



Terapia inmunosupresora en trasplante renal de novo sin anticalcineurínicos

T. Olea, C. Jiménez, F. Escuín, A. García de Miguel, S. Ros y A. Sanz

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

RESUMEN

La mayoría de las pautas inmunosupresoras fueron diseñadas para disminuir la incidencia de rechazo agudo. Con la disminución de las tasas de rechazo agudo, tras la aparición de nuevos inmunosupresores en la década de los noventa, el objetivo en el futuro es disminuir la nefropatía crónica del injerto, aumentando su supervivencia.

A continuación presentamos un paciente trasplantado renal que en el post-trasplante reciente se decidió, con el fin de evitar la nefrotoxicidad, utilizar una pauta inmunosupresora sin anticalcineurínicos. Durante un período de tiempo presentó niveles por encima de 30 ng/ml. Existe, por ahora, poca experiencia en el empleo de sirolimus en asociación con Micofenolato mofetil y prednisona, en el post-trasplante inmediato.

Palabras clave: **Inmunosupresión. Nefrotoxicidad. Anticalcineurínicos. Sirolimus. Micofenolato mofetil.**

CALCINEURIN INHIBITORS-FREE IMMUNOSUPPRESSION IN EARLY RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

Calcineurin inhibitors are one of the most common drugs used for prevention of acute rejection in recipients of renal allografts. New immunosuppressors have reduced the incidence of acute renal allograft rejection. There have been numerous recent attempts to develop alternative patterns of immunosuppressors for prevention of chronic renal allograft failure, and enhancing its survival.

We described a patient who developed numerous complications after the initial postransplant period. He was treated with a calcineurin inhibitors-free immunosuppression in order to avoid nephrotoxicity, but had over 30 ng/ml of sirolimus. Renal function was impaired after cyclosporine withdrawal. Sirolimus was used in association with mycophenolate mofetil and prednisone.

Key words: **Immunosuppression. Nephrotoxicity. Calcineurin inhibitors. Sirolimus. Mycophenolate mofetil.**

Correspondencia: Dra. T. Olea
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: tolea@uoc.edu

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la calcineurina han demostrado ser eficaces en la prevención del rechazo agudo del trasplante renal, pero uno de sus efectos adversos más importantes es la nefrotoxicidad¹⁻⁴, siendo el fracaso crónico del injerto de causa inmunológica y no inmunológica la primera causa de pérdida del injerto.

Nuevos estudios demuestran una supervivencia del receptor e injerto y una incidencia de rechazo agudo similar con sirolimus y ciclosporina^{4,5}.

La nefrotoxicidad asociada a ciclosporina y tacrolimus se atribuye en parte al bloqueo de calcineurina^{6,7}. Sirolimus actúa inhibiendo la activación de los linfocitos T en un estadio posterior⁸⁻¹⁰. La nefrotoxicidad no se describe como un efecto secundario de sirolimus, lo que podría aumentar la supervivencia del injerto a medio y largo plazo. En las biopsias de protocolo realizadas antes de los catorce meses, ya se demuestra que la toxicidad de los anticalcineurínicos condiciona la evolución del injerto, por lo que evitar éstos de forma temprana podría aumentar la supervivencia de éste¹¹. Presentamos un caso de trasplante renal con múltiples complicaciones en el postoperatorio inmediato, que fue tratado con esteroides, sirolimus y micofenolato mofetil, con el fin de evitar la nefrotoxicidad asociada a los anticalcineurínicos¹².

CASO CLÍNICO

Varón de 33 años con antecedentes de HTA en tratamiento con enalapril 10 mg/día, atirosis congénita, retraso psicomotor leve, criptorquidia unilateral intervenida, agenesia testicular izda., insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía por reflujo con glomeruloesclerosis segmentaria y focal secundaria en diálisis peritoneal desde hace 20 meses. Se realizó omentectomía mayor por atrapamiento del catéter peritoneal en dos tiempos al mes de iniciar diálisis. Hiperparatiroidismo secundario moderado. Diuresis residual de 1 l/día, y exploración física sin alteraciones en el momento de ser llamado para trasplante renal. El donante era varón de 52 años, fallecido por hemorragia cerebral (aneurisma). Tiempo de isquemia fría de 23 horas. El receptor presentaba un título de anticuerpos frente a panel del 0%, compartía grupo sanguíneo (A), 1 DR y 1A. Prueba cruzada: negativa. Serología: VIH, VHB, VHC, IgG CMV negativos. Se realizó profilaxis con cotrimoxazol y ganciclovir.

