

Necesidad de nuevas estrategias preventivas para prevenir la disfunción crónica del injerto renal

J. Pascual

Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

Nefrología Sup Ext 2011;2(3):1-5

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jun.10990

INTRODUCCIÓN

La nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina (ICN) ha sido el motivo central de preocupación en el tratamiento del paciente trasplantado renal. En la actualidad se extiende la idea de que otras causas de pérdida del injerto son tan importantes o incluso más¹. No obstante, sigue siendo evidente la necesidad de estrategias inmunosupresoras de protección renal, ya que una de las causas más frecuentes de entrada de pacientes en diálisis es la pérdida del injerto. Esta vuelta a la diálisis varía en las distintas unidades, pero puede situarse en un 4-5% anual. Para mejorar la protección renal se utilizan actualmente tres estrategias generales para la modificación de la inmunosupresión (tabla 1). La primera, y la más ampliamente utilizada por los nefrólogos, consiste en tratar de reducir con el tiempo la dosis de anticalcineurínicos, dejando al paciente generalmente con un tratamiento con tacrolimus, o en algunos casos con ciclosporina, en dosis o exposición baja, junto con algún derivado del ácido micofenólico (MPA). Otra opción que se va desarrollando es la de minimización de los ICN desde el principio o precozmente, mediante el uso de ciclosporina o tacrolimus, añadiendo inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) a exposición muy baja; hay multitud de ensayos clínicos que demuestran que esto es posible. Finalmente, otra opción consiste en eliminar de forma precoz el ICN, dejando al paciente en tratamiento con un inhibidor de mTOR y MPA.

MINIMIZACIÓN DE INHIBIDORES DE CALCINEURINA MÁS ÁCIDO MICOFENÓLICO

Estas diferentes estrategias de protección renal han tenido diversa suerte hasta el momento en cuanto a frecuencia de utilización por parte de los nefrólogos clínicos. La más empleada y la más cómoda es, sin duda, la primera de ellas, consistente en reducir las dosis de ICN y mantener tacrolimus en dosis bajas, combinado con MPA. Con ello se con-

siguen excelentes resultados a corto plazo, pero el pronóstico a medio y largo plazo, aunque ha mejorado algo respecto a lo que ocurría hace unos años, no es tan bueno y se va perdiendo el beneficio inicial obtenido. Así, la supervivencia del injerto es excelente a un año, pero desciende hasta el 70% a los cinco años y hasta el 45-50% a los 10 años; un tercio de los pacientes fallece o sufre una pérdida del injerto en un plazo de cinco años².

Además, hay también otros motivos de preocupación en cuanto a la evolución de estos pacientes. El riesgo cardiovascular es 46 veces superior al de la población general en el tramo de edad comprendido entre 40 y 49 años³. La muerte con injerto funcional es muy frecuente y se debe, en un 40% de los casos, a causas cardiovasculares y en otro 40% a neoplasias malignas⁴. Los injertos con fibrosis de grado I alcanzan el 100% a los tres años, y los de grado II son un 70% a los cinco años⁵. Por otra parte, se producen infecciones virales emergentes, como la del virus BK.

En resumen, con la pauta con la que los nefrólogos se sienten actualmente más cómodos, es decir, reduciendo la dosis de tacrolimus y combinándola con MPA, se consiguen éxitos importantes a corto plazo, y en algunos casos incluso a largo plazo, pero sabemos que lo que actualmente podemos esperar a largo plazo es limitado.

La prevalencia de la nefrotoxicidad por ICN aumenta progresivamente en función del tiempo transcurrido tras el trasplante. Los trabajos ya clásicos al respecto describen que la nefrotoxicidad afecta al 100% de los pacientes a los 10 años, a pesar de la normalidad aparente de la función renal o una ausencia de pérdidas graves del injerto a pesar de esa histología⁵. En los últimos años se ha observado que hay también muchas pérdidas del injerto en las que el mecanismo que lleva al fallo renal es la aloinmunidad, a través del rechazo subclínico, rechazo crónico humoral, etc., con la pauta habitualmente utilizada¹. Se ha constatado, pues, que la nefrotoxicidad de tacrolimus no es tan relevante como se pensaba en la pérdida de los injertos, ya que hay un importante componente inmunológico. Conviene señalar, no obstante, que esto se da, en general, con la pauta de tratamiento de tacrolimus asociado con MPA, que es la habitualmente empleada.

