



PREFACIO

Sirolimus y trasplante renal

J. M. Campistol

Hospital Clínic de Barcelona.

En los últimos años hemos asistido a un profundo cambio en las prioridades y objetivos del trasplante renal. De la época de la Azatioprina, con tasas de rechazo agudo superiores al 85%, con la administración reiterativa de pulsos de esteroides, hemos pasado a unas tasas actuales de rechazo agudo inferiores al 10% y a la posibilidad de no administrar y/o eliminar los corticoesteroides. Este cambio tan espectacular ha sido debido a la introducción de los nuevos fármacos inmunosupresores, siendo la ciclosporina A la pionera en el control de los episodios de rechazo agudo. Más recientemente la introducción de tacrolimus, mofetil micofenolato y sirolimus ha permitido controlar los episodios de rechazo hasta alcanzar las cifras actuales inferiores al 10%. Este dramático y espectacular descenso en la incidencia de rechazo agudo ha comportado una mejoría significativa de los resultados del trasplante renal a corto plazo (1 año) con cifras de supervivencia del injerto y del paciente superiores al 90% y difíciles de mejorar. A pesar de esta mejoría de los resultados a corto plazo del trasplante renal, la supervivencia media del injerto renal no ha mejorado en los últimos 10 años, con una estabilización de los resultados a largo plazo. Este hecho ha sido fundamentalmente debido al desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante como causa principal de pérdida de injertos renales y a la muerte del paciente con injerto funcional, especialmente de causa cardiovascular y cáncer. En el desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante, el tratamiento con los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y por su efecto nefrotóxico inherente, han jugado un papel destacado en la patogénesis de esta entidad.

Correspondencia: Dr. J. M. Campistol
Servicio de Nefrología
Hospital Clínic
Barcelona
E-mail: jmcampis@clinic.ub.es

Actualmente disponemos de una nueva familia de fármacos inmunosupresores, los inhibidores de la m-TOR (sirolimus y everolimus), con una estructura química parecida al tacrolimus con el cual comparten la misma inmunofilina FKBP, pero con un mecanismo de acción completamente distinto bloqueando una encima central de la proliferación celular como es m-TOR. El bloqueo de esta enzima comporta no solamente un potente efecto inmunosupresor al bloquear el efecto de la interleucina-2 sobre linfocitos T, sino que también tiene importantes repercusiones sobre otras estirpes celulares con importante papel patogénico en el desarrollo de rechazo crónico. Además, por su mecanismo de acción, bloquean en parte la vía enzimática Akt, que supone una de las vías proliferativas utilizadas por muchos tumores con mutaciones en el antioncogen PTEN, por lo cual desarrollan también un potente efecto antitumoral. Además de su capacidad inmunosupresora, antiproliferativa y antitumoral, aporta la ventaja de la ausencia de nefrotoxicidad, una ventaja evidente en trasplante de órganos sólidos, especialmente en trasplante renal. La introducción de sirolimus en el trasplante renal ha sido más lenta de lo que cabría esperar por sus potenciales características y quizá no está cumpliendo las expectativas puestas en su utilización y desarrollo. Sería largo analizar los motivos de esta lenta introducción pero creo que un elemento esencial es la confusión en su forma de utilización y su perfil de seguridad. La utilización de sirolimus ha supuesto un cambio cualitativo importante respecto la inmunosupresión clásica, con la eliminación de los inhibidores de la calcineurina, lo cual siempre comporta una cierta resistencia y dificultad al cambio. Además, la descripción de una serie de efectos adversos poco frecuentes y conocidos hasta la fecha, ha provocado una cierta reticencia de los médicos de trasplante para la utilización de sirolimus. Creemos que el sirolimus, por su mecanismo de acción, efecto antiproliferativo y antitumoral y por su perfil de seguridad, podría ser el fármaco ideal a utilizar en terapia de mantenimiento. El mejor conocimien-

to del fármaco y unas guías prácticas de utilización, tanto en trasplante renal de novo, como en conversión, deberían ayudar a conseguir nuestros objetivos, que no son más que prolongar la supervivencia del injerto y del paciente con una mejor calidad de vida. Este monográfico pretende revisar todo el conocimiento actual sobre sirolimus y proporcionar unas guías de utilización práctica del fármaco que ayu-

den a su correcto manejo. Creo que la realización de una reunión de consenso con expertos en el uso del fármaco ha facilitado este objetivo y aprovecho para agradecer a todos los implicados en este número monográfico y al laboratorio Wyeth su sensibilidad y colaboración en la elaboración de este monográfico.