Se inicia, inmunosupresión con esteroides, ciclosporina, y basiliximab, asociándose sirolimus al ini-

ciar tolerancia. Presenta un retraso en la función del injerto de 3 días, sin necesidad de hemodiálisis. Comienza diuresis eficaz el 4º día. El 5º día se realiza cistografía retrógrada objetivándose dos fístulas urinarias a nivel de la anastomosis uretero-vesical, por necrosis ureteral, por lo que el día 14 se realiza anastomosis pielopiélica y nefrectomía izquierda del riñón nativo. Se deja nefrostomía y un pig-tail. (Cr 4,0 mg/dl). El día 24 (Cr 6,2 mg/dl), se demuestra una nueva fístula a nivel de la anastomosis pielopiélica, que se decide resolver mediante tratamiento conservador. Al día siguiente, se realiza biopsia renal compatible con toxicidad por ciclosporina. Se disminuyen dosis de ciclosporina, con niveles según figura 1, y tras no objetivarse mejoría de función renal, se realiza una RMN donde presenta múltiples infartos a nivel del polo superior renal, que pudieran estar en relación con afectación de alguna arteria polar, se constata una dilatación piélica y ectasia calicial producida por un linfocele, que es drenado (cultivos estériles), y se deja drenaje. También existe compresión de vena ilíaca izquierda por el linfocele.

Durante el último mes del ingreso, el paciente permaneció con fiebre elevada, a pesar de recibir distintas combinaciones de tratamiento con levofloxacino, teicoplanina, ceftazidima, imipenem, fluconazol, y presentando Cr 5,4 mg/dl. El foco clínicamente se sitúa, en todo momento a nivel del injerto.

El día 58, se suspende ciclosporina, y se inicia MMF (dosis 2 g/día), con idea de eliminar la toxicidad por anticalcineurínicos. El día 65, continúa Cr 5,5 mg/dl, por lo que se realiza nueva biopsia renal, sugestiva de pielonefritis aguda. Se inician teicoplanina e imipenem. Tras mantener antibióticos durante un mes, persiste fiebre, con hemocultivos, urocultivos, coprocultivos negativos para micobacterias, bacterias, hongos y virus, hormonas tiroideas normales. Radiografías de tórax repetidas normales. El foco febril, clínica y gammagráficamente (con galio) se localiza a nivel del injerto, sin encontrarse regiones captantes a otro nivel. Se retira pig-tail. El día 98 (Cr 5,3 mg/dl), se realiza nueva biopsia renal, con el siguiente diagnóstico: de 15 glomérulos 4 están esclerosados, fibrosis intersticial y extensa atrofia tubular con infiltrados inflamatorios crónicos de tipo inespecífico, compatible con nefritis intersticial crónica moderada. Se suspenden los antibióticos. Se reciben niveles de sirolimus de 42 ng/dl. Se disminuye dosis de sirolimus, manteniéndose niveles ≈ 15 ng/dl, según figura 1. Desaparece fiebre, y comienza mejoría de función renal. Al alta (día 123): Cr 3,2 mg/dl, CICr 26 ml/min. La proteinuria durante todo el ingreso se mantuvieron entre 0,6-1,4 g/día. Actualmente y después de 11 meses de seguimien-