Correspondencia: Julio Pascual
Servicio de Nefrología.
Hospital del Mar. Barcelona.
jpascualsantos@hospitaldelmar.cat

Tabla 1. Estrategias inmunosupresoras de protección renal

Estrategia	Tratamiento
a) Minimización de ICN (<i>de novo</i> o precoz)	ICN a dosis bajas + MPA
b) Minimización de ICN (<i>de novo</i> o precoz)	ICN a dosis bajas + inhibidor de mTOR
c) Eliminación precoz de ICN	Inhibidor de mTOR + MPA

ICN: inhibidor de calcineurina; MPA: ácido micofenólico; mTOR: mammalian target of rapamycin.

El filtrado glomerular observado de manera inicial, al año del trasplante, es un potente predictor de la supervivencia del injerto a cinco años⁶. En ocasiones, puede haber una creatinina que se mantenga relativamente estable, pero que esconde, de hecho, un descenso del filtrado glomerular, de tal manera que cuando el clínico reacciona en el momento en el que la creatinina empieza a subir es ya demasiado tarde. El estudio Iceberg Renal pone de manifiesto claramente que la mayor parte de casos de disfunción crónica del injerto pasan desapercibidos porque no se realizan biopsias suficientes para buscar este diagnóstico. En dicho estudio, en el 41% de los pacientes en quienes se diagnosticó una disfunción crónica por criterios analíticos no había habido un diagnóstico por criterios clínicos⁷.

INHIBIDORES DE mTOR

Los inhibidores de mTOR empezaron a utilizarse hace diez años, con la introducción de sirolimus, que fue seguida de la de everolimus. Estos fármacos tienen diversos mecanismos de acción que podrían mejorar los resultados a largo plazo (figura 1). Entre sus características cabe destacar la baja incidencia de rechazo agudo asociada con su empleo⁸⁻¹¹, el hecho de que permiten una minimización de la exposición a los ICN, con lo que reducen la toxicidad de éstos¹², la baja incidencia de infección por citomegalovirus (CMV) y por virus BK^{13,14}, los evidentes efectos antineoplásicos¹⁵, la inhibición de la remodelación vascular⁹, la acción antiproliferativa^{15,16}, la posible reducción de la fibrosis del injerto, sobre todo en modelos experimentales, que deberá confirmarse mediante nuevos estudios clínicos^{17,18}, y los posibles beneficios cardiovasculares que se están investigando actualmente en ensayos clínicos^{19,20}.

No obstante, el estudio CONVERT ha puesto de manifiesto que la conversión a inhibidores de mTOR no aporta un efecto beneficioso si se realiza de forma tardía, cuando ya hay un deterioro grave de la función renal²¹. En efecto, el paso a estos fármacos sólo fue favorable en los pacientes con un filtrado glomerular preservado (>40 ml/min) y una excreción urinaria de proteínas normal o proteinuria mínima o no muy relevante al inicio del tratamiento. En cambio, los pacientes con un daño grave del aloinjerto renal (filtración glomerular 20-40 ml/min) mostraron poco beneficio (o incluso un efecto negativo) en

cuanto a la supervivencia del injerto tras la conversión a un inhibidor de mTOR. Los resultados del estudio CONVERT subrayan, pues, la necesidad de la conversión a inhibidores de mTOR antes de que el aloinjerto haya sufrido una lesión permanente.

