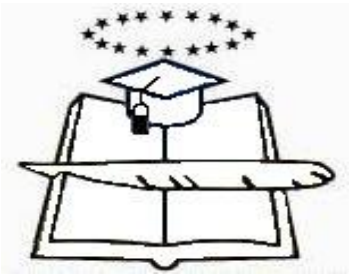


UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

PROYECTO DE INVESTIGACION PRESENTADO COMO REQUISITO PARA LA OBTENCION DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA.

TÍTULO:

COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN SUJETOS TRASPLANTADOS EN HOSPITAL LUIS VERNAZA

AUTOR

DR. CARLOS ALBERTO CALLE CAAMAÑO

TUTOR

DRA. NORALMA MOSQUERA VIVAS

AÑO

2015

GUAYAQUIL - ECUADOR

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"Dr. Alejo Lascano Bahamonde"

ESCUELA DE GRADUADOS

HOSPITAL LUIS VERNAZA

CAD Postgrado-HLV-017-2015
Guayaquil 23 de noviembre de 2015

Señor Doctor
Raúl Intriago López, DIRECTOR
ESCUELA DE GRADUADAOS
Ciudad.

De mis consideraciones:

En relación al proyecto de tesis titulado: *"Comparación de la efectividad de los esquemas de tratamiento inmunosupresor en la sobrevida del injerto renal: experiencia de 5 años en sujetos trasplantados en el Hospital Luis Vernaza"*, presentado por el Médico Residente Carlos Alberto Calle Caamaño, como requisito para la obtención del título de especialista en Nefrología, debo informar que he revisado y corregido periódicamente con el estudiante el trabajo en mención, el mismo que cumple con las exigencias de la metodología de investigación científica; por lo tanto se aprueba y puede continuar el trámite hasta su sustentación ante el tribunal que designe la Escuela de Graduados.

Particular que comunico a usted para los fines consiguientes.

Atentamente,

Dr. Alberto Cordero Aroca, MSc., FACS
PROFESOR PRINCIPAL

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS

UNIDAD CURRICULAR DE TITULACIÓN

FORMULARIO DE REGISTRO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

FECHA: Día: 28 Mes: 10 Año: 2015

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN	UNIDAD ASISTENCIAL DOCENTE (UAD)
NEFROLOGIA	HOSPITAL LUIS VERNAZA

Fecha Inicio Programa:						Fecha Culminación Programa:					
Día:	01	Mes:	09	Año:	2013	Día:	31	Mes:	08	Año:	2015

DATOS DEL POSGRADISTA			
NOMBRES:	CARLOS ALBERTO	APELLIDOS:	CALLE CAAMAÑO
Cédula No:	0913095105	Dirección:	Colombia 1620 y Esmeraldas
E-mail Institucional:		E-mail personal.	carloscallec@hotmail.com
Teléfono convencional:	042288088 ext 281	Teléfono móvil:	0984487663

TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO:

Comparación de la efectividad de los esquemas de tratamiento inmunosupresor en la sobrevida del injerto renal: experiencia de 5 años en sujetos trasplantados en hospital Luis Vernaza

MODALIDAD/OPCIÓN DE TITULACIÓN:

1. TRABAJO DE INVESTIGACION (X) | **2. EXAMEN COMPLEXIVO ( )** | **3. ARTICULO CIENTIFICO ( )**

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

UNIDAD DE POSGRADO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO – UG.	
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	**ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**
SUBLÍNEA:	Perfil epidemiológico Nuevas tecnologías Impacto psicosocial Respuesta a trasplante renal Calidad de vida y cuidados paliativos
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA.	
ÁREA/LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	**URINARIAS**
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL - ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	
SUBLÍNEA	Perfil epidemiológico Nuevas tecnologías Impacto psicosocial Respuesta a trasplante renal Calidad de vida y cuidados paliativos

PALABRAS CLAVE: TRASPLANTE RENAL, RECHAZO, TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS

TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:
COMPARATIVO, OBSERVACIONAL, AMBISPECTIVO NO EXPERIMENTAL

TUTOR:	DRA. NORALMA MOSQUERA VIVAS
REVISOR METODOLÓGICO:	DR. ALBERTO CORDERO AROCA
COORDINADOR DEL PROGRAMA:	DRA. NORALMA MOSQUERA VIVAS

No. DE REGISTRO: _____ No. CLASIFICACIÓN: _____

VALIDACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN. DIRECTOR / COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN.		
F)	F)	F)

Doctorado proceso titulación

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS
Dr. Guillermo Campuzano C.
SUBDIRECTOR

7/11/17

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS
TELEFAX: 042-288086
Guayaquil - Ecuador

Of.EG#104-PROY

Agosto 13 del 2015

Doctor
Carlos Alberto Calle Caamaño
RESIDENTE ESPECIALIDAD NEFROLOGÍA
HOSPITAL LUIS VERNAZA
Ciudad

Por medio del presente oficio comunico a usted, que su ANTEPROYECTO de investigación titulado:

"COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN SUJETOS TRASPLANTADOS EN HOSPITAL LUIS VERNAZA".

Tutor de tesis: Dra. Noralma Mosquera Vivas

Ha sido aprobado por el Dirección de esta Escuela de Graduados, el día **30 de julio del 2015**, por lo tanto puede continuar con la ejecución del **Borrador final**.
Revisor: Dr. Alberto Cordero Aroca

Atentamente,

Dr. Raúl Intriago López
DIRECTOR

C. archivo

Revisado y Aprobado	Dr. Raúl Intriago L.
Elaborado	Nadia Guerrero V.

HOSPITAL
LUIS VERNAZA
JUNTA DE BENEFICENCIA DE GUAYAQUIL

HLV-DDO-DOF- 158
Junio 2 de 2015

Señor Doctor
RAÚL INTRIAGO LÓPEZ
Director de la Escuela de Graduados
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Guayaquil
Ciudad

De mis consideraciones:

La presente es con la finalidad de comunicarle a usted que el Proyecto de Investigación titulado: **"COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPERIOR EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN SUJETOS TRANSPLANTADOS EN HOSPITAL LUIS VERNAZA"**, del Dr. Carlos Calle Caamaño, ha sido aprobado por este Departamento y por el Comité Científico de este Nosocomio.