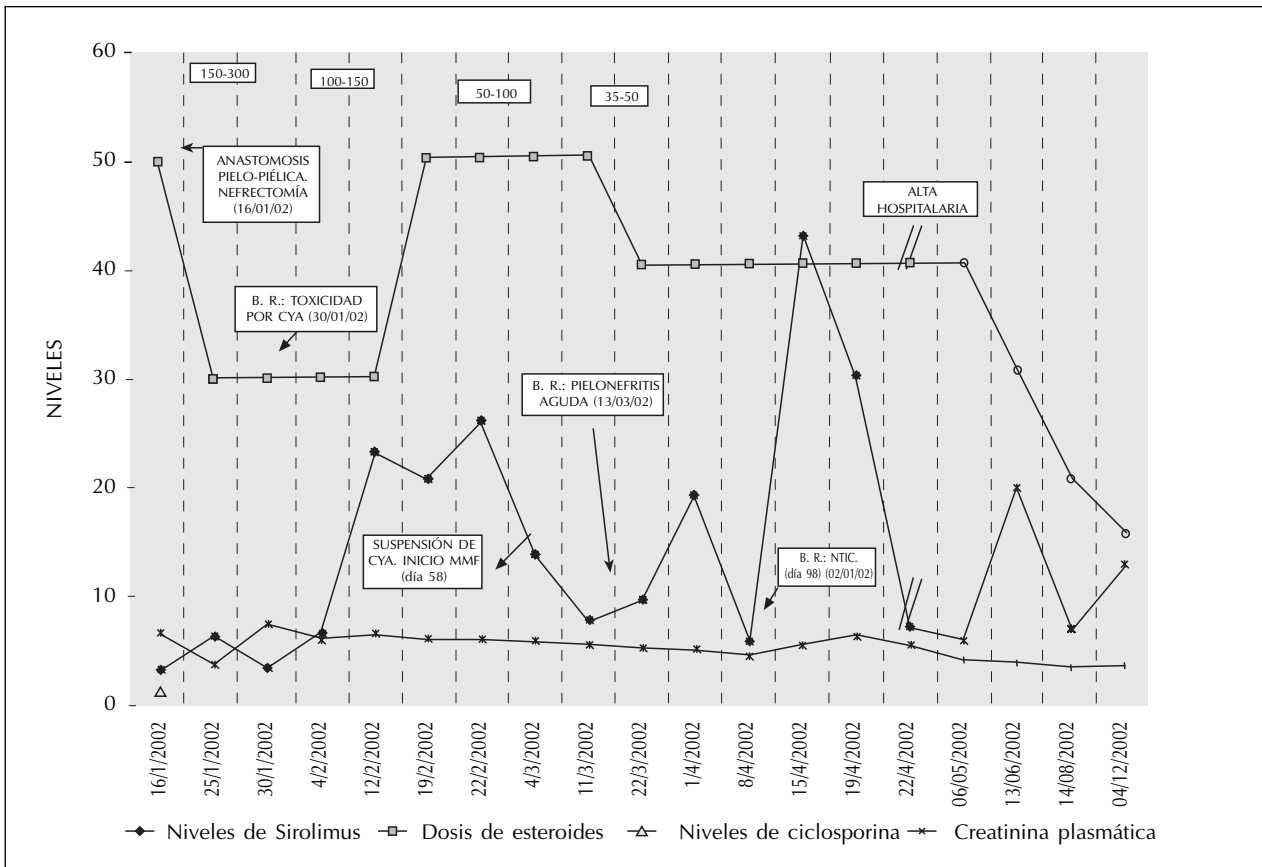


Fig. 1.—Niveles de inmunosupresores y función renal.

to, mantiene una función renal estable con Cr 2,9 mg/dl y CICr 33 ml/min, sin haber aumentado la proteinuria durante el seguimiento. La inmunosupresión, actual consiste en prednisona (15 mg/día en descenso), micofenolato-mofetil (1.000 mg/día) y rapamune (niveles entre 6-12 ng/mL).

DISCUSIÓN

Presentamos un paciente con problemas urológicos, con toxicidad por ciclosporina y, que por problemas logísticos estuvo expuesto a niveles muy elevados de sirolimus (42 ng/ml). A pesar del mal pronóstico del injerto (tiempo de isquemia fría prolongado, retraso de la función inicial del injerto, complicaciones de las vías urinarias, infarto renal del polo superior, pielonefritis aguda, toxicidad por anticalcineurínicos), debido a la insuficiencia renal moderada-severa que mantuvo durante tres meses, con la pauta de inmunosupresión sin anticalcineurínicos,

mantiene una función renal estable después de once meses.