En el estudio observacional Everodata Renal se investigó la evolución de la función renal antes y después de la conversión a everolimus en más de 300 pacientes. Esta conversión consiguió revertir la tendencia al empeoramiento de la función renal observada en los tres-seis meses previos al inicio del tratamiento, que mostraba una pendiente de disminución del filtrado glomerular respecto al tiempo de $-1,09$ ($p < 0,05$). En los 12 meses siguientes al inicio del tratamiento con everolimus, la pendiente se hizo positiva ($+0,39$; $p < 0,05$)²². Parece pues que, globalmente, puede cambiarse esa tendencia lenta y progresiva a la pérdida funcional. Aun así, hay que tener en cuenta que hay un grupo de pacientes en los que debe suspenderse este fármaco por mala tolerabilidad y volver a tacrolimus.

A pesar de las ventajas observadas con la conversión a un inhibidor de mTOR, esta conducta terapéutica no se ha generalizado. En el paciente *de novo*, las tres causas que parecen más relevantes son: 1) el temor a potenciales complicaciones de la herida, que no cicatriza bien con este fármaco;

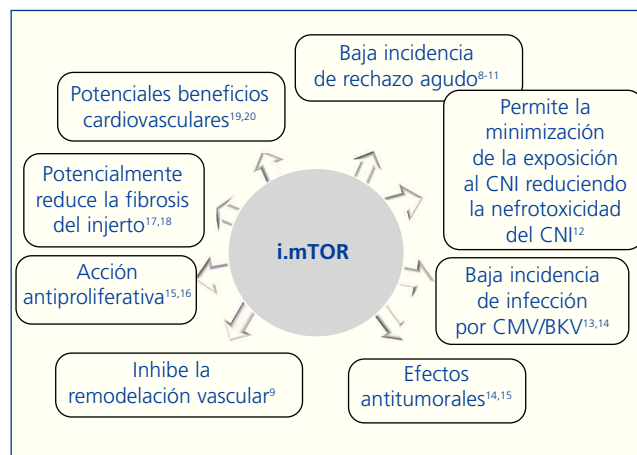


Figura 1. Mecanismos de acción de los inhibidores de mTOR (i.mTOR) que podrían mejorar los resultados a largo plazo del trasplante renal.

2) la percepción de una eficacia inferior en la prevención del rechazo agudo, y 3) la mayor dificultad de manejo (niveles erráticos, etc.) respecto al tratamiento estándar con tacrolimus y MPA. En el paciente en mantenimiento, las causas que explican un uso poco generalizado pueden ser: 1) la mayor dificultad de uso en comparación con el tratamiento estándar; 2) el hecho de que la conversión requiera la dedicación de tiempo y recursos (en vez de una visita cada tres-cuatro meses hay que pasar, al principio, a una visita semanal, que pasará luego a quincenal o mensual), y 3) que las implicaciones de disfunción del injerto renal a largo plazo no se perciben con la misma importancia que el riesgo, aunque sea poco frecuente, de rechazo y de complicaciones al realizar la conversión en un paciente estable. De hecho, se pondera más este riesgo bajo que el 4-5% anual de pacientes que tienen que volver a diálisis. Conviene destacar que las nuevas evidencias destacan que se produce un daño renal por disfunción inmunológica como principal causante de la disfunción a medio-largo plazo. El daño no se atribuye ya básicamente a la nefrotoxicidad, sino también en gran parte a un mecanismo inmunológico. No obstante, no está demostrado que esta disfunción inmunológica aumente al minimizar o retirar el ICN o con la conversión a un inhibidor de mTOR, sino más bien en presencia de combinaciones de ICN más MPA, que es la pauta más habitualmente utilizada para la protección renal. Es decir: se diagnostican muchos casos de rechazo crónico humoral, pero la inmensa mayoría de casos reciben tratamiento con tacrolimus-MPA.

Centrándonos en las posibilidades de utilización de los inhibidores de mTOR, podemos esquematizarlas en dos principales: la minimización del ICN para mantenerlo en dosis bajas, añadiendo el inhibidor de mTOR, o la eliminación precoz del ICN para pasar al inhibidor de mTOR más MPA.

