inhibidor de mTOR, especialmente cuando existe insuficiencia renal¹. Un estudio reciente prospectivo y aleatorizado ha demostrado beneficios sobre la función renal al año del trasplante, a pesar de un leve incremento de la incidencia de rechazo agudo tras una conversión a everolimus realizada entre cuatro y cinco meses después del trasplante².

Aunque no existan biomarcadores que predigan fehacientemente el éxito de la conversión, sí que existen datos clínicos que se asocian con ausencia de complicaciones, fundamentalmente una función renal normal y la ausencia de proteinuria. Por otro lado, no existe consenso acerca de cuándo es el mejor momento para realizar esta maniobra de conversión (antes de un mes, tres meses, seis meses, doce meses), aunque los datos del estudio ZEUS apoyarían una conversión alrededor del sexto mes. Finalmente, la estrategia de conversión puede ser abrupta o solapada. En nuestra opinión, la forma abrupta ofrece menos complicaciones siempre y cuando se realice sin dosis de carga y con una monitorización clínica y de niveles a los cinco-siete días tras la conversión.

Correspondencia: José María Cruzado

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. Universidad de Barcelona. IDIBELL. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet del Llobregat. Barcelona. jmcruzado@bellvitgehospital.cat

CASO CLÍNICO 1

Presentación del caso

Un hombre de 43 años con nefropatía IgA recibió un primer trasplante renal en 2003. En ese momento fue tratado con ciclosporina (CsA), micofenolato mofetilo (MMF) y prednisona. A los seis días fue necesario realizar una trasplantectomía por ausencia de vascularización del injerto. El diagnóstico de sospecha fue de rechazo vascular agudo, pero el examen histológico no fue concluyente. Además, el PRA (*panel reactive antibodies*) fue negativo y en el posterior seguimiento en hemodiálisis el paciente se mantuvo sin sensibilización HLA.

En febrero de 2005 se le practicó un segundo trasplante de donante haploidéntico. Dados los antecedentes, se utilizó una pauta de inducción de inmunosupresión con timoglobulina, tacrolimus, MMF y esteroides. La evolución se caracterizó por una necrosis tubular aguda que requirió de dos sesiones de hemodiálisis. El paciente fue dado de alta el día 8 después del trasplante con una creatinina elevada de 247 $\mu\text{mol/l}$. El tratamiento inmunosupresor en el momento del alta era con tacrolimus a dosis altas de 16 mg/día (probablemente por un polimorfismo de metabolizador alto de este fármaco), 1 g/día de MMF y 15 mg/día de prednisona.

La evolución fue muy favorable, y se caracterizó por una recuperación completa de la función renal, de tal manera que un mes después del trasplante el filtrado glomerular era superior a 60 ml/min y la albuminuria era negativa, con unos niveles de tacrolimus de 7,5 ng/ml. A los seis meses del trasplante, el paciente presentó una hipertensión arterial que fue bien controlada con ramipril y carvedilol. Al año del trasplante, se le diagnosticó una enfermedad de Bowen, una lesión cutánea hiperqueratósica premaligna para el carcinoma escamoso, que afectaba a la calota craneal y era de carácter recidivante a pesar del tratamiento tópico. En ese momento, la función renal continuaba siendo óptima, con un filtrado glomerular superior a 60 ml/min y albuminuria negativa, y el paciente estaba en tratamiento con prednisona (5 mg/día), tacrolimus (niveles de 5,9 ng/ml) y MMF (1 g/día).

En esta situación se planteó combinar el tratamiento dermatológico tópico con una de las siguientes opciones:

1. Cambio de inmunosupresor de mantenimiento a inhibidor de mTOR.
2. Reducir la dosis de tacrolimus.
3. Retirar MMF.
4. Retirar esteroides.
5. Otras alternativas.

La opinión manifiestamente mayoritaria de la audiencia es que lo lógico en este caso (figura 1) es cambiar el inmunosupresor de mantenimiento para pasar a un inhibidor de mTOR. Esto fue, efectivamente, lo que se decidió.