Agradecería a usted le brinde todas las facilidades para este trabajo de investigación.

Atentamente,

DR. RODOLFO FARFÁN JAIME, MEd. FACS
JEFE (E) DEL DPTO. DOCENCIA HOSPITALARIA
rfarfan@jbgye.org.ec
PBX: 2560-300 ext. 2407 - 2504 - 3131

Copia a: Dr. Joseph Mc Dermott Molina, **Director Técnico**
Dr. Enrique Uraga Pazmiño, **Presidente del Comité Científico**
Dr. Daniel Tettamanti Miranda, **Jefe del Departamento de Investigación**
Dr. Carlos Calle Caamaño, **Investigador Principal**

Beatriz Veloz

HOSPITAL LUIS VERNAZA
Servicio de Nefrología - Sala Hermano Miguel
Teléfono 2-560300 Ext. 2073
Guayaquil – Ecuador

Guayaquil 27 de noviembre del 2015

Sr. Dr.
Raúl Intriago López
Director de Escuela de Graduados
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Guayaquil

Por medio de la presente comunico a usted que ha revisado y aprobado **el borrador final del trabajo de tesis del Dr. Carlos Alberto Calle Caamaño,** como requisito previo para la obtención del Título de especialista en Nefrología con el tema:

"Comparación de la efectividad de los esquemas de tratamiento inmunosupresor en la sobrevida del injerto renal: experiencia en 5 años en sujetos trasplantados en el Hospital Luis Vernaza"

Particular que comunico a usted para los fines pertinentes

Atentamente

Dra. Noralma Mosquera Vivas
NEFRÓLOGA

Dra. Noralma Mosquera Vivas
Nefróloga Hospital Luis Vernaza
Coordinadora de Postgrado de Nefrología

HOSPITAL LUIS VERNAZA
Servicio de Nefrología - Sala Hermano Miguel
Teléfono 2-560300 Ext. 2073
Guayaquil – Ecuador

Guayaquil 27 de noviembre del 2015

Sr. Dr.
Raúl Intriago López
Director de Escuela de Graduados
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Guayaquil

Por medio de la presente comunico a usted que ha revisado y aprobado **el borrador final del trabajo de tesis del Dr. Carlos Alberto Calle Caamaño**, como requisito previo para la obtención del Título de especialista en Nefrología con el tema:

"Comparación de la efectividad de los esquemas de tratamiento inmunosupresor en la sobrevida del injerto renal: experiencia en 5 años en sujetos trasplantados en el Hospital Luis Vernaza"

Particular que comunico a usted para los fines pertinentes

Atentamente

Noralma Mosquera Vivas
NEFRÓLOGA
R.S.7013 MSP: L.1°1° F.13 N°.39

Dra. Noralma Mosquera Vivas
Nefróloga Hospital Luis Vernaza
Tutor de Tesis

HOSPITAL LUIS VERNAZA
Departamento de Archivo Clínico y Estadística
Julián Coronel # 404 y Escobedo Telf. 2560300 Ext. 2064 - 65
Guayaquil, Ecuador

A QUIEN INTERESE

Por medio del presente Certifico que el **Dr. Carlos Alberto Calle Caamaño**, con cédula de identidad Nº 0913095105, recopilo datos estadísticos en este Departamento, para el desarrollo de su Tesis, con el Tema: **"Comparación de la efectividad de los Esquemas de Tratamiento Inmunosuperior en la sobrevida del Injerto Renal: Experiencia de 5 años en sujetos trasplantados en el Hospital Luis Vernaza".**

Atentamente,

Lic. Ma. Elena Bastidas H.
Coordinadora
Dpto. Estadística Hospital Luis Vernaza

27 de Agosto del 2015

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a mis padres: Elías Calle que quien con sus principios y enseñanza me guio diariamente y fue mi inspiración para optar por tan importante especialidad como es la Nefrología y hoy me guía más que nunca desde el cielo. Mi madre Nancy Caamaño quien con sus cuidados, esfuerzo y dedicación a sus hijos pudieron siempre permitirme seguir alcanzando metas en la vida educativa y diaria.

A mi Esposa Sandra quien con su comprensión, cariño y paciencia entendía la importancia del esfuerzo para el objetivo trazado y mi Princesa Isabella Valentina mi razón de esfuerzo diario en cada una de mis metas trazadas y culminadas.

A mis hermanos: Marlene, Inés, Jorge, Elías, Camilo; que siempre han sido y serán mis fuerza de apoyo

AGRADECIMIENTO

Al HOSPITAL LUIS VERNAZA por ser cuna de los mejores médicos que se han podido formarse en nuestra ciudad Guayaquil, que al volver después de muchos años fuera de tan Noble Institución sin fines de lucro, pudo contribuir con lo más importante y preciado de los médicos como son sus pacientes que son nuestra razón de ser en la formación que recibimos desde el punto de vista académico, ético y moral.

A la UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL en todo sentido desde el Pre grado y en especial a la Escuela de Graduados por tener sistemas que forman al estudiante con un alto nivel científico.

Al Dr. Byron Zúñiga Pineda quien en estos años de formación durante el Postgrado transmitió desinteresadamente todos los conocimientos y experiencias profesional adquirida durante su vida profesional para la formación de sus residentes en el campo de la Nefrología.

A la Dra. Noralma Mosquera quien al mando de la Coordinación del Postgrado y al Dr. Omar Seminario quienes impartieron sus conocimientos en la especialidad, y el reconocimiento especial a todas las otras especialidades que nos tocó compartir en el manejo de cada uno de nuestro pacientes.

COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN SUJETOS TRASPLANTADOS EN HOSPITAL LUIS VERNAZA, DR. CARLOS ALBERTO CALLE CAAMAÑO

RESUMEN

Objetivo: Ccomparar la efectividad de los esquemas de tratamiento inmunosupresor en la sobrevida del injerto renal. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retro-prospectivo; no experimental. La población estudiada fue de 86 pacientes, a los cuales se los controlo un año post el trasplante en el Hospital Luis Vernaza, concluyendo en octubre 2015.Se hizo un seguimiento con pruebas bioquímicas a los 3,6 y 12 meses pos trasplante renal. Se diagnosticó rechazo agudo o crónico de acuerdo a la evolución clínica, valores de creatinina sérica mayores a 1.2 mg/dl, y/o por estudio Anatomo-Patológico por biopsia. **Resultados:** El rango promedio de edad fue 16-30 años, la relación de género fue masculino con 62% y femenino 38 %; la frecuencia de Donante Cadavérico fue de un 77%, el prestador fue el IESS con un 51%. De los Trasplante Renales realizados corresponde al HLV un 78%; la distribución por años, en 2014 correspondió el 25%(18 pacientes) y en el 2015, el 15% (11 pacientes). De los 24 pacientes a los que se les realizó biopsia renal, el 28% presentaron signos de rechazo con un diagnóstico patológico de rechazo agudo leve en el 58%. Los niveles basales de creatininemia el día 0 del trasplante estuvieron entre 5.6-10 mg-dl (64%). Mientras que a depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas encontramos que entre 61-90 ml/min/1.73, estuvieron el 55 % a los 3 y el 66 % a los 12 meses. La proteinuria entre 30-300 mg/24 horas fue de 65% a los 3 y de 67 % a los 12 meses. El esquema inmunosupresor estándar fue esteroides, micofenolato mofetilo y tacrolimus en un 35%de los trasplantados a los 3 meses; a los 6 meses se mantuvo el mismo esquema en el 23%y a los 12 meses en un 8%. Mientras que al cambio con el esquema esteroides-micofenolatomofetilo-everolimus/sirolimus a los 12 meses se observó un incremento al 27%. La sobrevida de los pacientes trasplantados fue de 98% y 2% fallecidos. C**onclusiones:** El esquema estándar con tacrolimus(ICN) constituye el esquema habitual pero se debió rotar o cambiar a los 3 o 6 meses por protocolo u observar

signos de rechazo del injerto. El uso de esteroides-micofenolatomofetilo y Everolimus/Sirolimus (MTOR) fue el esquema con mejor sobrevida del injerto al año de seguimiento. La elevación de los niveles de creatinina y micro albuminuria fueron los parámetros indicadores de necesidad de biopsia renal. El grupo con un MTor presentó mayor proteinuria.

Palabras clave: trasplante renal, rechazo, tratamiento inmunosupresor.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF SCHEMES IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT FOR RENAL GRAFT SURVIVAL: 5 YEARS EXPERIENCE IN TRANSPLANT SUBJECTS IN HOSPITAL LUIS VERNAZA, DR. CALLE ALBERTO CARLOS CAAMAÑO

SUMMARY

Objective: To compare the effectiveness of immunosuppressive therapy schemes in renal graft survival. **Materials and Methods:** Observational, descriptive, retro - prospective study; not experimental. The study population was 86 patients who received transplant and were controlled a year after it at the Luis Vernaza Hospital until October 2015. Were followed up with biochemical tests every 3, 6 and 12 months after renal transplantation. Diagnostic of acute or chronic rejection was done according to the clinical course, serum creatinine greater than 1.2 mg / dl , and/or pathologic study by biopsy. **Results:** The average age range was 16-30 years, male gender ratio was 62%, and 38% female; Deceased donor frequency was 77%, the lender was the IESS 51%. Kidney Transplant made at HLV corresponds to 78%; distribution through years: in 2014 accounted for 25% (18 patients) and in 2015, 15% (11 patients). Of the 24 patients who underwent renal biopsy, 28% showed signs of rejection with a pathological diagnosis of mild acute rejection in 58%. Baseline serum creatinine levels on day 0 of transplantation were among 5.6-10 mg-dl (64%). As to creatinine clearance and 24-hour proteinuria levels between 61-90 ml, were 55% at 3 and 66% at 12 months. Proteinuria between 30-300 mg / 24 hours was 65% at the 3rd month and 67% at 12 months. The standard immunosuppressive scheme withsteroid tacrolimus and micofenolatomofetilo was 35% at 3 months; at 6 months it remained the same in a 23% of the transplanted, and at 12 months 27%. As with a change to steroid-micofenolatomofetilo-everolimus / sirolimus we observed an increase to 27%. Survival of transplanted patients was 98%, only 2% died. **Conclusions:** Standard Scheme with tacrolimus is the usual pattern but had to be changed at 3 or 6 months after observing signs of graft rejection. Steroid use and Everolimus - micofenolatomofetilo / Sirolimus was with the better scheme forgraft survival at

one year. Elevated levels of creatinine and microalbuminuria were indicators for renal biopsy. The mTor group presented a greater proteinuria.

Keywords: Renal transplant, rejection, immunosuppressive therapy

INDICE GENERAL

Aprobación de Borrador Final de Proyecto de Investigación	ii
Formulario de Registro de Titulación	iii
Aprobación de Anteproyecto de Investigación	iv
Certificación de Jefe de Departamento de Docencia	v
Certificación de Coordinadora de Posgrado	vii
Certificación de Tutor de Tesis	viii
Certificación de Departamento de Estadística	ix
Dedicatoria	x
Agradecimiento	xi
Resumen	xii
Summary	xiv

INDICE DE CONTENIDO

CAPITULO I	20
Introducción	20
Objetivos de la Investigación	21
Objetivo General	21
Objetivos Específicos	21
Hipótesis	21
Plan de Análisis	21
Fuente de Información	22
Variables	22
Variables Cuantitativas	22
Variables Cualitativas	22
CAPITULO II	24
Marco Teórico	24
Inmunobiología del Trasplante Renal	24
Formas de Rechazo del Aloinjerto	25
La Inmunosupresión en el Trasplante Renal	26
Clasificación de los Agentes Inmunosupresores en Cinco	30