MINIMIZACIÓN DE INHIBIDORES DE CALCINEURINA MÁS INHIBIDOR DE mTOR

En pacientes *de novo*, hay diversos ensayos clínicos que ponen claramente de manifiesto la eficacia y la seguridad de una minimización del ICN junto con el uso de everolimus^{14,23-25}. El más reciente de ellos, el ensayo ASSET, ha utilizado una minimización extrema de tacrolimus junto con everolimus *de novo*²⁵. En este estudio, el rechazo agudo al año es idéntico al que se obtiene en el grupo de tratamiento más eficaz y seguro del ensayo SYMPHONY basado en tacrolimus-MPA (aproximadamente un 12,5% al año)²⁶. En el amplio estudio norteamericano de registro de everolimus (ensayo A2309), que dispone de un grupo amplio de control con MPA y analiza el uso de everolimus en dos dosis (1,5 y 3 mg/día), se pone de manifiesto que con el empleo de everolimus *de novo* y dosis bajas de ciclosporina pudo reducirse en aproximadamente un 60% el nivel medio de exposición a ciclosporina a los 12 meses, en comparación con lo observado con

micofenolato sódico con recubrimiento entérico (EC-MPS) más ciclosporina a dosis estándar¹⁴. La incidencia de rechazo agudo tratado fue muy similar con ambas pautas de tratamiento (el 16,2 frente al 17%) y el rechazo agudo grave (tipo >IIA de la BANFF) fue ligeramente menor (el 3,2 frente al 6,5%) (figura 2). La función renal mostró en todo momento un resultado significativamente mejor con everolimus más minimización de ciclosporina que con EC-MPS más ciclosporina a dosis estándar. De hecho, en los pacientes que un mes después del trasplante tenían una filtración glomerular <30 ml/min, el porcentaje de casos con una filtración glomerular de 60 ml/min a los 12 meses fue muy notable con everolimus más minimización de ciclosporina (el 26,2 frente al 6,3% con EC-MPS más ciclosporina a dosis estándar)¹⁴. Estos resultados obtenidos con everolimus se han observado de manera similar en ensayos en los que se empleaba tacrolimus en vez de ciclosporina, pero en este caso no disponemos todavía de estos datos de un grupo control²⁵.

ELIMINACIÓN COMPLETA PRECOZ DE INHIBIDORES DE CALCINEURINA PARA PASAR A INHIBIDOR DE mTOR MÁS ÁCIDO MICOFENÓLICO

También disponemos de evidencias favorables en el caso de la eliminación completa del ICN. Así, en el estudio ZEUS, de conversión a los 4,5 meses postrasplante, en el que se pasó de micofenolato sódico y ciclosporina a micofenolato sódico y everolimus, la prevalencia del rechazo agudo a los 12 meses fue similar (del 14,8% en el grupo de everolimus frente al 15,2% en el de ciclosporina)²⁷. La

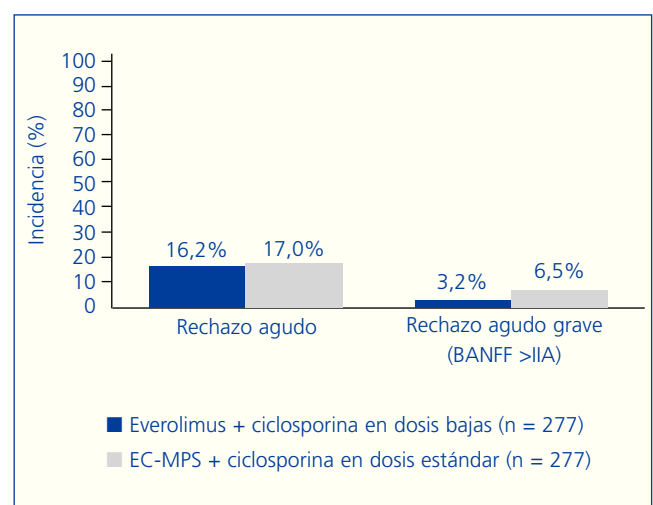


Figura 2. Estudio de registro estadounidense A2309. Incidencia de rechazo agudo a los 12 meses con un inhibidor de calcineurina (ciclosporina) y ácido micofenólico (EC-MPS) o everolimus²⁵.

