



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SEP  
Sistema de Estudios de Posgrado

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Estudio de los efectos del uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el Hospital San Juan de Dios desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna**

**ALEJANDRO BADILLA ACUÑA**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SEP  
Sistema de Estudios de Posgrado

**Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna**

**Dr. Daniel Murillo Castro  
Coordinador Nacional del  
Posgrado de medicina Interna**

**Dr. Julián Peña Varela  
Coordinador local de  
Posgrado Hospital México**

**Dr. Stanley Grant Vega  
Coordinador local de  
Posgrado Hospital Calderón Guardia**



## TABLA DE CONTENIDOS

<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Estadísticas latinoamericanas de trasplante renal funcionante.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Disfunción del injerto.....</b>	<b>8</b>
1.3.1 Disfunción aguda de aloinjerto.....	8
1.3.2 Clasificación de Banff del rechazo.....	9
1.3.3 Factores implicados en el desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante (NCT) .....	16
1.3.4 Impacto de la NCT en la evolución del trasplante .....	19
<b>1.4 Los fármacos del grupo m-Tor.....</b>	<b>19</b>
1.4.1 Vía metabólica del m-Tor.....	20
1.4.2 Efectos de los fármacos inhibidores del m-Tor.....	22
1.4.3 Efectos cardiovasculares de los fármacos inhibidores del m-Tor .....	25
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>27</b>
<b>2.1 Justificación.....</b>	<b>27</b>
<b>2.2 Propósito del estudio .....</b>	<b>27</b>
<b>2.3 Objetivos .....</b>	<b>28</b>
<b>2.4 Características de la población.....</b>	<b>28</b>
<b>2.5 Diseño y procedimiento .....</b>	<b>29</b>
<b>2.6 Consideraciones estadísticas .....</b>	<b>30</b>
<b>2.7 Identificación de participantes y reclutamiento.....</b>	<b>31</b>
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Resultados.....</b>	<b>32</b>
<b>3.2 Análisis de datos.....</b>	<b>38</b>
<b>CAPÍTULO IV. Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>40</b>
<b>CAPÍTULO V. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>41</b>



## **RESUMEN**

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública que genera una mortalidad y morbilidad importante a nivel mundial. Por tal motivo, en las últimas décadas el trasplante renal ha hecho grandes avances y se considera el mejor tratamiento disponible para el paciente con enfermedad crónica en etapa terminal, con una reducción significativa en los costos de salud y una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de enfermedad renal en etapa terminal (ERCT) es necesario evaluar las diversas opciones farmacológicas inmunosupresoras, con el fin de ofrecer a los pacientes trasplantados renales la mejor opción y valorar la evolución de los pacientes con m-Tor.

Además, el tratamiento de la ERCT debe ser integral. En cada paciente se debe optar por la terapéutica inicial óptima, por lo cual se deben valorar aspectos como: beneficios, riesgos, calidad de vida, entre otros.

Así pues, en el presente estudio se analizan los efectos de los inhibidores del m-Tor, con el propósito de valorar las características de dicha población.



## CAPÍTULO I

### 1.1 Introducción

El trasplante renal ha presentado grandes avances en los últimos cincuenta años, esto desde el descubrimiento de la azatioprina como un fármaco inmunosupresor. Asimismo, la supervivencia de aloinjerto renal de cadáver se incrementó con la combinación de la prednisona y la azatioprina a 45–50 %, lo cual significó un gran progreso en este campo. En la década de los setenta se logra evidenciar, a medida que se dieron los avances técnicos y farmacológicos, que el trasplante de riñones de donantes vivos tenía mejores tasas de supervivencia inicial y a largo plazo, que el injerto de los riñones de donantes de cadáver [1].

Más adelante, a mediados de la década de los noventa, Hariharan *et al.* [2], utilizando los datos del Registro Científico de Receptores de Trasplantes (SRTR) de los años 1988 a 1996, mostraron, tras la implementación de ciclosporina, que la tasa de supervivencia a un año mejoró en 5.1 puntos porcentuales para los trasplantes de donantes vivos y en 12.0 puntos porcentuales para los de donantes cadavéricos, así como una reducción en el riesgo relativo de falla del injerto al año del trasplante de 7.1% por año. Esto fue respaldado en otros estudios, en los cuales se describió que al utilizar ciclosporina vs. esquemas de inmunosupresión convencionales las tasas de supervivencia del paciente y del injerto fueron superiores (86% vs. 76% y 70% vs. 62% respectivamente) [3].

En aras de disminuir la tasa de rechazo al injerto, también se desarrollaron y estudiaron otras terapias. Por ejemplo, dado que el anticuerpo monoclonal murino OKT3 reacciona con las células T humanas y bloquea su función, estudios evaluaron su efectividad en el tratamiento del rechazo mediado por células T de aloinjertos renales, se describió que dicho anticuerpo revirtió hasta el 94 % de los rechazos, una cifra que significativamente mejor que la tasa de reversión del 75% obtenida con el tratamiento con esteroides convencionales, reflejándose en una mejoría en la supervivencia del injerto a un año [4].



Actualmente, se considera que el trasplante de riñón es el mejor tratamiento disponible para la mayoría de los pacientes con ERCT, pues no solo mejora la calidad de vida [6–8] de los pacientes, sino que también reduce los gastos médicos [7, 9]. Así mismo, ha demostrado ser un procedimiento que prolonga la vida; al respecto, varios estudios con receptores de trasplante renal con pacientes en diálisis han encontrado que la supervivencia del paciente es claramente mayor con el trasplante renal que con la diálisis [10–11]. Sin embargo, los ensayos aleatorios que comparan la supervivencia entre estos dos grupos no son ni factibles ni éticos. En cuanto a esto, las razones para una mejor supervivencia no están claras, pero se puede postular que los receptores de trasplantes se derivan de un subgrupo altamente seleccionado de pacientes en diálisis, quienes, en promedio, son más jóvenes y sanos y de mayor estatus socioeconómico que aquellos pacientes en diálisis que no fueron seleccionados para el trasplante [5].

De manera que, para anular este sesgo de selección, Wolf *et al.* analizaron datos combinados del Sistema de datos renales de los EE. UU. (USRDS) con información sobre la lista de espera, de paciente en diálisis, para trasplantes renales del Registro científico de trasplantes renales (SRTR). Aun así, encontraron grandes beneficios a largo plazo del trasplante cadavérico, a pesar del mayor riesgo a corto plazo de muerte después del trasplante, con una tasa de mortalidad a largo plazo de 48 a 82 % más baja entre los receptores de trasplantes que los pacientes en la lista de espera [12].

Se ha evaluado el posible impacto de distintos factores en la supervivencia del paciente después del trasplante. Se ha evidenciado, por ejemplo, que el riesgo de mortalidad después del primer año es mayor en pacientes mayores de 40 años, hombres, fumadores y en presencia de hipertensión o diabetes, aunque el efecto de estos factores individuales sobre la mortalidad es pequeño [13,14]. Por otro lado, el tiempo de diálisis pre-trasplante se ha correlacionado con los meses de supervivencia de los pacientes, no de la misma manera el tipo de diálisis pre – trasplante (CAPD versus hemodiálisis) que no se ha encontrado correlación con la supervivencia post trasplante [15]. Se ha observado, que en pacientes no diabéticos, la supervivencia es excelente, y la principal amenaza se relaciona con la inmunosupresión, en cambio, en



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SEP  
Sistema de Estudios de Posgrado

los diabéticos, la supervivencia es inferior y esto principalmente debido a la enfermedad cardiovascular (ECV), generalmente, presente antes del trasplante [16, 17]. También, la mayor edad del donante, se ha relacionado, a un aumento en la disfunción del injerto a largo plazo, así como con un aumento en la posibilidad de rechazo [18].

Se cree que la disminución de la función renal en sí misma es un fuerte factor de riesgo de ECV, se estima que la restauración de la función renal mediante un trasplante de riñón con el tiempo puede reducir el riesgo de ECV. Se ha demostrado que las tasas de ECV alcanzan su punto máximo en los primeros 3 meses después del trasplante y disminuyen posteriormente. Por el contrario, las tasas de ECV en pacientes en lista de espera de trasplante aumentan progresivamente [19].

Tanto la supervivencia del injerto a corto como a largo plazo había mejorado desde el período de 1988 hasta 1996. Sin embargo, Meier-Kriesche et al, analizaron datos del SRTR en el período de 1995 – 2000, encontrando que dicha mejora en la supervivencia del injerto no había continuado, a pesar de las impresionantes reducciones en las tasas de rechazo agudo. Sin embargo, no todos los rechazos agudos son iguales, es posible que muchos de los episodios de rechazo agudo que fueron menos severos en términos de efectos sobre el estado funcional sean aquellos que se redujeron mientras que persistieron los rechazos con un impacto funcional mayor. Esta distinción, en la severidad del rechazo agudo, debe aclararse cuando se estudian nuevos regímenes terapéuticos. Otras posibles razones podrían incluir el trasplante de donantes y receptores de mayor riesgo en los últimos años [20].

Resulta evidente que múltiples factores juegan un papel importante en el rechazo crónico, tanto inmunológico como no inmunológico. Por lo cual se están llevando a cabo esfuerzos para mejorar los resultados a largo plazo mediante la prevención de la pérdida tardía del aloinjerto dirigiéndose a dichos factores. Dentro de ellos, los esfuerzos para reducir los factores de riesgo cardiovascular en los receptores de aloinjertos renales. Y fundamentalmente, tomando en cuenta, el progreso reciente en el manejo de los aspectos inmunológicos del trasplante renal, el uso de regímenes



inmunosupresores que no incluyan inhibidores de la calcineurina o corticoesteroides debe ser pilar de estudios [21].

Posteriormente, Lamb *et al.* usando el SRTR, analizaron 252 910 receptores de riñón adultos transplantados entre 1989 y 2005 e informaron que la vida media del aloinjerto renal para el donante cadavérico mejoró de 6,6 años en 1989 a 8,2 años en 2000 y una mejora continua a los 8,8 años proyectados al 2005 [22].

Según el Reporte Anual de la Red de Obtención y Trasplante de Órganos (OPTN) / Registro Científico de Receptores de Trasplantes (SRTR) del 2017, A mediados de 2017, más de 220,000 receptores estaban vivos con un injerto en funcionamiento, en comparación a 140,000 en el 2006. La falla del injerto a 6 meses por todas las causas para receptores de donantes cadavéricos en 2016 fue casi la mitad de lo que fue hace 10 años. Las tasas de fracaso a largo plazo mejoraron; describiendo una falla del injerto a 10 años por todas las causas para los donantes cadavéricos en 2017 de 49.7% en comparación a 57.6% en 2000, y la falla de injerto censurada por muerte a 10 años disminuyó de 31.5% a 25.1%. La falla del injerto permaneció significativamente más baja después de los trasplantes de riñón de donantes vivos, con tendencias igualmente positivas, con un tasa de falla del injerto por todas las causas a los 6 y 10 años de 1.4% y 34.1%, respectivamente. Sin tomar en cuenta los pacientes fallecidos, más del 80% de los riñones de donantes vivos transplantados en 2007 seguían funcionando en 2017 [23].

El progreso significativo que se ha producido en las últimas dos décadas en el trasplante renal da esperanzas de mayores avances en el futuro para mejorar la supervivencia del injerto y el paciente a largo plazo [21].

Ahora bien, dos factores de riesgo bien definidos y modificables para la insuficiencia del aloinjerto renal, son: el rechazo agudo y la función deficiente del injerto, un año después del trasplante. Los organismos reguladores y los paneles de expertos en los Estados Unidos y Europa han reconocido que tanto el rechazo agudo como la función del injerto a un año deben valorarse al evaluar los regímenes inmunosupresores [24].



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SEP  
Sistema de Estudios de Posgrado

La terapia con inhibidores de calcineurina ejerce un efecto nocivo, dependiente de la dosis y perjudicial sobre la función del injerto al inducir nefrotoxicidad progresiva no reversible. En relación con esto, una serie de ensayos aleatorizados en pacientes con trasplante de riñón de novo ha demostrado consistentemente que la inmunosupresión con inhibidores del m-TOR y un régimen de inhibidores de calcineurina de exposición reducida es eficaz. Así pues, con los inhibidores del m-TOR, al permitir hasta una reducción del 60 % en la exposición a los inhibidores de calcineurina, se reduce el potencial de efectos nefrotóxicos crónicos relacionados con estos últimos. También, al reducir la exposición a los inhibidores de calcineurina, se disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares a largo plazo que se han visto relacionadas a esta terapia, como la diabetes mellitus de nueva aparición y la hipertensión [24].

La ERCT, según Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), generalmente se refiere a la insuficiencia renal tratada por diálisis o trasplante, independientemente del nivel de función renal. El tratamiento de la ERCT debe ser integral, y en cada paciente se debe optar por la terapéutica inicial óptima, valorando aspectos como: beneficios, riesgos, calidad de vida, entre otros [25].

La alta prevalencia de ERCT hace necesario evaluar las diversas opciones farmacológicas inmunosupresoras; esto, con el fin de ofrecer a los pacientes trasplantados renales la mejor opción y valorar la evolución de los pacientes con terapias como los inhibidores de m-Tor [24,25].