Los anticalcineurínicos constituyen en la actualidad, la base de la mayoría de las pautas inmunosupresoras. Su gran utilización ha permitido, disponer de una amplia experiencia clínica sobre su eficacia y efectos adversos. Hipertensión arterial, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, acné son algunos de los efectos secundarios más frecuentes. La nefrotoxicidad asociada a ciclosporina y tacrolimus se atribuye en parte, al bloqueo de calcineurina. La ciclosporina produce vasoconstricción al potenciar la endotelina y actuar sobre el metabolismo del ácido araquidónico a favor del tromboxano. Todo esto induce cambios hemodinámicos perjudiciales a nivel glomerular.

Sirolimus, no inhibe la calcineurina, al actuar en un paso posterior, inhibiendo la proliferación celular dependiente de citocinas en la fase G1-S del ciclo de división celular. Desde su introducción en 1999, ha demostrado en combinación con ciclosporina y

prednisona una disminución de la incidencia de rechazo agudo en comparación con azatioprina y placebo. Desde entonces, se ha empleado en combinación con distintos inmunosupresores y se han descrito nuevas indicaciones^{5, 12-15}.

Nuevos estudios sugieren una supervivencia del receptor e injerto y una incidencia de rechazo agudo similar con sirolimus y ciclosporina. En un grupo se utilizaba sirolimus en asociación con esteroides y MMF durante 12 meses, con un efecto favorable sobre la supervivencia del injerto y del paciente respecto al grupo con ciclosporina, MMF y esteroides^{12, 15}.

En nuestro paciente se inició tratamiento con sirolimus inmediatamente después de la cirugía. En un principio se continuó tratamiento con ciclosporina, que se redujo notablemente tras la primera biopsia compatible con toxicidad con ciclosporina. Tras la ausencia de mejoría a pesar de estar resueltas las múltiples complicaciones, y no existir causa aparente para no iniciarse la recuperación de la función renal, se decidió suspender ésta e iniciar MMF, con idea de disminuir la nefrotoxicidad. En ese momento se habían publicado sólo una serie de casos con esa pauta de tratamiento. La introducción de MMF fue posterior a la aparición de las fístulas urinarias.

Sirolimus puede inducir pancitopenia, dislipemia, neumonitis intersticial, tubulo-toxicidad y también se han descrito hipocaliemia e hipomagnesemia.

Una discreta dislipemia, que ya presentaba previa al trasplante, debido a su hipotiroidismo primario, fue el único efecto secundario, que se objetivó tras la administración de la nueva pauta inmunosupresora. Fue corregida sin mayor trascendencia en el plazo de dos meses tras iniciar estatinas a dosis bajas^{16, 17}.

Cabe destacar, que el paciente mantuvo fiebre sin leucocitosis, ni foco aparente coincidiendo con niveles muy elevados de sirolimus. Éstos fueron condicionados en algún momento por el retraso de los resultados de los niveles (aproximadamente una semana desde la fecha de extracción) debido a cuestiones logísticas, ya que se determinaban en otra ciudad distinta. Tras la realización de biopsia renal, se confirmó la resolución de la pielonefritis aguda, y la ausencia de nefrotoxicidad y de rechazo agudo, según criterios Banff¹⁸, hemocultivos estériles para bacterias, hongos y micobacterias; urocultivos persistentemente negativos para bacterias, micobacterias y hongos; antigenemias de CMV negativas y serologías víricas negativas. Parece además poco probable que la nefritis tubulointersticial crónica fuera producida por otro de tipo de medicación ya que el tratamiento era similar al recibido durante el primer mes post-trasplante. Ante la mejoría de la fun-

ción renal tras la reducción de dosis de sirolimus y la consiguiente disminución de los niveles plasmáticos, se pensó en la posibilidad de toxicidad intersticial renal por sirolimus. No parece extraño a pensar que si sirolimus es capaz de producir neumonitis intersticial, podría producir afectación intersticial renal con niveles sanguíneos muy elevados, por un mecanismo similar. La neumonitis producida por sirolimus parece ser atribuida a un mecanismo inmunológico, por hipersensibilidad mediada por linfocitos T y toxicidad directa¹⁹⁻²¹. Por otro lado, en las biopsias pulmonares realizadas, con frecuencia muestran neumocitos tipo II displásicos, con linfocitosis y fibrosis, que resulta paradójico dado que sirolimus inhibe la fibrosis.