función renal (figura 3) fue mejor en el grupo de conversión a everolimus que en el de ciclosporina (71,9 frente a 61,3 ml/min a los 12 meses; $p < 0,0001$, y de 68,9 frente a 61,7 ml/min a los 24 meses; $p < 0,0001$)^{27,28}.

CONCLUSIÓN

En el paciente *de novo* puede aplicarse una pauta de inhibidor de mTOR desde el primer día, pero la inmensa mayoría de clínicos ha preferido utilizar tacrolimus más MPA. Es posible que haya llegado el momento de replantearse esta conducta. Cabe la posibilidad de que los anticuerpos puedan prevenirse en parte con una pauta que en alguna medida es más potente o diferente. En este momento, tras más de una década de uso en muchos miles de pacientes, sabemos ya lo que da de sí la pauta de un ICN (tacrolimus) más MPA, con moderación en el uso de tacrolimus; el resultado es muy bueno a corto plazo, pero no tanto a medio y largo plazo.

La utilización de un inhibidor de mTOR a partir de los primeros meses en pacientes que no lo han recibido *de novo* puede hacerse de tres modos: *a*) como adición (sustituyendo a MPA y minimizando la dosis de tacrolimus); *b*) como conversión electiva para optimizar la función renal de forma precoz, y *c*) como conversión reactiva por tumores, infección por virus BK, etc., que es todavía el uso más común en la actualidad. Las evidencias que van apareciendo indican que todas estas actitudes pueden ser correctas y pueden emplearse adaptándolas a cada paciente concreto.

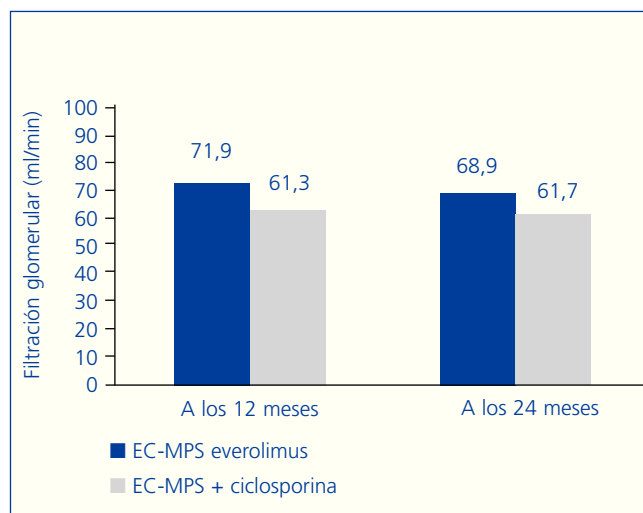


Figura 3. Estudio ZEUS. Función renal a los 12 y a los 24 meses con un inhibidor de calcineurina (ciclosporina) y ácido micofenólico (EC-MPS) o tras la eliminación precoz (en el mes 3) del inhibidor de calcineurina y la conversión a EC-MPS con everolimus ($p < 0,001$ en ambos casos).