Tabla 1. Clasificación de KDIGO Enfermedad Renal Crónica

**Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category**

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Fuente: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012, clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.

## 1.2 Estadísticas latinoamericanas de trasplante renal funcional

Resulta evidente que existe una gran diferencia entre las terapias de remplazo renal; a pesar de que el trasplante renal es la mejor de ellas, por múltiples factores, es la menos utilizada a nivel latinoamericano, lo cual coincide con la tendencia mundial.



### EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES EN TRR EN LATINOAMERICA POR MODALIDAD DE TRATAMIENTO (1991 – 2018)

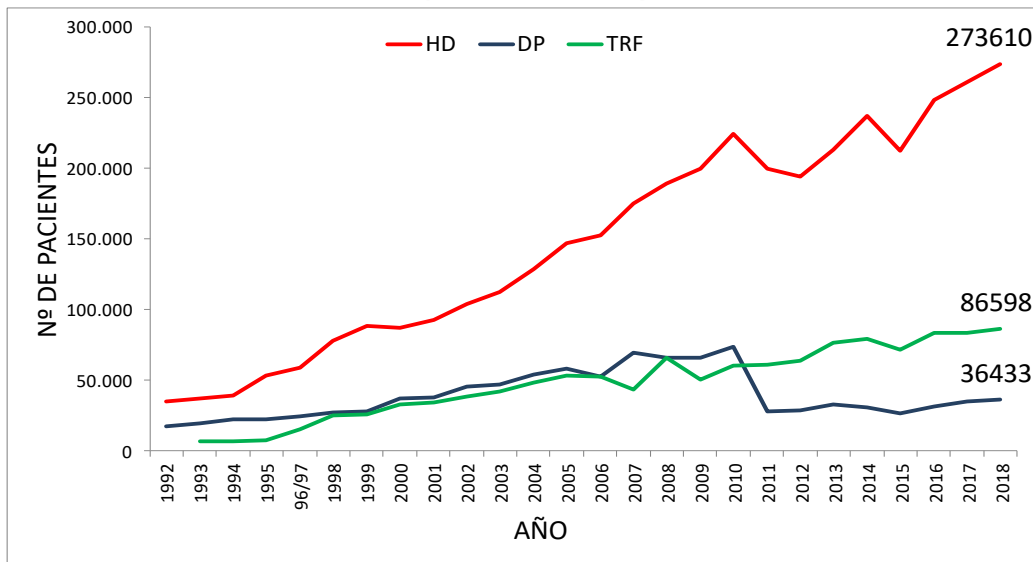


Gráfico 1. Evolución del número de paciente en TRR en Latinoamérica por modalidad de tratamiento (1991-2018). HD: Hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal; TRF: trasplante renal funcionante.

Fuente: Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH).

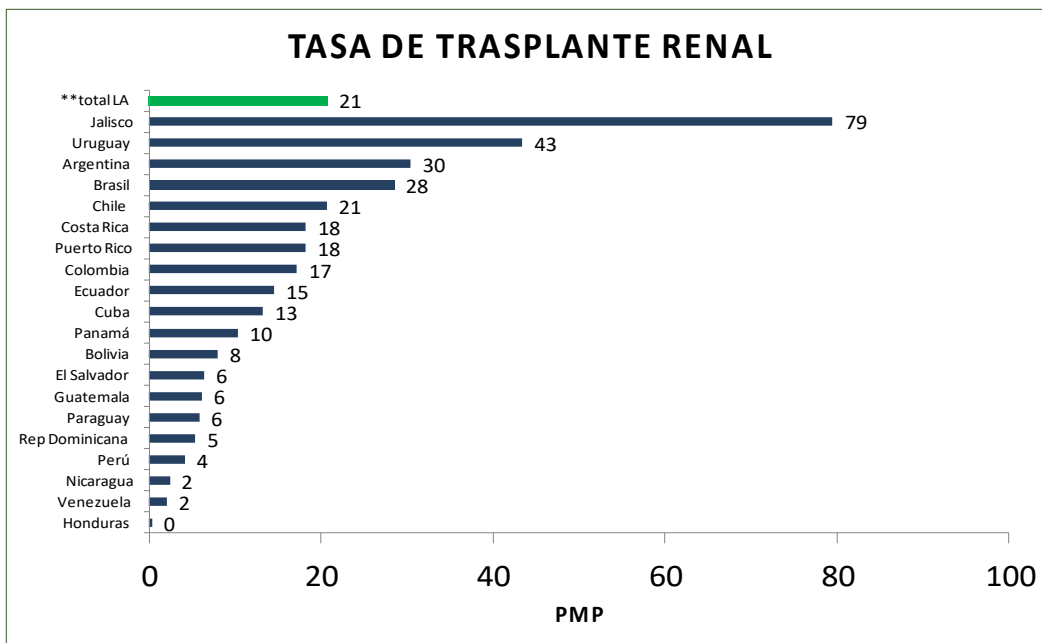


Gráfico 2. Tasa de trasplante renal según país en el 2018  
Fuente: Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal, SLANH.



### **1.3 Disfunción del injerto**

La respuesta inmune a un aloinjerto implica: el reconocimiento de antígenos extraños, la activación de los linfocitos receptores y los mecanismos efectores que conducen al rechazo del aloinjerto. El complejo de histocompatibilidad mayor humano (MHC) es un grupo de genes en el cromosoma 6 que codifica HLA, además de otros agentes críticos para controlar la respuesta inmune; el MHC es el factor clave en el inicio de la respuesta inmune a un aloinjerto. Los antígenos HLA son las principales barreras para el trasplante, y los antígenos HLA de donantes alogénicos son los principales objetivos del sistema inmune en el rechazo del injerto. Sin embargo, el estudio del papel de los antígenos no HLA en incitar una respuesta inmune y el rechazo posterior se está realizando cada vez más [25].

#### ***1.3.1 Disfunción aguda de aloinjerto***

Un aumento del 15 % al 20 % en la creatinina sérica desde el inicio sugiere disfunción del injerto y garantiza una evaluación exhaustiva, la cual incluye una revisión de los factores de riesgo de lesión renal aguda, una ecografía del aloinjerto y, a menudo, una biopsia de aloinjerto. Asimismo, se deben descartar las causas no inmunes de la disfunción del aloinjerto, incluida la nefrotoxicidad de los inhibidores de calcineurina (CNI), la nefritis intersticial aguda, la pielonefritis, la lesión isquémica, la enfermedad renal recurrente y la nefropatía BK [25].

El rechazo agudo puede ser túbulo-intersticial o vascular. Anteriormente, se les conocía, respectivamente, como “celular” y “vascular”. En la actualidad, se sabe que determinar el tipo de respuesta inmune solo con la morfología es bastante impreciso. Con la modificación de la clasificación de Banff se ha retomado el nombre de “celular” para el rechazo túbulo-intersticial (grados IA y IB) y para el rechazo vascular de grado leve y moderado (grados IIA y IIB) y no se utiliza otro calificativo (ni “celular” ni “humoral”) para el rechazo con lesiones vasculares severas (grado III). Esto, es debido a que las lesiones vasculares con inflamación vascular severa (necrosis fibrinoide o inflamación transmural: v3 - ver clasificación, más adelante) son las que tienen más probabilidad de asociarse con, o deberse a, un componente humoral del rechazo [29].



El rechazo agudo suele presentarse después de la primera semana y, usualmente, antes de los tres meses post-trasplante. Sin embargo, puede encontrarse en cualquier momento de la evolución del injerto. La principal presentación clínica es elevación de la creatinina, con o sin disminución del volumen urinario. Además, puede haber hematuria y proteinuria leve. Lo anterior, afecta aproximadamente a una tercera parte de todos los trasplantados renales [28].

### ***1.3.2 Clasificación de Banff del rechazo***

La clasificación aceptada internacionalmente para graduar el rechazo del injerto renal es conocida como la clasificación de Banff, ya que en esta localidad de Canadá fue donde se realizaron los primeros encuentros para su propuesta [29].

#### **Categoría 1. Normal o cambios inespecíficos**

#### **Categoría 2. Cambios mediados por anticuerpos**

- **Rechazo activo mediado por anticuerpos; deben encontrarse todos los siguientes tres criterios:**
- 1. Evidencia histológica de daño tisular agudo, que incluye 1 o más de los siguientes:
  - Inflamación microvascular ( $g > 0$  y/o  $ptc > 0$ ), en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo, aunque en presencia de rechazo agudo mediado por células T (TCMR), infiltrado "borderline" o infección,  $ptc \geq 1$  solo no es suficiente y  $g$  debe ser  $\geq 1$
  - Arteritis íntima o transmural ( $v > 0$ )
  - Microangiopatía trombótica aguda, en ausencia de otra causa.
  - Lesión tubular aguda, en ausencia de otra causa aparente.
- 2. Evidencia de interacción de anticuerpos actual/reciente con el endotelio vascular, incluyendo 1 o más de los siguientes:
  - Tinción lineal para C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes por congelación, o  $C4d > 0$  por IHC en secciones de parafina).
  - Al menos moderada inflamación microvascular ( $[g + ptc] \geq 2$ ) en ausencia de



glomerulonefritis recurrente o de novo, aunque en presencia de TCMR agudo, infiltrado "borderline" o infección,  $\text{ptc} \geq 2$  solo no es suficiente y g debe ser  $\geq 1$ .

- Aumento de la expresión de genes transcriptores / clasificadores en el tejido de la biopsia fuertemente asociados con rechazo mediado por anticuerpos (ABMR), si se valida a fondo.

3. Evidencia serológica de anticuerpos específicos del donante (DSA a HLA u otros antígenos). La tinción de C4d o la expresión de transcriptores / clasificadores validados, como se indicó anteriormente en el criterio 2, pueden sustituir a los DSA; sin embargo, se recomienda fuertemente la realización de pruebas para detectar DSA, incluyendo anticuerpos no HLA si la prueba para anticuerpos HLA es negativa, si se encuentran los criterios 1 y 2.

- **Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos; deben encontrarse todos los siguientes tres criterios:**

1. Evidencia morfológica de daño tisular crónico, que incluye 1 o más de los siguientes:

- Glomerulopatía del trasplante ( $\text{cg} > 0$ ) si no hay evidencia de microangiopatía trombótica (TMA) crónica o glomerulonefritis crónica recurrente / de novo; incluye cambios solo evidentes por microscopía electrónica (ME) ( $\text{cg} 1\text{a}$ )

- Severa multilaminación de la membrana basal de capilares peritubulares:  $\geq 7$  capas en 1 capilar peritubular cortical y  $\geq 5$  en 2 capilares adicionales, evitando las porciones cortadas tangencialmente (requiere ME).

- Fibrosis intimal arterial de nueva aparición, excluyendo otras causas; los leucocitos dentro de la íntima esclerótica favorecen el diagnóstico de ABMR crónico si no hay antecedentes de TCMR, pero no son necesarios.

1. Idéntico al criterio 2 para ABMR activo (ver arriba).

2. Idéntico al criterio 3 para ABMR activo, incluida la recomendación fuerte para determinar DSA si se encuentran los criterios 1 y 2.

- **C4d sin evidencia de rechazo; las cuatro características deben estar presentes para el diagnóstico:**

- 1. Tinción lineal para C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes por congelación, o  $\text{C4d} > 0$  por IHC en secciones de parafina)

- 2. Criterio 1 para ABMR activo o crónico, sin encontrar todos los criterios para



ABMR activo.

3. No hay evidencia molecular para ABMR como en el criterio 2 para ABMR activo y crónico.

4. Sin rechazo agudo o crónico activo mediado por células T o cambios "borderline".

### Categoría 3. Cambios "borderline" Sospechoso ("borderline") para rechazo agudo mediado por células T:

-Focos de tubulitis (t1, t2, t3) con mínima inflamación intersticial (i0, i1), o moderada-severa inflamación intersticial (i2, i3) con tubulitis leve (t1); se mantiene el umbral i1 para borderline con  $t > 0$ , aunque esto debe dejarse claro en los informes y publicaciones.

- No hay arteritis intimal o transmural ( $v = 0$ ).

### Categoría 4. Rechazo mediado por células T

#### • Rechazo agudo mediado por células T:

- **Grado IA.** Inflamación intersticial  $>25\%$  (i2 o i3), comprometiendo parénquima no fibrótico, con tubulitis moderada (t2) en uno o más túbulos, no incluyendo túbulos severamente atróficos.

- **Grado IB.** Inflamación intersticial  $>25\%$  (i2 o i3) comprometiendo parénquima no fibrótico, con tubulitis severa (t3) en uno o más túbulos, no incluyendo túbulos severamente atróficos.

- **Grado IIA.** Arteritis (endarteritis) intimal leve a moderada: v1, con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis.

- **Grado IIB.** Arteritis (endarteritis) intimal severa, obstruyendo más del 25 % de su luz: (v2), con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis.

- **Grado III.** Arteritis transmural o necrosis fibrinoide de la pared arterial con compromiso de la muscular acompañada de arteritis intimal con células mononucleadas (v3), con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis.