Categorías	
Inhibidores de Calcineurina: Ciclosporina y Tacrolimus	30
Inhibidores del Blanco de Rapamicina en Mamíferos (mTOR: mammalian target of rapamycin): Sirolimus y Everolimus	30
Agetes Antiprolifereativos: Azatioprina y Micofenolato de Mofetilo (MMF)	30
Anticuerpos Monoclonales-Policlonales (globulinas antilinfociticas y antitimociticas, basiliximab, daclizumab)	30
Corticoides Esteroides	30
Inhibidores de la Calcineurina	30
Inhibidores de la m-TOR en Trasplante de Órganos	31
Experiencias con Suspensión de ICN en Pacientes Tratados con m-TOR	34
Inmunosupresión basada en m-TOR evitando ICN	36
Everolimus en Trasplante Renal	38
Everolimus con Exposición Completa o Reducida ICN	38
Everolimus Frente a MMF con ICN en Dosis Plena	39
Regímenes de Conversión a un m-TORi	40
La Conversión Precoz (< 6 meses postrasplante)	40
Pacientes en Mantenimiento (> 6 meses postrasplante)	40
Monitorización de los Niveles de Everolimus	41
Manejo de los Efectos Adversos de los m-TORi	41
Inhibidores de m-TOR en Pacientes con Rechazo Resistente a Corticoides	43
Prevención de la Recidiva Tumoral Postrasplante	43
Anticuerpos Monoclonales Anti CD-3	44
Sueros policlonales anti linfocitarios	44
CAPITULO III	45
Materiales y Métodos	45
Metodología de la Investigación	45
Tipo de Estudio	45
Diseño del Estudio	45

Población y Muestra	45
Selección de Datos	45
Criterios de Inclusión	45
Técnicas de Análisis Estadísticos	45
Capítulo IV	46
Resultados y Discusión	46
Conclusiones y Recomendaciones	72
Referencias Bibliográficas	76
Repositorio	63
Capítulo V	73
Anexo 1: Hoja de Recolección de Datos	73
Anexo 2: Números de Historias Clínicas	74
Anexo 3:Guías para Mantenimiento de la Inmunosupresión en los Pacientes Trasplantados Renales	75
INDICE DE TABLAS	
Tabla 1	46
Tabla 2	47
Tabla 3	48
Tabla 4	49
Tabla 5	50
Tabla 6	51
Tabla 7	52
Tabla 8	53
Tabla 9	54
Tabla 10	55
Tabla 11	56
Tabla 12	57
Tabla 13	58
Tabla 14	60
Tabla 15	61
Tabla 16	62
Tabla 17	64
Tabla 18	65

Tabla 19	67
Tabla 20	68
Tabla 21	69
Tabla 22	70
INDICE DE GRAFICOS	
Gráfico 1	46
Gráfico 2	47
Gráfico 3	48
Gráfico 4	49
Gráfico 5	50
Gráfico 6	51
Gráfico 7	52
Gráfico 8	53
Gráfico 9	54
Gráfico 10	55
Gráfico 11	56
Gráfico 12	58
Gráfico 13	59
Gráfico 14	60
Gráfico 15	61
Gráfico 16	63
Gráfico 17	64
Gráfico 18	66
Gráfico 19	67
Gráfico 20	68
Gráfico 21	69
Gráfico 22	70
INDICE DE CUADROS	
Cuadro 1	23
Cuadro 2	26
Cuadro 3	28
Cuadro 4	28

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

En el mundo existe actualmente un aumento progresivo del número de pacientes con Insuficiencia renal terminal que requieren tratamiento de sustitución renal debido a enfermedades crónicas: Diabetes, hipertensión, Glomerulonefritis o Enfermedades quísticas. El trasplante renal mejora la supervivencia del paciente con enfermedad terminal en comparación con otras modalidades de terapia de reemplazo renal. El sistema sanitario ecuatoriano genera donantes efectivos de órganos que posibilitan a pacientes acceder a un Trasplante.

El Ministerio de Salud Pública, a través del INDOT, garantiza la distribución y asignación bajo criterios técnicos, universales, éticos y fácilmente verificables mediante la lista Única Nacional de Espera. Durante 2014 se efectivizo el ingreso de 349 pacientes a lista de espera para trasplante de órganos y trasplante renal en 2014 se realizaron 82 en todo el ecuador con Donante fallecido. La repercusión social, económica y en los servicios de salud para los pacientes con trasplante renal se refleja en el impacto económico y cumplimiento estricto de las evaluaciones periódicas de los pacientes trasplantados para llevar una correcta evolución clínica del injerto renal.

La metodología de la investigación es de Tipo: Observacional, comparativo, retro-prospectivo. Con diseño: No experimental. Población y Muestra: la población en estudio corresponde a 86 pacientes que fueron evaluados pos trasplante y el tamaño de la muestra corresponde a los mismos pacientes evaluados en un periodo de 1 año.

Los resultados a obtener consisten en buscarlas mejores terapias inmunosupresoras empleada en receptores de trasplante para proteger el injerto de la respuesta inmunológica generada por el huésped y ponerlo al alcance de todos nuestros pacientes.

2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

2.1. OBJETIVO GENERAL

1. Determinar el esquema inmunosupresor que genera la mejor sobrevida del injerto renal.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer el tratamiento inmunosupresor más eficiente para la sobrevida del injerto.
2. Determinar la sobrevida del injerto renal en sujetos trasplantados que mantienen el esquema de inmunosupresión adecuado a los tres, seis y doce meses de seguimiento.
3. Comparar la evolución clínica de cada injerto renal en función del tratamiento inmunosupresor recibido, a fin de determinar signos precoces de rechazo.
4. Recomendar una Guía de manejo para el esquema inmunosupresor en los pacientes trasplantado renal

HIPÓTESIS

El Tratamiento Inmunosupresor con esteroides, Micofenolato sódico y Tacrolimus obtiene una mejor sobrevida del injerto renal en sujetos trasplantados en Hospital Luis Vernaza

PLAN DE ANALISIS

Con los datos se procedió a: evaluación, comparación y análisis de los resultados del perfil bioquímico en el trasplante renal.

FUENTE DE INFORMACION

Se elaboró una ficha de recolección de datos que reúna los ítems correspondientes a cada variable del estudio, se hará una prueba de validación por un médico especialista en Nefrología. Los datos estarán en una Base de datos diseñada en el programa Excel y se expresarán en tablas y gráficos para su posterior análisis.