EL SIMPOSIO «ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO EN TRASPLANTE RENAL»

El presente suplemento de la revista NEFROLOGÍA recoge dos estudios de casos clínicos presentados en el Simposio «Estrategias terapéuticas para la prevención de la disfunción del injerto en trasplante renal» celebrado en el XL Congreso de la Sociedad Española de Nefrología en Granada, en octubre de 2010. En los casos descritos, el uso de everolimus fue útil para optimizar una función renal deteriorada tras el trasplante²⁹ o mejorar lesiones tumorales o efectos estéticos indeseables³⁰. Para cada caso se desarrollan las opciones diagnósticas y terapéuticas que se plantearon en momentos puntuales de la evolución de los pacientes y cuáles fueron las preferencias de la audiencia formada mayoritariamente por médicos especialistas. Tras mostrar las opciones más votadas, se discuten las decisiones que realmente se tomaron basadas en evidencias publicadas en la literatura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9:527-35.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83.
3. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant* 2004;18:596-604.
4. ANZdata Registry Report 2008. Available at: www.anzdata.org.au/
5. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: Longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557-65.
6. Pascual J, Marcén R, Zamora J, Fernández AM, Burgos FJ, Villafruela JJ, et al. Very early serum creatinine as a surrogate marker for graft survival beyond 10 years. *J Nephrol* 2009;22(1):90-8.
7. Grinyo JM, Saval N, Campistol JM; on behalf of the ICEBERG STUDY group. Clinical assessment and determinants of chronic allograft nephropathy in maintenance renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;Apr 7(Epub).
8. Pascual J. Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2005;79(Suppl 9):S76-9.
9. Eisen H, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-58.
10. Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, 2306 and 2307 study groups. 12-month safety and efficacy of

- everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int* 2007;20(1):27-36.
11. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T, et al. 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.
 12. Nashan B. The role of Certican (everolimus, RAD) in the many pathways of chronic rejection. *Transplant Proc* 2001;33:3215-20.
 13. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. 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.
 14. Tedesco Silva H, 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;10:1401-13.
 15. Majewski M, Korecka M, Joergensen J et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003;75:1710-17.
 16. Schuler W, Sedrani R, Cottens S et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation* 1997;64:36-42.
 17. Viklicky O, Zou H, Muller V, Lacha J et al. SDZ-RAD prevents manifestation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation* 2000;69:497-502.
 18. Koch M, Mengel M, Poehner D, Nashan B. Effects of everolimus on cellular and humoral immune processes leading to chronic allograft nephropathy in a rat model with sensitized recipients. *Transplantation* 2007;83:498-505.
 19. Andrés V, Castro C, Campistol JM. Potential role of proliferation signal inhibitors on atherosclerosis in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 3):iii14-7.
 20. Pascual J, Fernández AM, Marcén R, Ortuño J. Conversion to everolimus in a patient with arterial hypertension and recurrent cutaneous neoplasia- a case report. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 3):iii38-41.
 21. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J 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.
 22. Ruiz JC, Sánchez-Fructuoso A, Rengel M et al. Clinical experience in the first year after conversion to an everolimus-based combination regimen in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008;86(suppl 2S) (Abstract 1645).
 23. Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage and future directions. *Transplant Rev* 2006;20:1-18.
 24. Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2009;2:9-21.
 25. Pascual J, Hené R, Langer R et al. Preservation of renal function with everolimus and very low tacrolimus exposure in de novo renal transplant recipients (RTxR) at 12 months: The ASSET study. American Transplant Congress, San Diego, USA, May 30- June 3, 2010. *Am J Transplant* 2010;10(suppl 4):502(abstract).
 26. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
 27. Budde K, Becker T, Arns W et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377:837-47.
 28. Budde K, Arns W, Sommerer C, et al. Improved renal function of an everolimus/enteric-coated mycophenolate sodium regimen after calcineurin inhibitor withdrawal in de novo renal transplant patients: 2 years follow-up of the ZEUS Trial. al. American Transplant Congress, San Diego, USA, May 30- June 3, 2010. *Am J Transplant* 2010;10(suppl 4):503(abstract 1638).
 29. Andrés A, Polanco N, González E. Optimización de la función renal con inhibidores de mTOR. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(3):10-18.
 30. Cruzado JM. Conversión a inhibidores de mTOR con una función renal normal. ¿Por qué no lo hacemos más? *Nefrología Sup Ext* 2011;2(3):6-9.