Evolución

Se suspendió por completo el ICN y se realizó una conversión abrupta a everolimus, con una dosis inicial de 1,5 mg cada 12 horas, con un control a la semana para ajustar la dosis a la obtención de unos niveles de 6-8 ng/ml. Este aspecto es especialmente importante; para evitar problemas de efectos adversos relacionados con sobreexposición al fármaco o para ajustar niveles subterapéuticos, el control debe hacerse en una semana y no en un plazo de tiempo superior.

Con este tratamiento, la respuesta fue espectacular y la lesión dermatológica desapareció por completo en el plazo de un mes. Tras un seguimiento prolongado, de más de dos años después del trasplante, pudieron retirarse los esteroides, como es habitual según nuestra práctica clínica en estos pacientes con función renal óptima. En el último control, realizado en julio de 2010, el filtrado glomerular era superior a 60 ml/min,

con albuminuria negativa, y el paciente recibía tratamiento con everolimus a dosis de 1 mg/12 h (niveles de 6,5 ng/ml), MMF a dosis de 500 mg/12 h y sin esteroides, además de la medicación antihipertensiva (carvedilol a dosis de 6,25 mg/12 h y ramipril a dosis de 5 mg/día). No fue necesario administrar estatinas, probablemente porque se trataba de una persona joven y deportista.

Este caso pone de manifiesto la aplicabilidad clínica real de este cambio terapéutico a everolimus en pacientes con una excelente función renal que presentan una complicación relacionada con el uso de ICN.

CASO CLÍNICO 2

Presentación del caso

Una mujer de 44 años que presentaba una insuficiencia renal crónica secundaria a poliquistosis renal del adulto recibió un trasplante renal en noviembre de 2006. El tratamiento inmunosupresor utilizado consistió en basiliximab, CsA, MMF y esteroides. El donante era óptimo y la recuperación de la función renal fue excelente, de tal manera que a la semana del trasplante el filtrado glomerular era superior a 60 ml/min y la paciente fue dada de alta con 15 mg/día de prednisona, 250 mg/12 h de CsA y 1 g/12 h de MMF.

A los seis meses del trasplante, la paciente presentó hirsutismo, una complicación que no es infrecuente en las mujeres tratadas con ciclosporina y esteroides, junto con una clínica compatible con distrofia simpática refleja. En ese momento, la función renal continuaba siendo excelente,