La ficha de recolección de datos es el instrumento que mejor se adecúa al estudio ya que la información requerida se encuentra en los expedientes clínicos de los sujetos en estudio. El propósito de la ficha de recolección de datos es recabar información relacionada con las características de los pacientes para este estudio.

Esta ficha de recolección de datos fue estructurada en dos partes: los datos generales donde incluimos: N^{o} de expediente del paciente y los datos específicos donde incluimos: edad, genero, fecha del trasplante renal, marcadores bioquímicos al inicio del trasplante renal, controles bioquímicos de función renal a los 3,6 y 12 meses; si se realizó Biopsia renal algún paciente que presento signo de rechazo.

VARIABLES

VARIABLES CUANTITATIVAS

Edad

Género

Donantes Vivos o cadavéricos

VARIABLE CUALITATIVA

Tratamientos inmunosupresores

Cuadro 1: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

NOMBRE	DEFINICION	ESCALA	TIPO
Edad	Años cumplidos hasta la realización del trabajo.	15 – 55 55 – 75 ≥ 75	Cuantitativa Discreta Intervalar
Genero	Características físicas determinadas por los cromosomas sexuales	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica
Donante Vivo	Tipo de donante que mantiene signos vitales adecuados	Donante Vivo relacionado	Cualitativa Ordinales
Donante Cadavérico	Tipo Donante que no tiene signos vitales	Donante cadavérico	Cualitativo Ordinales
Esquemas Inmunosupresores	medicamentos usadas para impedir el rechazo	**Esquema 1:** Esteroides-MMF-ICN **Esquema 2**: Esteroides-MMF-MTOR **Esquema 3**: Esteroides-TAC-MTOR	Cualitativo Ordinales

CAPITULO II

MARCO TEORICO

La enfermedad renal crónica terminal se ha constituido una patología que amerita la necesidad de acceder a una Terapia de reemplazo renal, que aumenta cada año de forma rápida y progresiva, en el 2004 la prevalencia fue de 190 pacientes por cada millón de habitantes, aproximadamente 1 año atrás 8000 pacientes en el Ecuador ya estaban en terapia dialítica[1]. En el mundo existe actualmente un aumento progresivo del número de pacientes con Insuficiencia renal terminal que requieren tratamiento de sustitución renal debido a mayor incidencia de enfermedades crónicas como diabetes mellitus e hipertensión, glomerulonefritis o la enfermedad quística. El trasplante renal mejora la supervivencia de pacientes con enfermedad renal terminal que otras formas de terapia de sustitución renal[2].

Los Trasplantes de órganos sólidos, como riñones, hígado, corazón, páncreas o pulmones son cada vez más un componente sistemático de la atención de salud en muchos países, no solo siendo de aquello países con altos ingresos. El Trasplante renal se considera hoy en día el tratamiento de elección para aquellos enfermos que desarrollan insuficiencia renal crónica terminal. La supervivencia del injerto al año del trasplante de donante cadáver es del 90%, estando la vida media del injerto en el trasplante renal de cadáver en unos 10 años[3.] El éxito alcanzado en el trasplante renal es por lo que actualmente se trasplantan más de 100.000 riñones anualmente en todo el mundo.

INMUNOBIOLOGIA DEL TRASPLANTE RENAL

El sistema inmunitario humano es el resultado de una larga lucha por la supervivencia entre los organismos patógenos y la especie humana. En la lucha de los agresores contra el sistema de defensa han evolucionado introduciendo nuevas estrategias. La eliminación de los virus es posible gracias a las células infectadas tienen la capacidad de presentar péptidos víricos en la membrana celular por lo que hacen que sean reconocidos y destruidos por el sistema inmune. Las moléculas que realizan esta presentación son las denominadas antígenos leucocitario humano (HLA), debido a este papel crucial en el desarrollo del rechazo del aloinjerto, son también conocidos como Complejo mayor de Histocompatibilidad (MHC). Estas moléculas están codificadas en un número importante de locus dentro de la región del brazo corto del cromosoma 6. Algunos

de estos locus son mono mórficos o tienen escaso polimorfismo, otros altamente polimórficos es decir diferente de unos individuos a otros.

Cuando existe un trasplante de órganos entre individuos de una misma especie (Alotrasplante), este polimorfismo constituye un problema por cuantas moléculas HLA alogenicas son reconocidas como extrañas y las células que las poseen son atacadas de forma similar a las células infectadas por virus. Los antígenos del Sistema principal de Histocompatibilidad o Sistema HLA su antigenicidad condicionada por varias razones:

A. Cada individuo posee seis tipos de moléculas HLA.
B. Cada molécula tiene decenas de alelos diferentes.
C. Cada alelo difiere de otros alelos en 10 a 20 aminoacidos[4.]

Las moléculas del Sistema HLA están codificadas en 6 locus diferentes, de los que cada individuo posee dos alelos, uno procedente del padre y otro de la madre. Cada locus se identifica por letras(A, B, C, DR, DP y DQ) y cada alelo se identifica con un número. Los alelos de un individuo se identificarían por ejemplo así: A*24, A*30; B*18; DRB1*03, existen también individuos que no expresen algunos alelos, por lo que son denominados nulos.

FORMAS DE RECHAZO DEL ALOINJERTO

El rechazo del injerto renal puede definirse como una serie de acontecimientos en los que el injerto se reconoce como ajeno. Lo que se observa la participación de las respuestas inmune local y sistémica: linfocitos T CD4+, linfocitos CD8+, Células B, Células NK, macrófagos y citoquinas; el establecimiento de una lesión inflamatoria local, la inducción de la expresión del CMH y finalmente el deterioro de la función renal y la necrosis del tejido trasplantado[4.] El rechazo puede clasificarse en Hiperagudo, Agudo o crónico en función de parámetros etiológicos, clínicos y patológicos:

Cuadro 2: CLASIFICACION DEL RECHAZO DEL TRASPLANTE

FORMA	PATOGENESIS	HISTOPATOLOGIA	TRATAMIENTO
Hiperaguda	IgG anti-HLA clase preformada	Necrosis Isquémica, trombosis	No hay tratamiento útil; prevención con estudios de compatibilidad
Aguda	Respuesta inmune celular y humoral	Tubulitis, vasculitis, infiltrados linfocitarios	Esteroides, anticuerpos anti linfocitarios
Crónica	Aloantigeno-dependiente e independiente	Fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular	No hay un tratamiento efectivo

LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL

La inmunosupresión con combinaciones de corticoides y azatioprina, conocida hasta hace poco como inmunosupresión convencional, fue durante muchos años entre 1962 y 1983 el único tratamiento inmunosupresor disponible en el trasplante renal. Se incorpora la ciclosporina A (CsA) a la estrategia terapéutica en 1983 y se observó un incremento significativo de la supervivencia del injerto renal a un año, pasando del 65% que ofrecía la inmusupresión convencional a más del 90% con la combinación CsA y Prednisona, en algunos casos asociado a tratamiento con azatioprina (triple terapia) o de Inducción con anticuerpos antilinfocitarios, pero la gran efectividad de la CsA se ha visto limitada por su inherente nefrotoxicidad. A partir de 1995 se han introducido nuevos fármacos inmunosupresores como el Mofetilomicofenolato (MMF) y el tacrolimus; a partir del 2002, la rapamicina o sirolimus y recientemente el everolimus y el micofenolato sódico con recubrimiento entérico (MPS). Dentro del arsenal terapéutico han demostrado ser eficaces y seguros, reduciendo la incidencia y la gravedad del rechazo agudo durante el primer año.

La mejora de la supervivencia al año es indudable, aunque no se ha conseguido aplanar la pendiente de pérdida de injertos a partir del primer año que se encuentra alrededor del 4-5% anual y se atribuye a rechazo crónico o a nefrotóxicidad. Se han ampliado las alternativas de tratamiento inmunosupresor, permitiendo

múltiples combinaciones de estos fármacos, incluso asociados con las diversas terapias de inducción con anticuerpos anti linfocitarios policlonales o monoclonales, o con los nuevos anticuerpos monoclonales humanizados o quiméricos antirreceptor de la interleucina 2 (IL-2R), a los pacientes se han ajustado a una inmunosupresión a la situación clínica y combinar con diversos fármacos en dosis reducidas, cuya acción pueda resultar sinérgica reduciendo efectos adversos[6.]

El tratamiento de inducción está referido a la administración de determinados inmunosupresores: biológicos al inicio del trasplante y durante un breve periodo de tiempo para controlar la respuesta inmunitaria inicial frente al injerto y luego superponer su acción con los fármacos xenobioticos. Las pautas de inducción se asocian a una reducción de rechazo agudo, pero no se ha demostrado que su uso se asocie a una mayor supervivencia del injerto. Actualmente la mayoría de los clínicos de Trasplantes considera que la inmusupresiòn más segura y eficaz para el paciente habitual es aquella que utiliza inducción con un anticuerpo anti linfocitario (anti-CD 25), corticoides, dosis reducidas de tacrolimus en combinación con MMF o MPS. Se trata de una excelente inmunosupresión que permite incluso una retirada segura de esteroides. La indicación de una pauta de inducción se debería tener en memoria el tipo de trasplante según el donante: cadavérico, cadavérico con criterios expandido, vivo; la inmunosupresión concomitante, el tiempo de isquemia fría y el riesgo inmunológico del receptor. Las pautas de inducción pueden realizarse con gammaglobulina antitimocitica (ATG) o anticuerpos monoclonales anti-CD25 y en países como Estados Unidos e Inglaterra se utiliza Alemtuzumab.

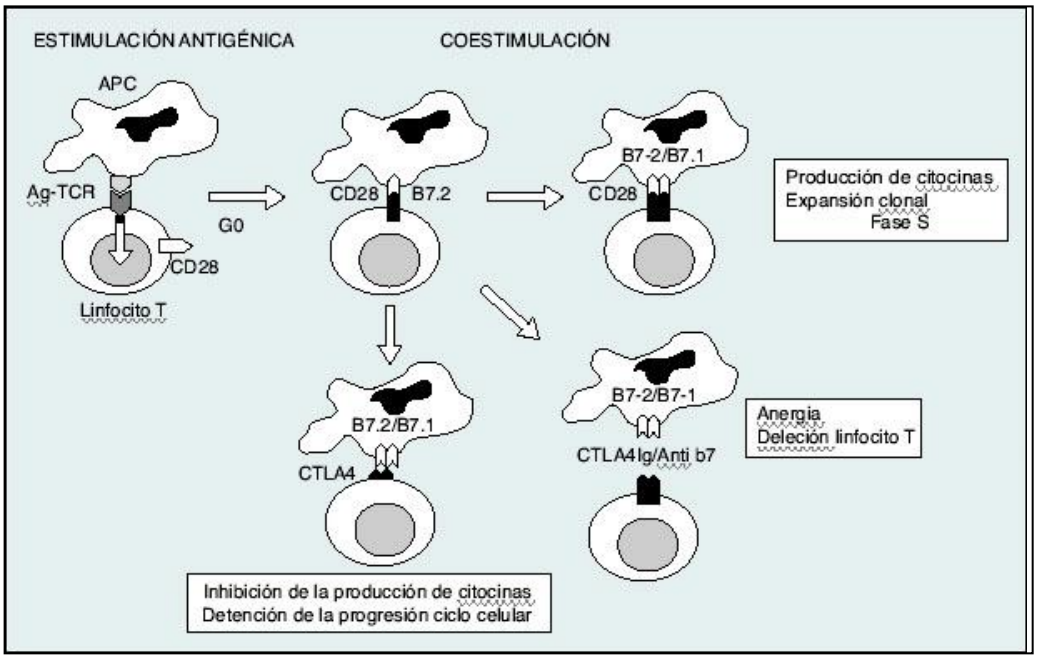
Cuadro 3: Tasa de supervivencia del Injerto y del paciente en las distintas modalidades de trasplante

Tabla 1

Tasas de supervivencia del injerto (censurando para el fallecimiento del paciente) y del paciente en las distintas modalidades de trasplante en la era de la moderna inmunosupresión

	Trasplante renal con donante fallecido	Trasplante renal con donante vivo	Trasplante simultáneo renopancreático
Supervivencia del injerto			
1 año	93	96	95
5 años	85	90	90
10 años	70	80	77
Supervivencia del paciente			
1 año	96	98	96
5 años	87	90	88
10 años	72	80	75

Cuadro 4: Producción de citosinas. Expansión clonal Fase S



Los registros existentes en distintos países han confirmado una progresiva mejoría de los resultados del trasplante renal a corto plazo, la incidencia de rechazo agudo es – 15% y la supervivencia del injerto es +90% al año del trasplante, en tanto que la evaluación de los resultados a largo plazo ha sido difícil de interpretar ya que se han reportado contradicciones. La tasa de pérdida del injerto a partir del año del

trasplante se sitúa entre 3-6% anual y el retorno a diálisis tras el fracaso de un injerto es una de las causas más frecuentes de ingreso en programas de diálisis y de reentrada en la lista de espera.