#### • Rechazo crónico activo mediado por células T:

- **Grado IA.** Inflamación intersticial en  $> 25\%$  del total de la corteza (puntaje ti 2 o 3) y  $> 25\%$  del parénquima cortical fibrótico con inflamación (i-IFTA 2 o 3) con tubulitis moderada (t2) en 1 o más túbulos, sin incluir túbulos severamente atróficos; se deben descartar otras causas conocidas de i-IFTA



(Nota: i-IFTA es la inflamación en el intersticio fibrótico: i-IFTA 0: <10% del parénquima fibrótico con inflamación, i-IFTA 1: 10-25 % del parénquima fibrótico con inflamación, i-IFTA 2: 26-50%, i-IFTA 3: >50%).

- **Grado IB.** Inflamación intersticial en > 25 % del total de la corteza (puntaje ti 2 o 3) y > 25 % del parénquima cortical fibrótico (i-IFTA 2 o 3) con tubulitis severa (t3) en 1 o más túbulos, sin incluir túbulos severamente atróficos; se deben descartar otras causas conocidas de i-IFTA.

- **Grado II.** Arteriopatía crónica del aloinjerto (fibrosis de la íntima arterial con inflamación de células mononucleares en la fibrosis y formación de neoíntima).

**Categoría 5. Fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de etiología específica** (las categorías 5 y 6 no aparecen en la revisión de la clasificación de 2017, sin embargo, son categorías útiles en el diagnóstico diario).

Puede incluir esclerosis vascular o glomerular inespecíficas, pero la severidad se gradúa de acuerdo con las lesiones crónicas tubulointersticiales.

- **I (leve):** Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves (6-25 % de fibrosis intersticial en el área cortical).
- **II (moderado):** Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas (26-50 %).
- **III (severo):** Fibrosis intersticial y atrofia tubular severos (>50 %).

**Categoría 6. Otros cambios que no se consideran debidos a rechazo.** Pueden

incluir lesiones g, cg o cv aisladas (ver tablas 2 - 4) y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5.

- Enfermedades linfoproliferativas.
- Cambios inespecíficos: Inflamación intersticial sin tubulitis, cambios vasculares reactivos, venulitis).
- Necrosis tubular aguda.
- Nefritis intersticial aguda.
- Toxicidad por medicamentos.
- Infecciones.
- Enfermedad glomerular recurrente o de novo.
- Obstrucción/reflujo.
- Lesiones por preservación/reperfusión.
- Otras.



Tabla 2. Criterios cuantitativos para la glomerulitis ("g")\*

<b>g0</b>	No hay glomerulitis
<b>g1</b>	Glomerulitis en menos del 25 % de glomérulos
<b>g2</b>	Segmental o global en 25 a 75 % de glomérulos
<b>g3</b>	Principalmente global en >75 % de glomérulos

Fuente: Solez *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.

Nota: Se define como la oclusión parcial o completa de uno o más capilares glomerulares por leucocitos y agrandamiento de las células endoteliales. Este hallazgo sugiere la posibilidad de rechazo mediado por anticuerpos.

Tabla 3. Criterios para la glomerulopatía del trasplante ("cg")

<b>cg 0</b>	No dobles contornos ni en la microscopia electrónica, ni en la óptica
<b>cg 1</b>	cg1a: no dobles contornos en la microscopía óptica Microscopia electrónica con dobles contornos (incompletos o circunferenciales) en al menos 3 capilares glomerulares con edema endotelial y/o aumento del espacio electrón lúcido subendotelial cg1b: uno o más capilares glomerulares con doble contorno en la MBG en uno o más glomérulos no escleróticos por microscopia óptica (que implica menos del 25% de bucles capilares periféricos)
<b>cg 2</b>	Dobles contornos que afectan entre el 26% y el 50% de la asas capilares en los glomérulos más afectados no escleróticos
<b>cg 3</b>	Dobles contornos que afectan a más del 50% de las asas capilares en los glomérulos más afectados no escleróticos

Fuente: Solez *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.

Tabla 4. Criterios cuantitativos para el engrosamiento intimal fibroso vascular

<b>cv0</b>	No cambios crónicos vasculares
<b>cv1</b>	Estrechamiento vascular de hasta un 25% de área luminal por engrosamiento fibrointimal
<b>cv2</b>	Estrechamiento vascular de un 25 – 50 % del área luminal por engrosamiento fibrointimal
<b>cv3</b>	Estrechamiento vascular de >50 % del área luminal por engrosamiento fibrointimal

Fuente: Solez *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.



Tabla 5. Criterios cuantitativos para inflamación intersticial de células mononucleadas ("i")

<b>i0</b>	No hay o es trivial (<10% del parénquima no fibrosado)
<b>i1</b>	En el 10 a 25 % del parénquima
<b>i2</b>	En el 26 al 50 % del parénquima
<b>i3</b>	En > del 50 % del parénquima

Fuente: Solez *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.

Nota: Indicar con un asterisco (\*) la presencia de una notoria cantidad de eosinófilos, neutrófilos o células plasmáticas.

Tabla 6. Criterios cuantitativos para tubulitis ("t")\*

<b>t0</b>	No hay células mononucleares en túbulos.
<b>t1</b>	Focos con 1-4 células por sección tubular (o 10 células tubulares).
<b>t2</b>	Focos con 5-10 células por sección tubular (o 10 células tubulares).
<b>t3</b>	Focos con >10 células por sección tubular (o po 10 células tubulares) a de al menos 2 áreas de destrucción de la basal tubular con i2/i3 y t2 en otros sitios de la biopsia

Fuente: Solez *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.

Nota: Evaluar solo en túbulos sin atrofia o con atrofia leve.

Tabla 7. Criterios cuantitativos para arteritis intimal ("v")

<b>v0</b>	No hay arteritis.
<b>v1</b>	Arteritis intimal leve a moderada en al menos una arteria.
<b>v2</b>	Arteritis intimal severa con disminución de su luz en al menos el 25 %.
<b>v3</b>	Arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide de la media con infiltrado linfocítico.

Fuente: Solez *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.

Nota: Anotar el número total de arterias en la muestra y el número de afectadas por la inflamación. Indicar con un asterisco (\*) la presencia de infarto y/o hemorragia intersticial.



Tabla 8. Cantidad de tejido adecuado (informar número de glomérulos y arterias)

<b>No satisfactorio</b>	<7 glomérulos y/o < de 2 arterias
<b>Mínimo</b>	Al menos 7 glomérulos y 1 arteria
<b>Adecuado</b>	Al menos 10 glomérulos y 2 arterias
<b>Mínimo de cristales</b>	7 cristales - 3 H&E - 3 PAS - 1 tricrómico

Fuente: Solez *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.

Nota: Lo recomendable es tener al menos 7 cristales (o placas histológicas) y tinciones con H&E, tricrómico y PAS (y/o plata metenamina); el número de cristales que se tiñen con cada una de estas tinciones es variable de acuerdo con las preferencias del patólogo o centro respectivo

Tabla 9. Criterios cuantitativos para capilaritis peritubular ("ptc")

<b>ptc0</b>	No hay ptc significativa o <10% de capilares peritubulares (CPT) con inflamación.
<b>ptc1</b>	>=10% de CPT corticales con capilaritis, con máximo 3 a 4 células inflamatorias en la luz.
<b>ptc2</b>	>=10% de CPT corticales con capilaritis, con máximo 5 a 10 células inflamatorias en la luz.
<b>ptc3</b>	>=10% de CPT corticales con capilaritis, con máximo >10 células inflamatorias en la luz.

Fuente: Solez *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.

Nota: Es recomendable hacer un comentario sobre la composición (células mononucleadas o neutrófilos) y sobre la extensión (focal: <=50% o difuso: >50%).

Tabla 10. Graduación ("scoring") de la tinción para C4d

<b>C4d0</b>	Negativo : 0% de CPT (capilares peritubulares)
<b>C4d1</b>	Mínima tinción/detección de C4d: 1: < 10% de CPT
<b>C4d2</b>	Tinción para C4d focal: 10-50% de CPT
<b>C4d3</b>	Tinción difusa para C4d: >50% de CPT

Fuente: Solez *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.



Nota: La inmunohistoquímica (IHC) para C4d en tejido incluido en parafina es menos sensible que la inmunofluorescencia (IF) en cortes de tejido congelado, no fijado, en cerca de un grado, p.e. un caso con tinción mínima en IHC será focal en IF. Por lo tanto, la interpretación y graduación deben hacerse de acuerdo con la técnica.

*Tabla 11. Criterios cuantitativos para inflamación intersticial de células mononucleadas en todo el parénquima ("ti")*

<b>ti0</b>	No hay inflamación intersticial o es trivial (<10% del parénquima)
<b>ti1</b>	10-25% del parénquima inflamado
<b>ti2</b>	26-50% del parénquima inflamado
<b>ti3</b>	>50% del parénquima inflamado

Fuente: Solez K, *et al.* Am J Transplant. 2008; 8:753-60.

Nota: Incluye corteza subcapsular, corteza perivascular y áreas con fibrosis/atrofia tubular. Aún no está incorporada en la clasificación, está hecha para ser evaluada en los próximos años

### ***1.3.3 Factores implicados en el desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante (NCT)***

La vía final de un conjunto de factores es el rechazo crónico del trasplante. En cuanto a esto, los factores inmunológicos son reconocidos desde hace muchos años, sin embargo, múltiples factores no inmunológicos han venido tomando relevancia.

Tanto la respuesta inmune celular, directa o indirecta, como la humoral tienen importancia en el desarrollo del rechazo crónico, como se ha demostrado en múltiples estudios clínicos y experimentales [30, 31, 32]. Además, diferentes estudios demuestran que el rechazo agudo, especialmente cuando es severo, recidivante o tardío es un factor de riesgo de primera importancia en el rechazo crónico [33, 34]. El número de incompatibilidades HLA parece ser otro factor de riesgo reconocido, pero no está aún claro si su efecto es independiente de la presencia o ausencia de rechazo agudo [35]. El desarrollo, después del trasplante, de anticuerpos anti-HLA donante-



específicos, tanto de la clase I como de la clase II, también se ha demostrado que se correlaciona con la aparición de rechazo crónico posiblemente por la activación de la vía indirecta del alorreconocimiento [36 - 38].

También, como se mencionó anteriormente, los factores no inmunológicos tienen un papel importante en la patogénesis de la NCT (ver Figura 1).

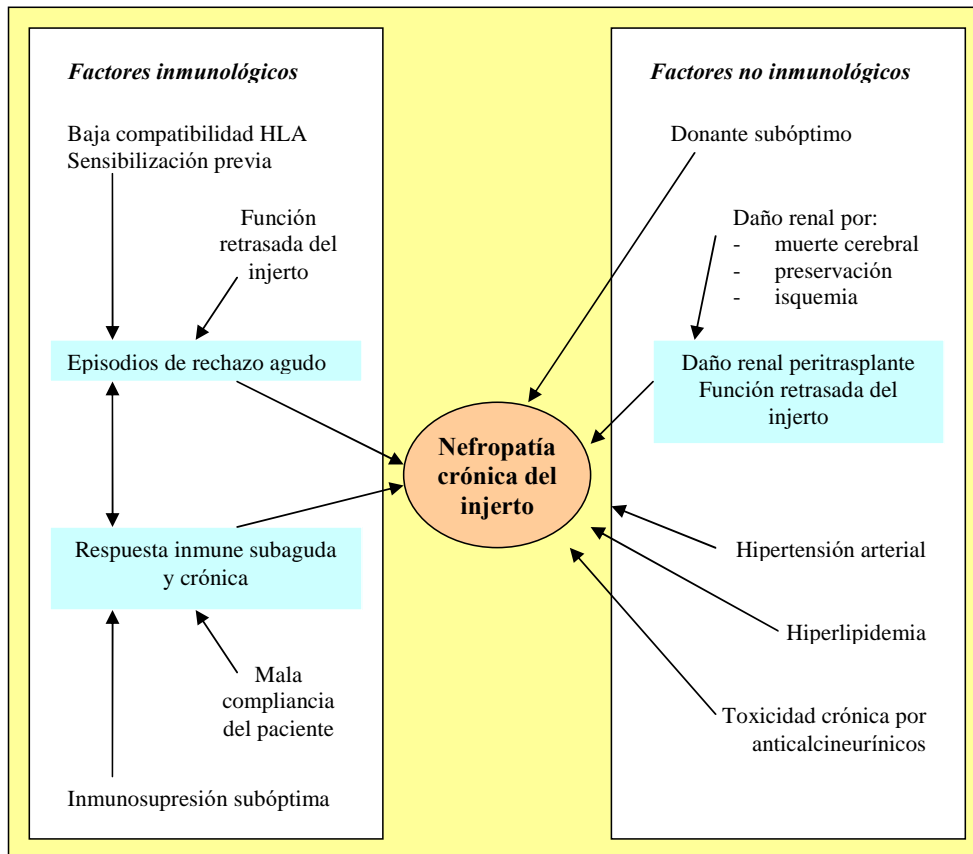


Figura 1. Patogénesis de nefropatía crónica del trasplante

Fuente: Ruiz, J.C. Estudio de los efectos de los inhibidores de m-Tor en el trasplante renal. Universidad de Cantabria. Facultad de Medicina. Departamento de medicina y psiquiatría. Santander. 2009, nov.