En resumen, con la aparición de nuevos inmunosupresores, el objetivo en el futuro, será la prevención del rechazo crónico del injerto, con el fin de aumentar la supervivencia de éste, y diseñar nuevas pautas más personalizadas y menos nefrotóxicas para el injerto. El empleo en combinación con nuevas asociaciones de inmunosupresores y la utilización más amplia de éstos, nos permitirá tener una mayor experiencia clínica sobre su eficacia y efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM: Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles's hell of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 50: 1089, 1996.
2. Andoh TF, Burdmann EA, Bennett WM: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations. *Semin Nephrol* 17: 34, 1997.
3. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP y cols.: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 64: 436, 1997.
4. Groth CG, Bächman L, Morales JM y cols.: Sirolimus (rapamycin) based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation* 67: 1036, 1999.
5. Murgia MG, Jordan S, Kahan BD: The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone treated renal transplant patients. *Kidney Int* 49: 209, 1996.
6. Kelly P, Kahan BD: Review: metabolism of immunosuppressant drugs. *Curr Drug Metab* 3 (3): 275-287, 2002.
7. Liu J, Farmer JD Jr, Lane C, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporine A and FKBP-FK-506 complexes. *Cell* 66: 807, 1991.
8. Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML: Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *Kidney Int* 59: 1, 2001.
9. Sehgal SN: Rapamune (sirolimus, rapamycin): an overview of mechanism of action. *Ther Drug Monit* 17: 660, 1995.
10. Brattström C, Säwe J, Tyden G y cols.: Kinetics and dynamics of single oral doses of sirolimus in sixteen renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 20: 186, 1999.
11. Seron D, Moreso R, Fulladosa X, Hueso M, Carrera M, Grinyó JM: Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis

TERAPIA INMUNOSUPRESORA SIN ANTICALCINEURÍNICOS

- in sequential protocol biopsies. *Kidney Int* Feb; 61 (2): 727-733, 2002.
12. Kreis H, Cisterne JM y cols.: Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 69: 1252-1260, 2000.
 13. Satter M, Guengerich P, Yun CH, Christains U, Sewing KF: Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of the FK-506 and rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 20: 186, 1992.
 14. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J y cols.: RAVEL Study Group. A randomised comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 6; 346 (23): 1773-1780, 2002.
 15. Fletchner S, Goldfarb D, Modlin C, Jingyuan Feng, Venkatesh K, Mastroianni B y cols.: Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 8: 1070-1076, 2002.
 16. Massy ZA, De Brandt JP, Morelon E, Thevenin M, Lacour B y cols.: Hyperlipidaemia and post-heparin lipase activities in renal transplant recipients treated with sirolimus and cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant* 15: 298, 2000.
 17. Bertram LK, Heim-Duthoy KL, Singer GG, Watschinger B, Germain MJ, Bastani B: The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 72 (2): 223-227, 2001.
 18. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H y cols.: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44: 411, 1993.
 19. Morelon E., Stem M, Israël-Biet D, Correas JM y cols.: Characteristics of Sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 72: 787-790, 2001.
 20. Morelon E, Stern M, Kreis H: Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 343 (3): 225, 2000.
 21. Morelon E, Stem S, Kreis H: Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 343 (24): 1815, 2000.
 22. Sollinger HW for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225, 1995.
 23. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: a blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection episodes in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1029, 1996.
 24. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for the prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321, 1995.
 25. Smak Gregoor JPG, Hesse CJ, Van Gelder T y cols.: Relation of mycophenolic acid levels and adverse events in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 30: 1192, 1998.