Se han introducido en la práctica clínica nuevos fármacos inmunosupresores que han permitido reducir la tasa de episodios de rechazo agudo y se ha incrementado el uso de tratamientos potencialmente cardio y renoprotectores: antihipertensivos, estatinas, antiagregantes; que pueden modificar la progresión de la insuficiencia renal[7.]

Las tasas aproximadas de supervivencia del paciente y del injerto de los trasplantes renales con donante fallecido, con donante vivo y simultaneo reno pancreático en el primer, quinto y décimo año en la era moderna de la inmunosupresión es prolongar las supervivencia del paciente y del injerto como prioridad clínica.

En un estudio donde se utiliza como terapia de Inducción con basiliximab (Simulect) en trasplante[8.] ; el basiliximab anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la cadena alfa del receptor de la Interleucina-2(IL-2R) y mediante esta acción inhibe la proliferación de los Linfocitos T, se utiliza como terapia de inducción en el trasplante renal y en combinación con otros inmunosupresores para la prevención de rechazo agudo. Realizado un estudio observacional, retrospectivo descriptivo y unicentrico en aquellos pacientes trasplantados de riñón que recibieron terapia de inducción con basiliximab, de los 496 pacientes trasplantados renal en un periodo de 12 años, los cuales 278 recibieron Terapia de inducción con basiliximab (56%); 129 sujetos con Daclizumab (26%); 4 con Timoglobulina (0.8%) y existió 85 individuos sin Inducción (17.2%). Las personas con basiliximab presentaron 6.8% de rechazo agudo, 5.3% de rechazo crónico y 5% de mortalidad[9]. En este trabajo permite concluir que la terapia con anti-IL2 como el basiliximab reduce significativamente la proporción de aquellos pacientes que experimentaron rechazo durante el primer año y comparado con los individuos con esquemas de inmunosupresores sin inducción por lo que es considerado un procedimiento eficaz y seguro.

Para evaluar siempre el impacto de nuevas pautas de tratamiento de inmunosupresión sobre resultados a partir del primer año deben comparase cohortes de pacientes trasplantados durante las distintas era de inmunosupresión. En el registro autraliano[10] se compararon cohortes de pacientes trasplantados entre

1993 y 2004, muestran disminución de tasa de rechazo agudo del 40 al 23% que se acompañó de una mejoría en la supervivencia del injerto de donante cadavérico al año (85 vs 90.2%) y a los 5 años (69.9 vs 76.7%). Los resultados en Europa aportados por el CollaborativeTransplantStdy (CTS) sugieren un aumento significativo en vida media del injerto: 12.5 años en el periodo 1988-1990 vs 21.8 años en el periodo 2003-2005 [11.]

Podemos clasificar los agentes inmunosupresores disponibles en cinco grupos o categorías:

1. Inhibidores de Calcineurina: Ciclosporina y Tacrolimus
2. Inhibidores del blanco de rapamcina en mamíferos(mTOR: mammalian target of ramapycin): Sirolimus y Everolimus
3. Agentes antiproliferativos: Azatioprina y Micofenolato de Mofetilo(MMF).
4. Anticuerpos Monoclonales –policlonales (globulinas antilinfociticas y antitimociticas, basiliximab, daclizumab)
5. Corticoides

CORTICO ESTEROIDES

Los esteroides utilizados inicialmente en trasplante renal son indicados para revertir los episodios de rechazo agudo. En el día a día es prácticamente rutinario utilizar dosis bajas de esteroides como parte del esquema inmunosupresor. Los tratamientos cortos: 3-5 días en altas dosis de corticoides son utilizado para el tratamiento del rechazo agudo.

Los corticoides inhiben la proliferación e inmunidad dependiente de células T, la transcripción de varias citocinas: IL-1, IL-2, IL-6, Interferón gamma y genes del factor alfa de necrosis tumoral. Debido que no hay citocina en particular que pueda revertir el efecto inhibitorio de los cortico esteroides en la proliferación mitogénica de células T, combinación de varias citocinas son necesarias para restaurar dicha proliferación celular de los múltiples efectos deletéreos.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) o agentes anticalcineurinicos son la Ciclosporina A y Tacrolimus. La Ciclosporina A(CsA) es una sustancia endecapéptido de estructura cíclica que se aisló a partir del hongo tolypocladium inflatum. Esta CsA se une a unas proteínas citoplasmáticas conocidas como inmunofilinas especialmente la ciclofilina. El complejo CsA-ciclofilina inhibe la

acción de la calcineurina (proteína fosfatasa 2B). El tacrolimus (FK-506) es un macrolido aislado a partir del Streptomyces tsukubaensis, pero estructuralmente es diferente de la CsA, ambos son pro fármacos y actúan a un mismo nivel. El tacrolimus se une también a una inmunofilina del citosol contribuyendo a formar la proteína FKBP-12(proteína 12 de unión a FK). El complejo FK-506: FKBP inhibe también la enzima calcineurina, ambos fármacos bloquean la transcripción de factores nucleares de los linfocitos T activados, permaneciendo los linfocitos T en reposo (se bloquea el paso G0-G1 después del estímulo del linfocito T), impidiendo la síntesis de IL-2 y receptores de la IL-2, IL-4 e IFN-gamma[4].