El uso de CNI es uno de los factores no inmunológicos que más se relacionan con el desarrollo de NCT. Estos fármacos se asocian con el desarrollo de nefrotoxicidad aguda y crónica. La nefrotoxicidad crónica es un diagnóstico histológico que se caracteriza por fibrosis intersticial y atrofia tubular con hialinosis arteriolar (generalmente nodular), fibrosis en bandas, microcalcificaciones tubulares y finalmente glomerulosclerosis. Al respecto, numerosos datos hoy en día sustentan la idea de que ambos la CsA y el tacrolimus (TCR) tienen efectos profibrogénicos y su



uso continuado se asocia con grados similares de fibrosis, tanto en injertos de vivo como de cadáver [39], así como en riñones propios de receptores de otros órganos sólidos (corazón, hígado, etc.) [40]. Estos cambios estructurales en el injerto pueden ser ya muy avanzados en el momento del diagnóstico y posiblemente superar el umbral de reversibilidad, siguiéndose por tanto, de un deterioro progresivo de la función renal [41].

El modelo de insuficiencia renal que se observa en los pacientes receptores de otros órganos diferentes del renal es muy clarificador a la hora de valorar la importancia de este fenómeno (la nefrotoxicidad por CNI) en el desarrollo de daño renal progresivo, puesto que aquí todo componente inmunológico de daño renal está descartado y aunque puede haber otros factores que colaboren al daño renal (función renal pretrasplante, datos demográficos del receptor, comorbilidad, daño agudo durante el trasplante (AKI), nefroangioesclerosis, etc.), está claro hoy en día la relevancia de este fenómeno de toxicidad, que lleva a la insuficiencia renal terminal a un número significativo de pacientes unos años después de recibir otro órgano [42].

Los cambios histológicos del cuadro conocido como IFTA pueden ser detectados incluso a los tres meses del trasplante, independientemente del origen del riñón [39; 43-45]. Recientemente, se ha descrito que existe disfunción renal prácticamente en todos los receptores de trasplante cardiaco tratados con CsA a los tres años del trasplante [46], y esta alta prevalencia se considera que es consecuencia de la exposición acumulativa a los CNI en el periodo postrasplante.

El deterioro progresivo de función renal y la pérdida progresiva de injertos tras el trasplante renal es consecuencia del lento e insidioso desarrollo de fibrogénesis, fenómeno mediado por una serie de citocinas y factores de crecimiento. La fibrogénesis es iniciada y mantenida por una transformación epitelio-mesenquimal [47], la cual resulta en la acumulación de matriz extracelular y conduce al desarrollo y progresión de la fibrosis intersticial y la atrofia tubular [48]. Estas observaciones apoyan la idea de que la IFTA es una lesión histológica acumulativa y progresiva relacionada con la dosis y la duración de la exposición a los CNI, y que puede ser



influenciada por la presencia de otros factores inmunológicos o no inmunológicos [48, 49, 50].

#### ***1.3.4 Impacto de la NCT en la evolución del trasplante***

La presencia de NCT en las biopsias de protocolo se asocia con una menor supervivencia del injerto [51-54]. Además, este valor predictivo de la NCT sobre la supervivencia del injerto es independiente de otras variables clínicas como la creatinina, el rechazo agudo o la proteinuria [43; 52].

Sin embargo, no solo el diagnóstico histológico de NCT tiene influencia sobre la supervivencia del injerto a largo plazo, sino que hay otros factores histológicos que modifican el pronóstico. La presencia de daño crónico vascular ( $cv \geq 1$  según la clasificación de Banff), se asocia con una supervivencia significativamente menor del injerto a largo plazo. Esto, como lo demuestra Nankivell en una serie de 102 pacientes trasplantados con biopsia de protocolo a los 3 y a los 12 meses [54].

Recientemente, Moreso y colaboradores publicaron su experiencia con biopsias de protocolo y demostraron que la existencia de rechazo subclínico asociado a la NCT en una biopsia de protocolo también se asocia con un peor pronóstico a largo plazo, significativamente peor que el de aquellos pacientes con el mismo grado de NCT, pero sin rechazo subclínico asociado [55].

De forma que, es precisamente en estos factores, que pueden indicar un pronóstico diferente de la NCT, en los que se basan las modificaciones incluidas en la nueva clasificación de Banff anteriormente descrita [56].

#### **1.4 Los fármacos del grupo m-Tor**

El sirolimus (SRL) es un antibiótico macrólido producido por la fermentación natural de un hongo actinomiceto (*Streptomyces Hygroscopicus*) descubierto en la isla de Pascua (Rapa Nui) y presentado por primera vez en 1975 como fármaco antifúngico



[57, 58], demostrando posteriormente su actividad inmunosupresora in vitro (58). Sin embargo, este fármaco de estructura molecular muy parecida al tacrolimus tiene un mecanismo de acción completamente diferente, siendo el primer representante de un nuevo grupo terapéutico definido por su mecanismo de acción que es la inhibición de la vía metabólica intracelular, denominada m-Tor.

#### ***1.4.1 Vía metabólica del m-Tor***

La activación del linfocito T comprende dos fases principales; la primera, que sigue a la activación del receptor del linfocito T la cual resulta en la activación de la transcripción de genes de citocinas y conduce al linfocito T desde el estado quiescente, de reposo (G0), al estado competente o activo (G1); la segunda fase comprende la respuesta del linfocito T, incluyendo la secreción de citocinas promotoras del crecimiento, como la interleucina-2 (IL-2) o la 4 (IL-4), de forma autocrina (para actuar sobre la misma célula) o paracrina (sobre las células cercanas). Además, hace que los linfocitos T competentes entren en la fase de proliferación celular (paso de la fase G1 a la fase S, de síntesis de DNA) con la subsiguiente expansión clonal y la adquisición de las funciones efectoras por parte del linfocito T [59].

El mecanismo de acción del SRL es distinto del de la CsA o del TCR, que inhiben la primera fase de la activación del linfocito T. Estas drogas interrumpen la señal desde el receptor, bloqueando la calcineurina, una serin-treonin fosfatasa que es necesaria para la activación transcripcional del gen de la IL-2 en respuesta a la unión del antígeno con el receptor de la célula T. Por tanto, inhiben la producción de IL-2 y la subsiguiente estimulación de la célula T. Por el contrario, el SRL interfiere con la segunda fase de la estimulación de la célula T. Interrumpe la señal desde el receptor de la IL-2 y los receptores de otras citocinas y factores de crecimiento. Los inhibidores de m-Tor bloquean la señal de transducción requerida para la progresión de las células estimuladas por la IL-2 desde la fase G1 a la fase S, suprimiendo la proliferación de las células T estimuladas por las citocinas. La mayoría de los efectos adversos producidos por los CNI son consecuencia de la inhibición de la calcineurina persé (hipertensión arterial, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, etc.), por lo que los fármacos del grupo m-Tor no tienen estos efectos [59].



En definitiva, es importante destacar que el TCR y el SRL tienen la misma diana intracelular, la proteína FKBP12, mientras que la CsA se une a otro receptor intracelular, la ciclofilina P [59].

Inicialmente, por este mecanismo de acción, se pensaba que el efecto del SRL podría ser complementario de los CNI y, por ende, su combinación ser más adecuada con la CsA para evitar la teórica competencia con el TCR por el FKBP12, pero se ha demostrado que esto no es así. Por un lado, no parece haber competencia entre ambas drogas, y por otro lado, la combinación con CsA ha demostrado una potenciación de la nefrotoxicidad de la misma que, en general, se ha desaconsejado [59].

El bloqueo del m-Tor induce por tanto una inhibición de la proliferación de los linfocitos dependiente de citocinas como la IL-2. Además, interfieren en el reconocimiento antigénico, a través de la inhibición de la maduración de las células presentadoras de antígenos [59].

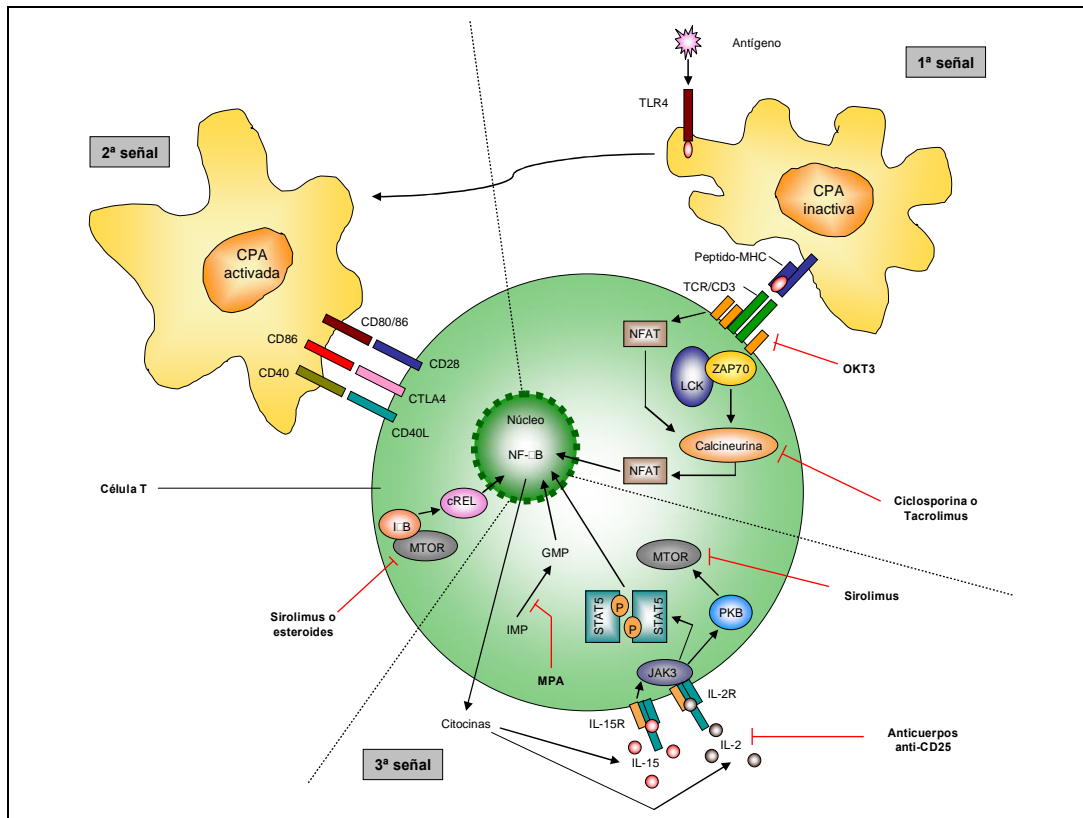


Figura 2. Sitios de acción de fármacos inmunosupresores.



Fuente: Ruiz, J.C. Estudio de los efectos de los inhibidores de m-Tor en el trasplante renal. Universidad de Cantabria. Facultad de Medicina. Departamento de medicina y psiquiatría. Santander. 2009, Nov  
Nota: El OKT3, la CsA y el TCR actúan sobre la progresión de la fase G0 a G1, requerida por la primera señal de activación. El SRL y los esteroides actúan sobre la coestimulación (segunda señal), que también interviene en el paso G0-G1. Los anticuerpos monoclonales anti-CD25 impiden la unión de la IL2 con su receptor. El SRL actúa sobre la traducción de la señal de las citocinas (tercera señal). Y finalmente, el ácido micofenólico inhibe la síntesis de guanósina (fase S). CPA: célula presentadora de antígenos; CTLA4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; GMP, monofosfato de guanósina; I B, inhibidor B; IMP, monofosfato de inosina; JAK3, Janus quinasa 3; L, ligando; MTOR, blanco mamífero de la rapamicina; NFAT, factor nuclear de las células T activadas; NF-B, factor nuclear B; PKB, proteína quinasa B; R, receptor; STAT5, transductor de señal y activador de la transcripción 5; TCR, receptor de células T; TLR4, receptor 4 tipo Toll; ZAP70, proteína asociada a la cadena 70.

#### ***1.4.2 Efectos de los fármacos inhibidores del m-Tor***

La vía del m-Tor no solo participa en la activación de la respuesta inmune a nivel del linfocito, sino que su distribución celular es mucho más amplia, participando en la regulación del crecimiento y proliferación celular de forma generalizada por los diferentes tejidos (líneas celulares mesenquimal y epitelial, especialmente). Esto, hace que no solo tenga efectos inmunosupresores, sino también otros, entre los que los efectos antiproliferativos (y entre ellos los antifibróticos) y los antineoplásicos cobran particular importancia por los potenciales beneficios que pueden implicar en los pacientes que los reciban [60].

Ahora bien, el SRL y el everolimus (EVE) son potentes inhibidores de la proliferación y emigración de las células del músculo liso. A nivel del trasplante de órganos sólidos, este efecto antiproliferativo y antifibrótico se ha especulado que podría tener un efecto beneficioso (independiente de la respuesta inmune), dado que la fibrosis es la consecuencia final del daño del injerto, sea cual sea la causa del mismo [60].