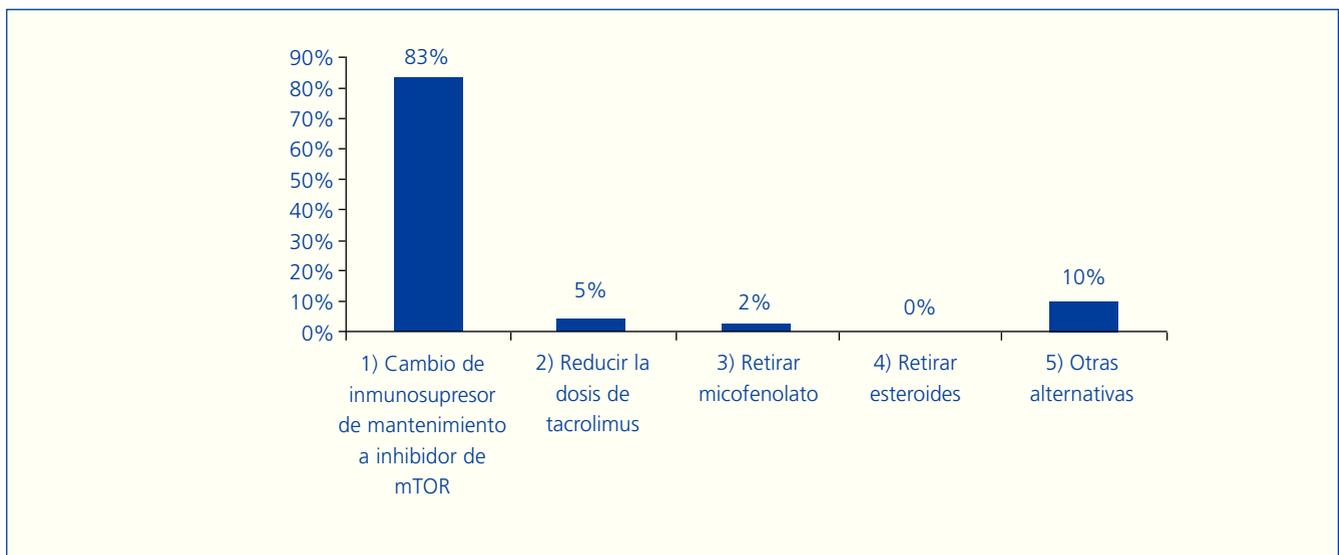


Figura 1. Votación de la audiencia respecto del caso 1.

con un filtrado glomerular estimado superior a 60 ml/min y albuminuria negativa. El tratamiento inmunosupresor consistía en prednisona a dosis de 5 mg/día, CsA a dosis de 100 mg/12 h (nivel de 125) y MMF a dosis de 1 g/día.

Aun cuando la función renal era muy buena, las complicaciones observadas incomodaban gravemente a la paciente, y en especial el hirsutismo resultaba muy invalidante y limitante desde el punto de vista social. Ante ello se plantearon las siguientes opciones:

1. Continuar igual; dada la excelente función renal no conviene correr el riesgo de que la situación se complique.
2. Retirar los esteroides, que también son causa reconocida de hirsutismo.
3. Cambiar a tacrolimus, que no tiene el efecto adverso de hirsutismo del anticalcineurínico utilizado.
4. Cambiar a everolimus.
5. Otras alternativas.

La opción de la audiencia es, claramente, el paso a everolimus (figura 2).

Evolución

Varias de las opciones planteadas en la pregunta podrían sustentarse en la experiencia clínica. Sin embargo, la excelente función renal puede tomarse como un buen marcador de éxito para la conversión a everolimus. De este modo, se optó por una conversión abrupta, sin solapamiento, a everolimus a dosis de 1,5 mg/12 h, con un control al cabo de una semana para ajustar la dosis a la obtención de unos niveles de 6-8 µg/l.

Al cabo de un mes, la paciente no había presentado ningún efecto adverso, no había clínica de distrofia simpática refleja y se observó una mejoría clara de la hipertriosis y del hirsutismo hasta su práctica desaparición. La función renal se mantuvo en todo momento estable, con un filtrado glomerular que continuaba siendo superior a 60 ml/min y albuminuria negativa.

A los 18 meses del trasplante, se retiraron los esteroides sin incidencias. Este aspecto no ha sido adecuadamente estudiado en ensayos clínicos, pero la práctica habitual en nuestra consulta indica que, en pacientes con función renal normal y con esta pauta de tratamiento, generalmente pueden suspenderse los esteroides sin mayores problemas.

En el último control realizado en junio de 2020, a los 3,5 años de la conversión, se mantenía la función renal con filtrado glomerular superior a 60 ml/min y albuminuria negativa, y la paciente recibía tratamiento con everolimus a dosis de 1 mg/12 h (nivel de 7,2 ng/ml), MMF a dosis de 500 mg/12 h, un suplemento de hierro con 40 mg/día al tratarse de una paciente premenopáusica con discreta anemia ferropénica y omeprazol a dosis de 20 mg/día.