Este efecto lo llevan a cabo a través de Kip1 con la estimulación de la expresión de la kinasa inhibidora de la división celular p27. En modelos experimentales de lesión vascular mecánica inducida por la insuflación del balón de un catéter se produce una lesión en el vaso similar a la producida en el



rechazo crónico. Estos dos fármacos, SRL y EVE previenen la aparición de esta lesión como demostró el grupo de Morris en el año 2000 en un modelo de primates [60].

Es conocido el papel del factor de crecimiento transformante beta en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto. El CD40 es un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral y se sobreexpresa en los túbulos renales de pacientes con NCT. Esta molécula de superficie interactúa con su ligando en las células T activadas e induce mediadores proinflamatorios y profibróticos, como PAI-1 y MCP-1, a través de la vía Akt, la cual a su vez es bloqueada por los inhibidores del m-T. La adición de SRL en un cultivo de células tubulares inhibe el eje m-Tor-Akt y por tanto la expresión de los genes PAI-1 y MPC-1. Estos datos avalan que la activación de Akt por la vía del CD40 favorece la expresión de factores profibróticos y sugiere que el SRL, por medio del bloqueo de esta vía, puede prevenir la fibrosis y por tanto la nefropatía crónica del injerto [61].

Sin embargo, es necesario destacar que estos efectos antiproliferativos son causa de algunos de los efectos adversos producidos por estos fármacos, como es el retraso en la cicatrización de las heridas, el desarrollo de linfocitos o el retraso en la recuperación de la necrosis tubular aguda postrasplante. También, este efecto es la base para la utilización de stents recubiertos de rapamicina, que evita la proliferación neointimal en la zona de implantación de un stent intravascular, reduciendo, por tanto, el riesgo de reestenosis [62, 63].

Otro efecto de gran importancia es el efecto antitumoral de estos fármacos que se ha atribuido a diferentes efectos moleculares. Uno de estos efectos es sobre la E-cadherina que está disminuida en aquellos tumores que se hacen invasivos, se ha demostrado que la E-Cadherina se sobreexpresa en presencia de SRL [64]. Un segundo efecto, reconocido a nivel experimental en el año 2002, es la inhibición por parte del SRL de la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), de vital importancia en la neoangiogénesis imprescindible para el crecimiento y la diseminación tumoral [65]. Este efecto se ha demostrado también en algunos tumores en humanos [66]. Asimismo, se ha demostrado en humanos, en



diferentes ensayos clínicos, que el uso de SRL como inmunosupresión primaria en sustitución de ACN se asocia con una reducción significativa del riesgo de desarrollar neoplasias, tanto cutáneas como de órganos sólidos [67].

Sin embargo, a pesar de los efectos beneficiosos que pueden aportar los fármacos de este grupo terapéutico en los pacientes trasplantados renales, su uso no ha crecido todo lo esperado desde su comercialización. Esto, debido a su perfil de toxicidad que hace que en manos expertas la tasa de retirada del fármaco sea de aproximadamente el 20 % durante el primer año (pero especialmente durante los primeros 3 meses). En este sentido, la proteinuria se ha convertido en uno de los principales efectos adversos y uno de los motivos de retirada del fármaco en un porcentaje significativo de pacientes. Al respecto, no se conocen bien los mecanismos por los que se produce este efecto adverso, aunque se han implicado varios, desde la toxicidad directa del fármaco sobre los podocitos hasta los cambios en la hemodinámica glomerular derivados de la retirada de anticalcineurínicos cuando se realiza una conversión [67].

En los estudios preclínicos el SRL demostró una eficacia similar a la CsA en el mantenimiento de injertos renales y cardiacos, pero sin mostrar nefrotoxicidad [68,69] y cuando se añadió SRL a CsA en los estudios de fase I se demostró una reducción significativa en las tasas de rechazo agudo en comparación con un grupo control de CsA y esteroides, sin observar efectos deletéreos sobre la función renal ni aumento en la incidencia de neurotoxicidad o hipertensión arterial, identificándose como principales efectos adversos la hiperlipidemia y la trombo y leucopenia [70].

Los estudios en la fase II exploraron la utilización de SRL en combinación con CsA y también como inmunosupresor primario en sustitución de esta. De manera que, la utilización en combinación demostró una reducción significativa de las tasas de rechazo agudo, incluso cuando se utilizaron dosis bajas de ciclosporina, aduciéndose un efecto sinérgico de la combinación derivada de los diferentes mecanismos de acción de ambos fármacos [72]. Asimismo, cuando se utilizó como inmunosupresor primario se demostró una potencia inmunosupresora similar a la CsA expresada en unas tasas de rechazo agudo comparables [73]. Sin embargo, un segundo ensayo de comparación con CsA en el que se utilizó micofenolato mofetil (MMF) en ambas



ramas no consiguió demostrar resultados equivalentes, teniendo la combinación de CsA y MMF una mayor potencia inmunosupresora [74].

#### ***1.4.3 Efectos cardiovasculares de los fármacos inhibidores del m-Tor***

El efecto global que tienen los fármacos inhibidores del m-Tor sobre el riesgo cardiovascular no ha sido completamente aclarado aun. Sin embargo, se conoce con bastante detalle cuál es el efecto de estos fármacos sobre los principales factores de riesgo vascular, pero no se ha definido aún cuál es la repercusión final que tienen estos factores hasta el punto de que no hay consenso sobre si aumentan el riesgo o lo disminuyen.

Los estudios que comparan la presión arterial en pacientes que reciben SRL con aquellos que reciben CNI muestran una clara mejoría en el control tensional, tanto cuando se usa en fases precoces del trasplante como en conversiones más tardías, reduciéndose, en general, el número de fármacos hipotensores necesarios para el control [75].

La hiperlipidemia fue uno de los efectos adversos definidos más precozmente y está universalmente aceptado, observándose una elevación tanto de las cifras de colesterol como de triglicéridos, con un pico máximo durante los primeros meses de tratamiento y una reducción progresiva posteriormente, aunque, en general, manteniéndose por encima de las cifras basales, previas a la introducción de los inhibidores del m-Tor [76]. Sin embargo, no está claro que este efecto suponga una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, no hay estudios diseñados para valorar este efecto y las series descriptivas tienen un seguimiento no demasiado largo. Incluso, existen evidencias experimentales de que el SRL puede proteger a nivel vascular del desarrollo de arteriosclerosis como consecuencia de la dislipidemia, probablemente en relación con su efecto antiproliferativo [77].

Con respecto a la función renal y la proteinuria, como se mencionó anteriormente, dos factores de riesgo específicos de este grupo de pacientes, la mejoría de la función renal reportada en algunos ensayos tras la suspensión del CNI en presencia de SRL, se



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SEP  
Sistema de Estudios de Posgrado

podría considerar un efecto protector del riesgo vascular, sin embargo, la proteinuria, un efecto adverso reconocido en algunos pacientes tras el uso de SRL (como se verá más adelante) podría incrementar el riesgo vascular [78].

En conjunto, la mejoría del perfil tensional y de la función renal junto con el efecto antiproliferativo intrínseco de los m-Tor podría inclinar la balanza hacia una reducción en el riesgo vascular siempre que las cifras de lípidos y la proteinuria estuvieran aceptablemente controladas, aunque esto requiere estudios específicos antes de que pueda ser afirmado [78-79].



## CAPÍTULO II

### 2.1 Justificación

La ERCT, según KDIGO, generalmente se refiere a la insuficiencia renal tratada por diálisis o trasplante, independientemente del nivel de función renal. El tratamiento de la ERCT debe ser integral, y en cada paciente se debe optar por la terapéutica inicial óptima, tomando en cuenta aspectos como: beneficios, riesgos, calidad de vida, entre otros [25].

Considerando la alta prevalencia de ERCT es necesario evaluar las diversas opciones farmacológicas inmunosupresoras disponibles; esto, con el fin de ofrecer a los pacientes trasplantados renales la mejor opción terapéutica, lo que hace de gran importancia valorar la evolución de los pacientes con inhibidores de m-Tor [24,25].

### 2.2 Propósito del estudio

- Interrogante a estudiar

¿Cómo es la población de los pacientes con trasplante renal en el servicio de nefrología del Hospital San Juan de Dios (HSJD) que se encuentren actualmente con tratamiento de inhibidores m-Tor?

- Población

Pacientes que se encuentren en control en el servicio de nefrología y que estén utilizando inhibidores de m-Tor como parte del esquema de inmunosupresión.

- Objeto de estudio

Analizar las características de la población trasplantada que utilicen inhibidores de m-Tor en el servicio de nefrología del HSJD.

- Comparaciones

No conocidas a nivel nacional.



- Resultados esperables

Una distribución igual o menor a lo reportado en la literatura mundial.

### 2.3 Objetivos

- Objetivo general

Describir la población de pacientes que se encuentren utilizando de inhibidores de m-TOR.

- Objetivos específicos
  1. Determinar las características epidemiológicas de la población en estudio.
  2. Determinar la prevalencia de rechazo agudo y crónico de los pacientes con trasplante renal en tratamiento inmunosupresor con inhibidores del m-Tor.
  3. Mencionar los factores pronósticos con el uso de los inhibidores del m-Tor.

### 2.4 Características de la población

- Se incluirán todos los pacientes que cumplan criterios de ingreso al estudio, recolectados del servicio de Nefrología del HSJD.
- Criterios de inclusión de los participantes:
  - Rango de edad: mayores de 18 años para limitar clases vulnerables.
  - Género: sin restricción de género.
  - Etnia: sin restricción de etnia.
  - Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: no aplica.
  - Pruebas de laboratorio y Gabinete: las solicitadas por los médicos tratantes durante la atención rutinaria del paciente, no se realizarán estudios complementarios.



- Criterios de exclusión:
  - Pacientes pertenecientes a clases especiales o vulnerables (niños menores de 18 años, mujeres embarazadas, privados de libertad, portadores de neoplasia con o sin tratamiento o pacientes con autonomía disminuida).
  - Pacientes que se encuentren con tratamiento con otros inhibidores de m-Tor (everolimus), por lo tanto solo los pacientes que esten en tratamiento con Sirolimus.
  - Pacientes que hubiesen descontinuado el uso de m-Tor por:
    - Mal apego al tratamiento.
    - Fallecimiento.
    - Paciente con pérdida del injerto.
    - Cambio al triple convencional.
    - Pacientes que no hayan tenido control previo o seguimiento constante en el centro hospitalario.

## 2.5 Diseño y procedimiento

- Diseño del estudio y generación de grupos de comparación

Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico, sin grupo comparatorio, realizado en entre el febrero del año 2000 y febrero del año 2018.

- Descripción de los procedimientos aplicados a seres humanos

Con el fin de cumplir con lo establecido en la ley 9234, se respetará la vida, la dignidad y la integridad de cada paciente participante en el estudio.

Con el fin de mantener la confidencialidad cada episodio tendrá un código consecutivo de identificación numérico, de tal forma que la Hoja de Recolección de Datos no permita identificar a los participantes, a menos que se cuente con la respectiva clave. Tanto las Hojas de Recolección de Datos como la clave estarán debidamente resguardadas bajo llave en el Hospital HSJD y solamente el investigador principal tendrá acceso a estas.



No se compartirá esta información con otras personas o entidades.

Se cumplirá con todas las disposiciones del Ministerio de Salud, CONIS y CEC.

Además, se notificará cualquier conflicto de intereses.

## 2.6 Consideraciones estadísticas

Objetivo	Descriptor	Variable	Indicador
<b>Describir las características epidemiológicas y las condiciones de salud de la población en estudio.</b>	Características de la población	• Sexo	• Género
		• Edad	• Edad en años
		• Antecedentes patológicos	• Antecedentes patológicos personales
		• Trasplante	• Donante vivo o cadavérico
		• Tratamiento previo	• Si hubo conversión de triple convencional
<b>Describir la prevalencia de rechazo agudo y crónico de los pacientes con trasplante renal en tratamiento inmunosupresor con inhibidores del m-Tor.</b>	Características bioquímicas	• Riesgo inmunológico	• Alto o bajo riesgo
		• Tratamiento inducción	• Con timoglobulina o basiliximab
<b>Mencionar los factores inhibidores del m-Tor.</b>	Evolución clínica	Estudios de laboratorio	• Evolución de Creatinina
			• Proteinuria
			• Evolución de niveles sirolimus
			• Cargas virales de citomegalovirus (CMV) y BK virus
			• Proteinuria
			• Tiempo en niveles terapéuticos
			• Causa de rechazo agudo

Fuente: elaboración propia.



## **2.7 Identificación de participantes y reclutamiento**

- Método de identificación y reclutamiento

Se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de ingreso al estudio.

- Protocolos paralelos

Se desconoce.

- Competencia del participante

El participante no tendrá contacto con el investigador, ya que toda la información será recolectada del expediente clínico.



### CAPÍTULO III

#### 3.1 Resultados

Se revisó el expediente clínico de todos los pacientes trasplantados renales en el periodo de febrero del año 2000 a febrero del año 2018, y luego de aplicar los criterios de exclusión se obtuvo un total de 19 pacientes.

De este grupo se puede observar que la mayoría, de quienes actualmente utilizan inhibidores de m-Tor, es del sexo femenino. En cuanto a la distribución de edad se detalla que la gran mayoría de los pacientes se encuentran en un rango de edad de entre 50-59 años (ver Cuadro 1).

*Cuadro 1.* Características demográficas de la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Variable	Cantidad (n=19)	%
<b>Masculino</b>	7	36,84
<b>Femenino</b>	12	63,15
<b>Edad promedio en años</b>	49,63	
<b>Grupo de edad</b>		
<b>&lt;30</b>	2	10,52
<b>30-39</b>	1	5,26
<b>40-49</b>	5	26,31
<b>50-59</b>	8	42,10
<b>60-69</b>	3	15,78

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.

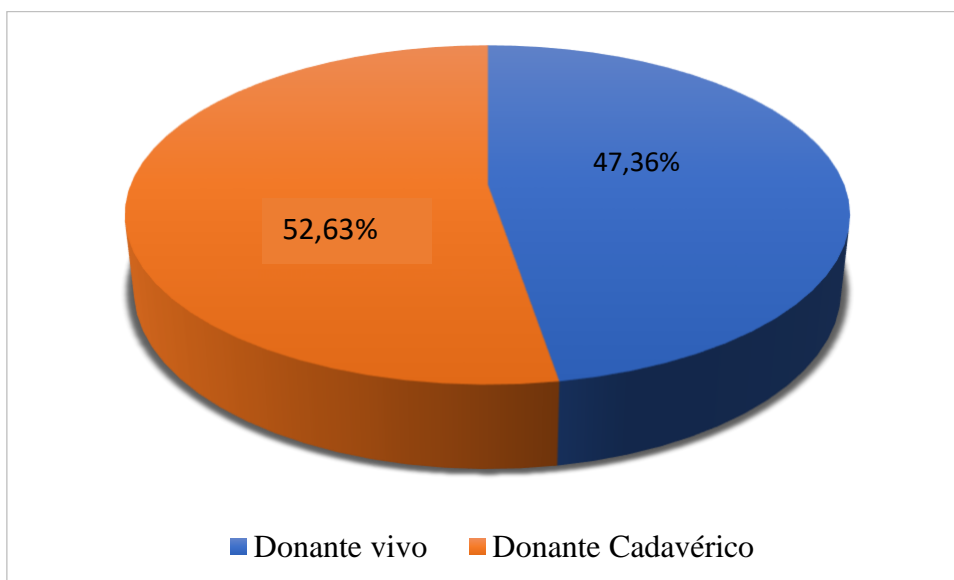
Llama la atención, que a pesar de que la primera causa de enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal es la diabetes mellitus, la mayoría de los pacientes no la presentaba previo al trasplante, pero sí una tasa elevada de hipertensión (ver Cuadro 2).



*Cuadro 2.* Distribución de diabetes mellitus e hipertensión arterial, en la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Variable	Cantidad (n=19)	%
Diabetes	2	10,52
HTA	12	63,15
SIN HTA ni DM	5	26,31

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.



*Gráfico 3.* Distribución según tipo de donante renal, en la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.

En los pacientes con uso de inhibidores del m-Tor existe una variabilidad importante en los niveles de creatinina, sin embargo, la mayoría, a pesar de que se documentó una variabilidad importante en la función renal, regresaron a sus niveles basales de creatinina (ver Gráfico 4 y 5).

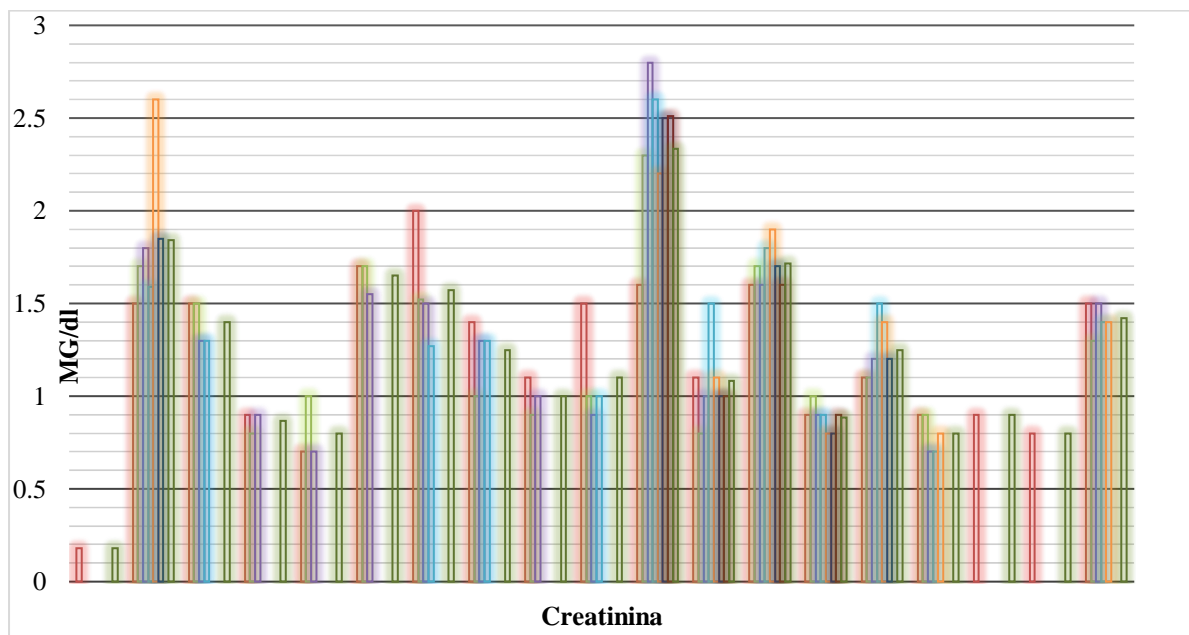


Gráfico 4. Niveles de Creatinina entre año 2000 y 2018 por paciente, en la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.

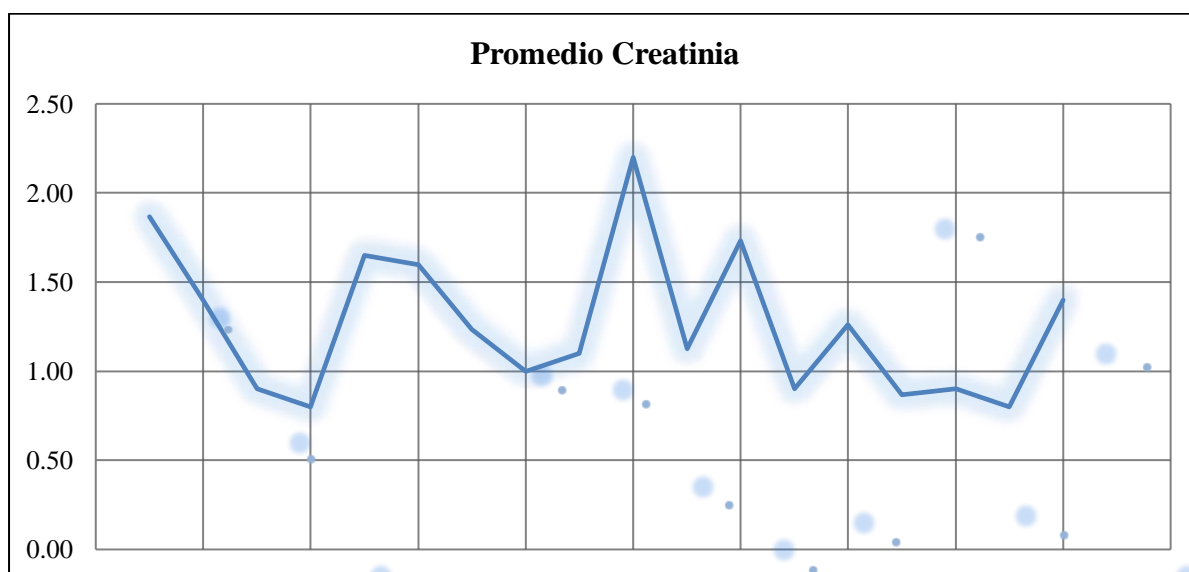


Gráfico 5. Promedio de Creatinina, en la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.

La proteinuria se ha establecido como marcador de lesión renal. Al observar el comportamiento de la proteinuria, uno de los pacientes tuvo un deterioro muy



importante, mientras que el resto de los pacientes tuvieron comportamientos diversos desde la mejoría, el mantenimiento hasta un deterioro moderado; con una mediana de 269 mg/dl (ver Gráfico 6).

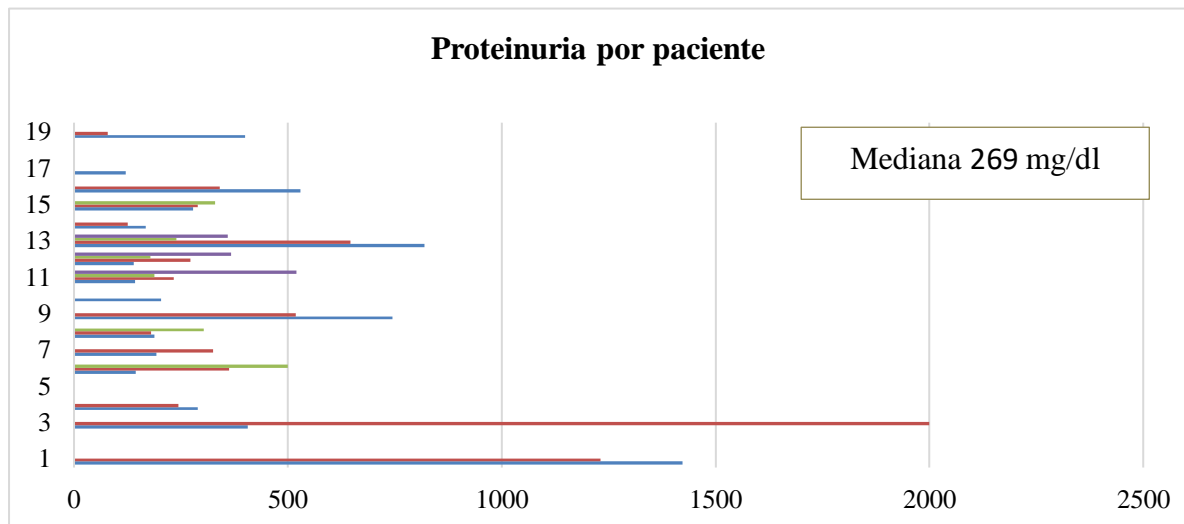


Gráfico 6. Proteinuria por paciente, en la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.

En relación a la carga viral por BK virus y CMV, no se encontraban consignadas en todos los expedientes de los pacientes, sin embargo, en aquellos pacientes que se lograron documentar se encontró que en su mayoría tenían cargas virales que se mantuvieron negativas en el tiempo (ver Gráfico 7).

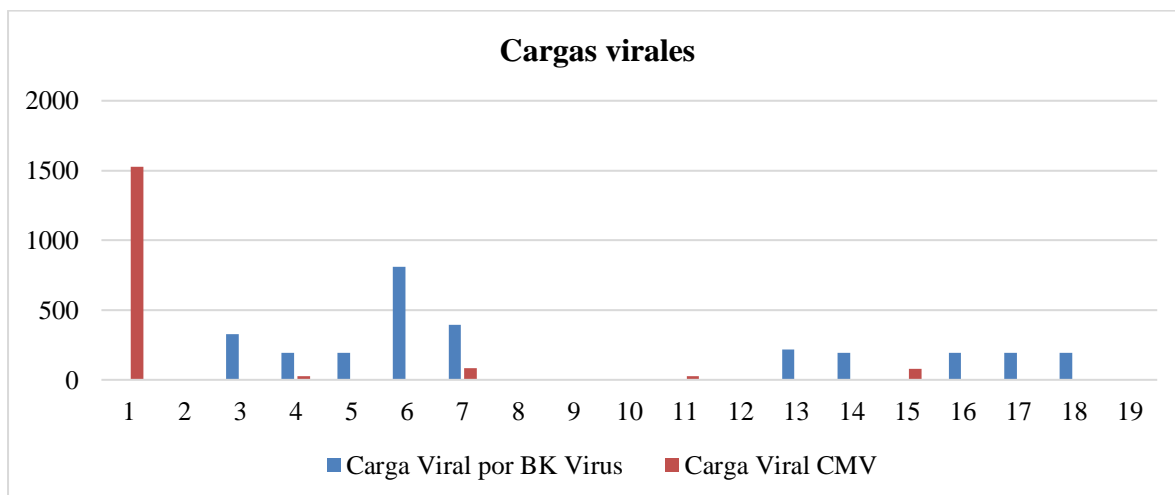


Gráfico 7. Cargas virales por BK virus y CMV por paciente, en la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.

Como con cualquier terapia de inmunosupresión, uno de los pilares para evitar el deterioro del injerto renal consiste en mantener adecuados rangos terapéuticos del medicamento. Al respecto, se documentó que los pacientes se encontraron en rango terapéutico 4,57 años por paciente. Así mismo, que los niveles de inhibidores del m-Tor son variables en los primeros 12 meses pos trasplante (ver Gráfico 8 y 9).