FUNDAMENTO DE EVIDENCIA

En este contexto, tienen interés los datos obtenidos en un estudio que realizamos en colaboración con el Hospital Charité de Berlín, en el que se analizó a un conjunto de enfermos sometidos a trasplantes renales de donante vivo (con el objeto de poder disponer de células del donante) para valorar si existía relación entre la función renal después de un tiempo prolongado postrasplante y el grado de respuesta inmunológica

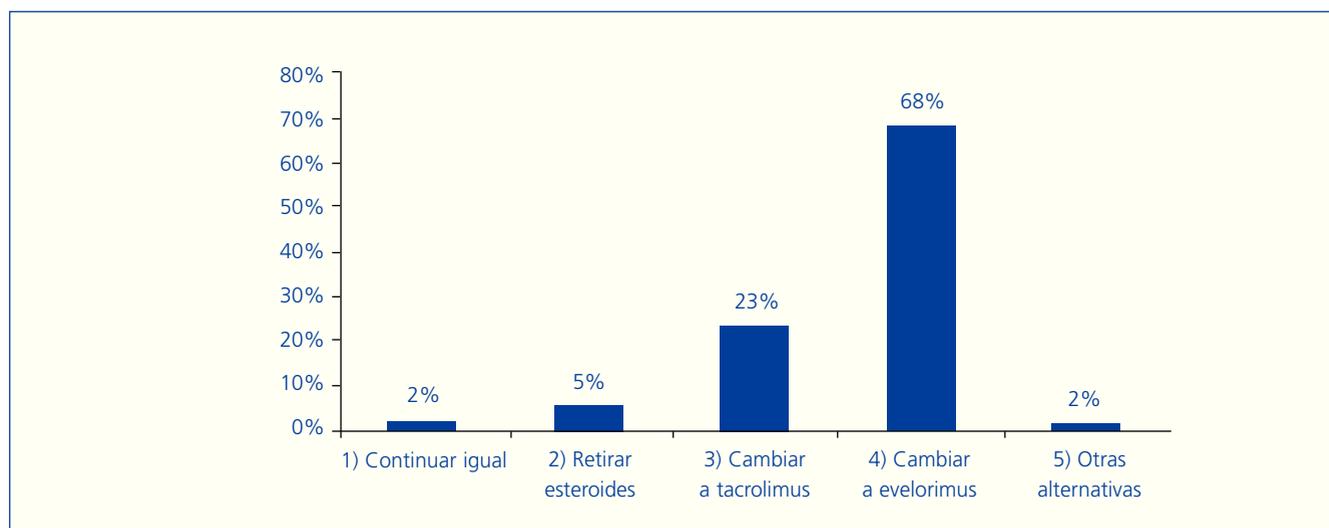


Figura 2. Votación de la audiencia respecto del caso 2.

celular frente al injerto³. Los resultados indicaron una clara relación entre la disfunción renal y la presencia de alorreactividad por vía directa o indirecta. Y también a la inversa, los pacientes sin respuesta celular frente al injerto eran los que tenían la mejor función renal. Es probable, pues, que estos enfermos, es decir, los que tienen la mejor función renal y no presentan actividad inmunológica frente al injerto, sean los que puedan beneficiarse de forma más segura de una conversión. Lo mismo indica el estudio CONVERT¹, en el que la conversión tardía a un inhibidor de mTOR (en este caso sirolimus), en comparación con la continuación con el ICN, mejoró el filtrado glomerular en mayor medida, y sin causar complicaciones, en los pacientes que tenían una buena función renal, considerada como tal a partir de un filtrado glomerular superior a 40 ml/min.

CONCLUSIÓN

Los pacientes sometidos a trasplante renal con una función renal excelente, aun cuando en nuestro caso la conversión haya sido reactiva, la experiencia y los datos existentes sugieren que son los casos en los que más fácil resulta la conversión a everolimus si ésta se realiza al cabo de unos seis

meses después del trasplante. En nuestra experiencia, esta estrategia de conversión es la que ofrece mayor probabilidad de éxito, con menos efectos adversos y menos riesgo de disfunción renal y proteinuria tras la conversión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, Del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al; Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87(2):233-42.
2. 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(9768):837-47.
3. Bestard O, Nickel P, Cruzado JM, Schoenemann C, Boenisch O, Sefrin A, et al. Circulating alloreactive T cells correlate with graft function in longstanding renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1419-29.