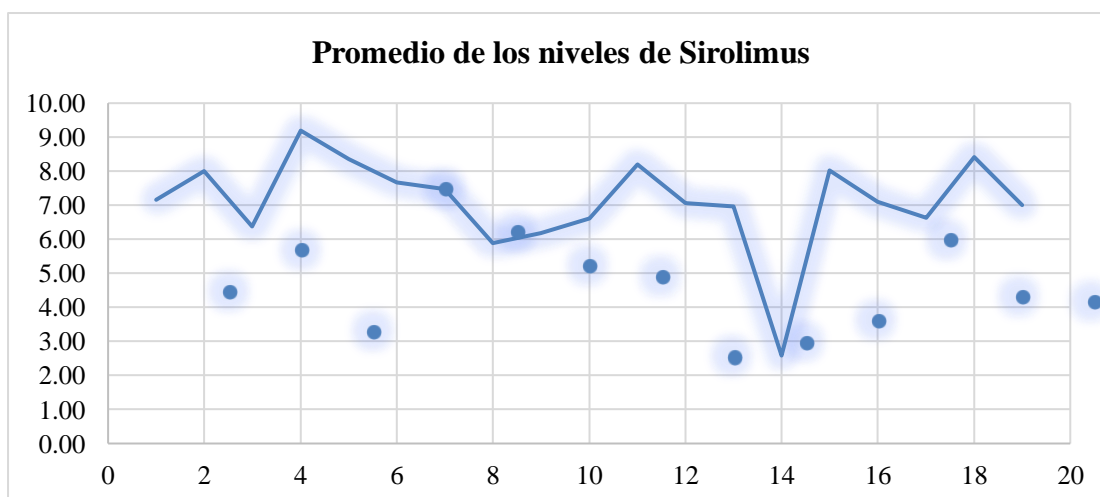
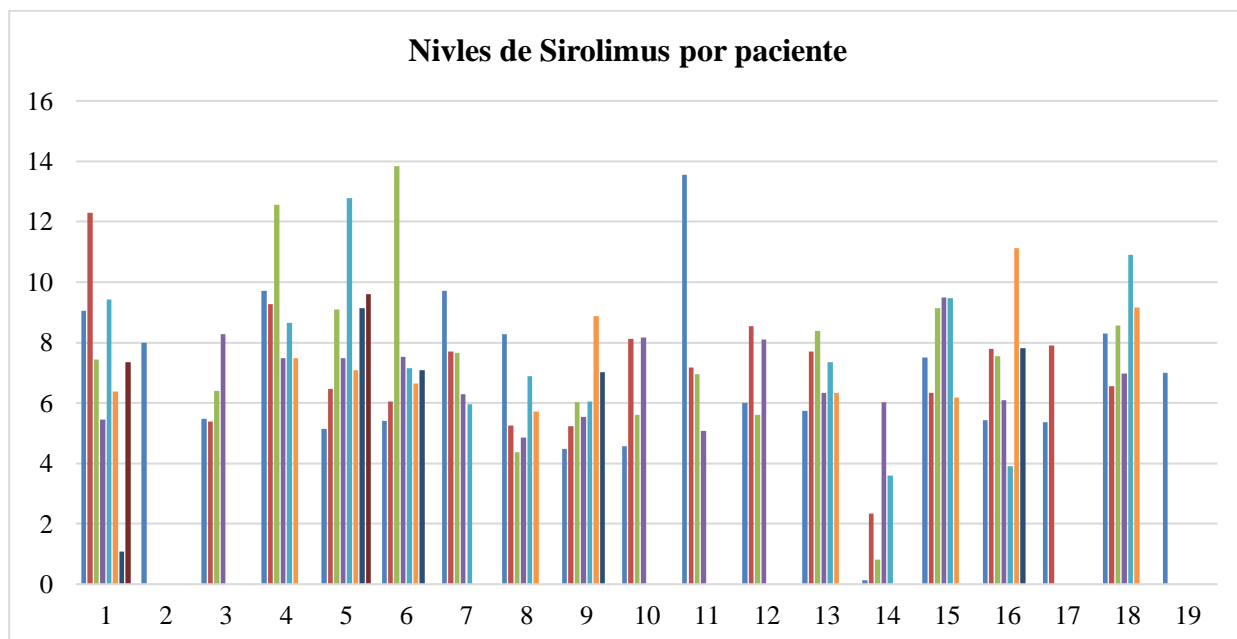


Gráfico 8. Promedio de niveles de Sirolimus por paciente, en la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.



*Gráfico 9.* Niveles de Sirolimus por paciente, en la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.

Se han utilizado diversos esquemas de inmunosupresión, los cuales tienen en común el uso de un esteroide, micofenolato, y asociado a estos dos fármacos un inhibidor de calcineurina, el cual podía ser ciclosporina o tacrolimus. El tratamiento inmunosupresor se mantenía con el esteroide y micofenolato a los cuales se les adicionaba en el inhibido de m-Tor en este caso sirolimus.



### Tratamiento previo

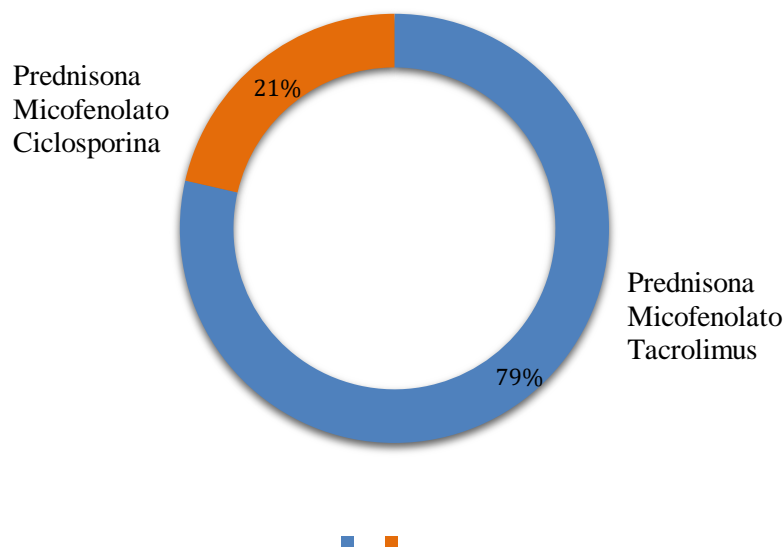


Gráfico 10. Esquemas de inmunosupresión previo a uso de sirolimus, en la población con uso de inhibidores del m-Tor en trasplante renal realizados en el HSJD desde febrero del 2000 hasta febrero del 2018

Fuente: Revisión de expediente clínico de los pacientes trasplantados renales del HSJD.

### 3.2 Análisis de datos

Dentro de las características epidemiológicas de la población trasplantada existe un predominio de mujeres, con una distribución de la edad variable, pero con una mayoría ubicada en un grupo etario entre los 50 y 59 años. Asimismo, en la mayoría de los pacientes, dentro de sus comorbilidades, se encontraba la hipertensión arterial; sin embargo, la diabetes mellitus tuvo una baja prevalencia en este subgrupo de pacientes trasplantados, lo cual no es coincidente con la tendencia mundial y la primera causa de enfermedad renal crónica y de enfermedad renal terminal.

La mayoría de los pacientes trasplantados recibieron el injerto renal proveniente de un cadáver.

Los pacientes, a pesar de que tuvieron fluctuaciones en los niveles de creatinina, en la mayoría de los casos tuvieron regresión a sus niveles basales, por lo cual impresiona que el deterioro renal que tuvieron los pacientes se debió a una causa reversible.



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SEP  
Sistema de Estudios de Posgrado

La proteinuria en los pacientes tuvo un comportamiento de mejoría en muchos de los casos y en algunos se mantuvo relativamente estable. Solamente uno de los pacientes tuvo una progresión severa en la proteinuria.

De los 19 pacientes solamente 2 estuvieron en niveles de sirolimus subóptimos, lo cual equivale al 10,52 %, mientras que el resto de pacientes, el 89,47 %, se mantuvo en niveles óptimos o supraterapéuticos. La media de edad en años por paciente en rango terapéutico fue de 4,57 años por paciente.

Los pacientes que, inicialmente, se encontraban con prednisona, micofenolato más un inhibidor de calcineurina, este último fue sustituido por un inhibidor del m-Tor.



#### **CAPÍTULO IV. Conclusiones y recomendaciones**

La mayoría de los pacientes han tenido una adecuada evolución con el uso de inhibidores de m-Tor.

Desde el punto de vista demográfico, la mayoría de los pacientes son mujeres, ubicados en un grupo etario entre los 50-59 años.

A pesar de que la principal causa mundial de ERC es la diabetes, la mayoría de los pacientes, previo al trasplante, no eran diabéticos.

La mayoría de los pacientes eran hipertensos previo al trasplante renal.

La mayor fuente de trasplante proviene de cadáveres con una creciente necesidad de trasplante. Al respecto, se debe concientizar a la población en la donación de órganos para obtener mayor cantidad de trasplante con donador vivo.

El cambio de tratamiento inmunosupresor no evidenció un aumento en la proteinuria en la mayor parte de los pacientes.

La mayoría de los pacientes se mantuvo dentro del rango terapéutico de sirolimus.

Es fundamental establecer la causa de las fluctuaciones en los niveles de creatinina, con el fin de prevenir la injuria renal y la eventual pérdida del injerto.



## CAPÍTULO V. Referencias bibliográficas

1. Skorecki, k.; Chertow, G.; Marsden, P.; Taal, M.; Yu, A.; Brenner y Rector. *El riñón*. 10ma Edición, Elsevier; 2015.
2. Hariharan, S.; Johnson, C.P.; Bresnahan, B.A.; Taranto, SE. ; McIntosh, MJ. & Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000; 342(9):605– 12. PubMed PMID: 10699159. Epub 2000/03/04. eng.
3. Denton M.D.; Magee C.C. y Sayegh M.H. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet*. 1999; 353(9158):1083–91. PubMed PMID: 10199367. Epub 1999/04/13. eng.
4. Merion R.M.; White D.J.; Thiru S.; Evans D.B. y Calne R.Y. Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N. Engl J. Med*. 1984; 310(3):148–54. PubMed PMID: 6361559. Epub 1984/01/19. eng.
5. Meier-Kriesche, H.U.; Schold, J.D.; Srinivas, T.R. y 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(3): 378–83. PubMed PMID: 14961990. Epub 2004/02/14. eng.
6. Simmons, R.G. y Abress, L. Quality-of-life issues for end-stage renal disease patients. *Am J. Kidney Dis*. 1990; 15(3): 201–8. PubMed PMID: 2305760. Epub 1990/03/01. eng.
7. Laupacis, A.; Keown, P.; Pus, N.; Krueger, H.; Ferguson, B.; Wong C. *et al*. A study of the quality of life and cost-utility of renal trans- plantation. *Kidney Int*. 1996; 50(1):235–42. PubMed PMID: 8807593. Epub 1996/07/01. eng.
8. Russell, J.D; Beecroft, ML; Ludwin, D. y Churchill, D.N. The quality of life in renal transplantation—a prospective study. *Transplantation*. 1992; 54(4):656–60. PubMed PMID: 1412757. Epub 1992/10/01. eng.



9. Eggers, P. Comparison of treatment costs between dialysis and transplantation. *Semin Nephrol.* 1992; 12(3):284–9. PubMed PMID: 1615249. Epub 1992/05/01. eng.
10. Weller, J.M.; Port, F.K.; Swartz, R.D.; Ferguson, C.W.; Williams, G.W. y Jacobs Jr. J.F. Analysis of survival of end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 1982; 21(1):78–83. PubMed PMID: 7043052. Epub 1982/01/01. eng.
11. Schaubel, D.; Desmeules, M.; Mao, Y.; Jeffery, J. y Fenton, S. Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. A controlled comparison of transplantation and dialysis. *Transplantation.* 1995; 60(12): 1389–94. PubMed PMID: 8545862. Epub 1995/12/ 27. eng.
12. Wolfe, R.A.; Ashby, V.B.; Milford, E.L.; Ojo, A.O.; Ettenger, R.E.; Agodoa, L.Y. *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl J. Med.* 1999; 341(23):1725–30. PubMed PMID: 10580071. Epub 1999/12/02. eng.
13. Arend, S.M.; Mallat, M.J.; Westendorp, R.J.; Van der Woude, F.J.; Van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12(8):1672–9. PubMed PMID: 9269647. Epub 1997/08/01. eng.
14. Lentine, K.L., Rocca Rey, L.A.; Kolli, S.; Bacchi, G.; Schnitzler, M.A.; Abbott, K.C. *et al.* Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3(4): 1090– 101. PubMed PMID: 18385393. Pubmed Central PMCID: PMC2440268. Epub 2008/04/04. eng.
15. Cosio, F.G.; Alamir, A.; Yim, S.; Pesavento, T.E.; Falkenhain, M.E.; Henry M.L. *et al.* Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int.* 1998; 53(3):767–72. PubMed PMID: 9507225. Epub 1998/03/21. eng.
16. Cosio, F.G.; Hickson, L.J.; Griffin, M.D.; Stegall, M.D. y Kudva, Y. Patient eng. survival and cardiovascular risk after kidney transplantation:



- the challenge of diabetes. *Am J Transplant.* 2008; 8(3):593–9. PubMed PMID: 18294155. Epub 2008/02/26. eng.
17. Kasiske, B.L.; Chakkera, H.A. y Roel, J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11(9): 1735–43. PubMed PMID: 10966499. Epub 2000/08/31. eng.
  18. Prommool, S.; Jhangri, G.S.; Cockfield, S.M. y Halloran, P.F. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J. Am. SocNephrol.* 2000; 11(3): 565–73. PubMed PMID: 10703681. Epub 2000/03/07. eng.
  19. Meier-Kriesche, H.U.; Schold, J.D.; Srinivas, T.R.; Reed, A. y Kaplan, B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2004; 4(10):1662–8. PubMed PMID: 15367222. Epub 2004/09/16. eng.
  20. Meier-Kriesche, H.U.; Schold, J.D.; Srinivas, T.R. y 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(3): 378–83. PubMed PMID: 14961990. Epub 2004/02/14. eng.
  21. Pascual, M.; Theruvath, T.; Kawai, T.; Tolckoff-Rubin, N. y Cosimi, A.B. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplanta- tion. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(8):580–90. PubMed PMID: 11856798. Epub 2002/02/22. eng.
  22. Lamb, K.E.; Lodhi, S. y Meier-Kriesche, H.U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am. J. Transplant.* 2011; 11(3): 450–62. PubMed PMID: 20973913. Epub 2010/10/27. eng.
  23. Hart, A., Smith, J. M., Skeans, M. A., Gustafson, S. K., Wilk, A. R., Castro, S., Robinson, A., Wainright, J. L., Snyder, J. J., Kasiske, B. L. & Israni, A. K. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2019; 19 ( Suppl 2): 19– 123. doi: 10.1111/ajt.15274
  24. Pascual, J.; Srinivas, T.; Chadban, S.; Citterio, F.; Oppenheimer, F.; Tedesco, H.; Henry, M.; Legendre, C.; Watarai, Y.; Sommerer, C.; Lee, P.; Hexham, J.M.; Dong, G.; Bernhardt, P. Vincenti. TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everolimus on long-termoutcomes after kidney transplantation. 10 June 2014 Volume 2014.



25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
26. Registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión Arterial. Reportes anuales. [Consultado set 2019]. Disponible en: [http://www.slanh.net/?page\\_id=1538](http://www.slanh.net/?page_id=1538)
27. Gilbert S, Weiner D, Bomback A, Perazella M, Tonelli M. National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases. 7th ed. Boston: Saunders; 2018.
28. Racusen *et al.* Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant.* 2003; 3:708-14.
29. Racusen LC *et al.* The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999; 55:713-23.
30. Poggio, E.D.; Clemente, M.; Riley J.; Roddy, M.; Greenspan, N.S.; DeJelo, C. *et al.* Alloreactivity in renal transplant recipients with and without chronic allograft nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol* 2004, Jul; 15(7): 1952-60.
31. Joosten, S.A.; Sijpkens, Y.W.; Van, K.C.; Paul, L.C. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 2005, Jul; 68(1):1-13.
32. Sayegh, M.H. Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int.* 1999, Nov; 56(5): 1967-79.
33. Almond, P.S.; Matas; A., Gillingham, K.; Dunn D.L.; Payne, W.D.; Gores, P. *et al.* Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993, Apr; 55(4): 752-6.
34. Halloran, P.F.; Melk, A. y Barth, C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J. Am. Soc. Nephrol* 1999, Jan; 10(1): 167-81.
35. Massy, Z.A.; Guijarro, C. y Kasiske, B.L. Clinical predictors of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int. Suppl.* 1995, Dec; 52:S85-S88.



36. Jeannet, M.; Pinn, V.W.; Flax, M.H.; Winn, H.J. y Russell PS. Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N. Engl. J. Med.* 1970, Jan 15; 282(3):111-7.
37. Abe, M.; Kawai, T.; Futatsuyama, K.; Tanabe, K.; Fuchinoue, S.; Teraoka, S. *et al.* Postoperative production of anti-donor antibody and chronic rejection in renal transplantation. *Transplantation.* 1997, Jun 15; 63(11): 1616-9.
38. Davenport, A; Younie, M.E.; Parsons, J.E. y Klouda, P.T. Development of cytotoxic antibodies following renal allograft transplantation is associated with reduced graft survival due to chronic vascular rejection. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9(9): 1315-9.
39. Cosio, F.G.; Grande, J.P.; Larson, T.S.; Gloor, J.M.; Velosa, J.A.; Textor, S.C. *et al.* Kidney allograft fibrosis and atrophy early after living donor transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005, May; 5(5):1130-6.
40. Ojo, A.O.; Held, P.J.; Port, F.K.; Wolfe, R.A.; Leichtman, A.B.; Young, E.W. *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl. J. Med.* 2003, Sep 4; 349(10): 931-40.
41. Tullius, S.G.; Hancock, W.W.; Heemann, U.; Azuma, H. y Tilney, N.L. Reversibility of chronic renal allograft rejection. Critical effect of time after transplantation suggests both host immune dependent and independent phases of progressive injury. *Transplantation.* 1994, Jul 15; 58(1):93-9.
42. Bloom, R.D. y Reese, P.P. Chronic kidney disease after nonrenal solid-organ transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, Dec; 18(12):3031-41.
43. Seron, D.; Moreso, F.; Bover, J.; Condom, E.; Gil-Vernet, S.; Canas, C. *et al.* Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int.* 1997, Jan; 51(1): 310-6.
44. Kuypers, D.R.; Chapman, J.R.; O'Connell, P.J.; Allen, R.D. y Nankivell, B.J. Predictors of renal transplant histology at three months. *Transplantation.* 1999, May 15; 67(9):1 222-30.
45. Yilmaz, S.; Tomlanovich, S.; Mathew, T.; Taskinen, E.; Paavonen, T.; Navarro, M. *et al.* Protocol core needle biopsy and histologic Chronic Allograft Damage Index (CADI) as surrogate end point for long-term graft



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SEP  
Sistema de Estudios de Posgrado

- survival in multicenter studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, Mar; 14(3): 773-9.
46. Greenberg, A.; Egel, J.W.; Thompson, M.E.; Hardesty, R.L.; Griffith, B.P.; Bahnson, H.T. *et al.* Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 1987, Jan; 9(1): 12-22.
47. Vitalone, M.J.; O'Connell, P.J.; Jiménez-Vera, E.; Yuksel, A.; Wavamunno, M.; Fung, C.L. *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition in early transplant tubulointerstitial damage. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, Aug; 19(8):1571-83.
48. Davies, D.R.; Bittmann, I. y Pardo, J. Histopathology of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Transplantation.* 2000, Jun 27; 69(12 Suppl): SS11-SS13.
49. Nankivell, B.J.; Borrows, R.J.; Fung, C.L.; O'Connell, P.J.; Allen, R.D.; Chapman, J.R. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2003, Dec 11; 349(24): 2326-33.
50. Solez, K.; Vincenti, F. y Filo, R.S. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation.* 1998, Dec 27; 66(12): 1736-40.
51. Seron, D.; Moreso, F.; Fulladosa, X.; Hueso, M.; Carrera, M. y Grinyo, J.M. Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies. *Kidney Int.* 2002, Feb; 61(2):727-33.
52. Seron, D.; Moreso, F.; Ramón, J.M.; Hueso, M.; Condom, E.; Fulladosa, X. *et al.* Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2000, May 15; 69(9): 1849-55.
53. Dimeny, E.; Wahlberg, J.; Larsson, E. y Fellstrom, B. Can histopathological findings in early renal allograft biopsies identify patients at risk for chronic vascular rejection? *Clin. Transplant.* 1995, Apr; 9(2): 79-84.



54. Nankivell, B.J.; Fenton-Lee, C.A.; Kuypers, D.R.; Cheung, E.; Allen, R.D.; O'Connell, P.J. *et al.* Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation*. 2001, Feb 27; 71(4):515-23.
55. Moreso F, Seron D, O'Valle F, Ibernón M, Goma M, Hueso M, *et al.* Immunophenotype of glomerular and interstitial infiltrating cells in protocol renal allograft biopsies and histological diagnosis. *Am J Transplant* 2007 Dec; 7(12):2739-47.
56. Solez, K.; Colvin, R.B.; Racusen, L.C.; Sis, B.; Halloran, P.F.; Birk, P.E. *et al.* Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am. J. Transplant*. 2007 Mar; 7(3): 518-26.
57. Vezina, C.; Kudelski, A. y Sehgal, S.N. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J. Antibiot (Tokyo)*. 1975, Oct; 28(10):721-6.
58. Martel, R.R.; Klicius, J. y Galet, S. Inhibition of the immune response by rapamycin, a new antifungal antibiotic. *Can. J. Physiol Pharmacol* 1977 Feb; 55(1): 48-51.
59. Abraham, R.T. y Wiederrecht, G.J. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev. Immunol.* 1996; 14:483-510.
60. Ikonen, T.S.; Gummert, J.F.; Hayase, M.; Honda, Y.; Hausen, B.; Christians, U. *et al.* Sirolimus (rapamycin) halts and reverses progression of allograft vascular disease in non-human primates. *Transplantation*. 2000, Sep 27; 70(6): 969-75.
61. Saurina, A.; Campistol, J.M.; Lario, S.; Oppenheimer, F. y Diekmann, F. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in kidney transplant patients reduces the urinary transforming growth factor-beta1 concentration. *Transplant. Proc.* 2007, Sep; 39(7): 2138-41.
62. Sousa, J.E.; Costa, M.A.; Abizaid, A.; Abizaid, A.S.; Feres, F.; Pinto, I.M. *et al.* Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001, Jan 16; 103(2): 192-5.



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SEP  
Sistema de Estudios de Posgrado

63. Morice, M.C.; Serruys, P.W.; Sousa, J.E; Fajadet, J.; Ban, H.E.; Perin, M. *et al.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002, Jun 6; 346(23): 1773-80.
64. Luan, F.L.; Hojo, M.; Maluccio, M.; Yamaji, K. y Suthanthiran, M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation.* 2002, May 27; 73(10): 1565-72.
65. Guba, M.; Von, B.P.; Steinbauer, M.; Koehl, G.; Flegel, S.; Hornung, M. *et al.* Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* 2002, Feb; 8(2): 128-35.
66. Stallone, G.; Schena, A.; Infante, B.; Di, P.S.; Loverre, A.; Maggio, G. *et al.* Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2005, Mar 31; 352(13): 1317-23.
67. Campistol, J.M.; Eris, J.; Oberbauer, R.; Friend, P.; Hutchison, B.; Morales, J.M. *et al.* Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, Feb; 17(2): 581-9.
68. Granger, D.K.; Cromwell, J.W.; Chen, S.C.; Goswitz, J.J.; Morrow, D.T.; Beierle, F.A. *et al.* Prolongation of renal allograft survival in a large animal model by oral rapamycin monotherapy. *Transplantation.* 1995, Jan 27; 59(2): 183-6.
69. DiJoseph, J.F.; Sharma, R.N. y Chang, J.Y. The effect of rapamycin on kidney function in the Sprague-Dawley rat. *Transplantation.* 1992, Mar; 53(3): 507-13.
70. Murgia, M.G.; Jordan, S. y Kahan, B.D. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int.* 1996, Jan; 49(1): 209-16.
71. Kahan, B.D.; Julian, B.A.; Pescovitz, M.D.; Vanrenterghem, Y. y Neylan, J. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation.* 1999, Nov 27; 68(10): 1526-32.



72. Groth, C.G.; Backman, L.; Morales, J.M.; Calne, R.; Kreis, H.; Lang, P. *et al.* Sirolimus (rapamycin)- based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999, Apr 15; 67(7): 1036-42.
73. Kreis, H.; Cisterne, J.M.; Land, W.; Wramner, L.; Squifflet, J.P.; Abramowicz, D. *et al.* Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000, Apr 15; 69(7): 1252-60.
74. Kahan, B.D. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet*. 2000, Jul 15; 356(9225): 194-202.
75. MacDonald A.S. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. 2001, Jan 27; 71(2): 271-80.
76. Johnson, R.W.; Kreis, H.; Oberbauer, R.; Brattstrom, C.; Claesson, K.; Eris, J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001, Sep 15; 72(5): 777-86.
77. Castro, C.; Campistol, J.M.; Sancho, D.; Sánchez-Madrid, F.; Casals, E. y Andrés, V. Rapamycin attenuates atherosclerosis induced by dietary cholesterol in apolipoprotein-deficient mice through a p27 Kip1 - independent pathway. *Atherosclerosis*. 2004, Jan; 172(1): 31-8.
78. Ruiz, J.C.; Campistol, J.M.; Sánchez-Fructuoso, A.; Rivera, C.; Oliver, J.; Ramos, D. *et al.* Increase of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus-based treatment in kidney transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Nephrol Dial. Transplant*. 2006, Nov; 21(11): 3252-7.
79. Ruiz, J.C. Estudio de los efectos de los inhibidores de mTOR en el trasplante renal. Universidad de Cantabria. Facultad de Medicina. Departamento de medicina y psiquiatría. Santander. 2009, Nov; 23-37