Al bloquear la calcineurina se derivan los efectos de CsA y FK-506 sobre moléculas reguladoras de la activación de los linfocitos T, como el factor nuclear kappa de linfocitos B(NF-kB), JNK (cinasa N-termimal de c-jun), elk-1 y la óxido nítrico sintasa.

Existen otras acciones descritas por estos fármacos y en especial la CsA que aumenta la expresión de TGF-B, este inhibe la proliferación de los linfocitos T estimulados con la IL-2; a su vez el TGF-B es un factor de crecimiento fibroblástico que participa en la fibrosis del intersticio renal asociado al tratamiento con CsA. El principal inconveniente tanto de la CsA como del FK-506 es su nefrotoxicidad que depende fundamentalmente de la inhibición de la calcineurina ya que participa en el control vasomotor de los vasos renales a través de la síntesis de óxido nítrico y endotelina. Se ha documentado la presencia de calcineurina no sólo en los linfocitos sino en muchos órganos como riñón, corazón y cerebro.

INHIBIDORES DE LA M-TOR EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS

Dentro de los inhibidores de la señal de proliferación (ISP) o conocidos también como inhibidores de la m-TOR (m-TORi) estos son potentes inmunosupresores que inhiben la señal intracelular que regula el crecimiento y división celular. Este mecanismo de acción se basa en el bloqueo m-TOR y la consecuente inhibición de la kinasa p70 S6, que tiene como consecuencia el bloqueo del ciclo celular de las células T, B y células hematopoyéticas en la fase G1.

Los dos PSIs disponibles para uso clínico en trasplante de órganos son: sirolimus (SIR, Rapamune®, WyethPharmaceuticals, EE.UU.) y más recientemente, everolimus (EVE, Certican®, NovartisPharma AG, Basel, Suiza). Con una estructuctura química similar aunque difieren en su perfil farmacocinética. Sin

embargo, comparten sus propiedades inmunosupresoras y anti proliferativas, que les han dado amplia acogida en el ámbito del trasplante gracias a sus posibles efectos beneficiosos en aquellos aspectos de comorbilidad más importantes en el seguimiento a largo plazo del paciente trasplantado: insuficiencia renal, rechazo crónico y neoplasias.

Existe descripción de la acción sinérgica de los Inhibidores de la señal de proliferación con los inhibidores de la calcineurina (ICN), cuando se usan asociados con everolimus y ciclosporina (CyA), ya que la eficacia inmunosupresora de cada agente por separado puede conseguirse usando el 10-20% de la dosis de Everolimus y 20-40% de la dosis de Ciclosporina A.

Dentro de las características farmacocinética se establece que la vida media de Everolimus es más corta que la de Sirolimus (28 *vs* 62 horas) y los niveles terapéuticos estables de EVE se alcanzan antes y son más estables (4 días), si se compara con SIR (6 días). Pero la retirada del fármaco por mala tolerancia fue similar en ambos fármacos en las fases iniciales de su desarrollo clínico (entre un 30-40%).

En la última década se ha introducido de forma lenta el uso de m-TORi en el arsenal terapéutico del trasplante como esquemas de conversión y en protocolos dirigidos de forma específica. Los inhibidores de la señal de proliferación establecen propiedades excelentes en el ámbito del trasplante como son las propiedades antiproliferativas y por consiguiente eficacia en reducir formas iníciales de rechazo crónico, sus propiedades antineoplásicas y la ausencia de nefrotoxicidad por ausencia de ICN. También se observó que como inmunosupresión de inicio sin Inhibidores de la calcineurina una baja eficacia en la prevención del rechazo agudo. En algunos esquemas de conversión por nefrotoxicidad asociada a Inhibidores de la calcineurina se observa baja eficacia cuando la disfunción renal es avanzada y existe proteinuria.

SIROLIMUS EN TRASPLANTE RENAL

Existen diversos estudios que comparan el uso de m-Tori en combinaciones con Inhibidores de la calcineurina u otros inmunosupresores.

Inhibidores de calcineurina en combinación con m-TORi

Este es un estudio de fase III que comparaba fármacos como esteroides, Ciclosporina A y azatioprina *vs* esteroides, Ciclosporina A y Sirolimus se observó que con esta última combinación, la tasa de rechazo agudo comprobado por

biopsia era significativamente menor pero con un empeoramiento de la función renal a los 6 y 12 meses, y abandono debido a nefrotoxicidad en un porcentaje muy alto.

Se establece que el desarrollo de nefrotóxicidad se debe al efecto sinérgico asociando Sirolimus y Ciclosporina A en modelos experimentales, ya que Sirolimus incrementa la producción de la citoquina fibrogénica TGF-β, la cual a su vez incrementa la síntesis de la matriz extracelular y disminuye su degradación. Además, los cambios en las actividades individuales de CYP3A y la glicoproteína P (Pgp) pueden contribuir a la interacción entre Ciclosporina A y Sirolimus.

Debido a la percepción de la menor toxicidad del Tacrolimus y la combinación Tacrolimus con Sirolimus más esteroides tuvo teóricamente una aceptación mayor como régimen para evitar el rechazo agudo y mantener la función renal estable. Existen reportes que la asociación de Sirolimus y Tacrolimus es muy segura en términos de rechazo agudo, pero la función renal es peor cuando se compara con pacientes tratados con Tacrolimus y Micofenolato Mofetilo tanto en trasplante renal como en trasplante cardíaco.

Existen esquemas con dosis óptima de Sirolimus (0,5 mg *vs* 2 mg) en combinación con Tacrolimus que se llevó a cabo un estudio multicéntrico aleatorizado de fase III en el que el brazo control era Tac-MMF con un seguimiento de 6 meses. Los resultados mostraron que en el grupo de Tacrolimus – Sirolimus 2 mg, hubo significativamente menos rechazos agudos confirmados por biopsia que en el grupo Tacrolimus –Sirolimus 0,5 mg (p=0,003) y que en el grupo Tacrolimus –Micofenolato Mofetilo (p=0.036). La incidencia de rechazo agudo resistente a esteroides fue similar para todos los grupos de tratamiento: 8% (Tac-SRL 0,5 mg), 7,1% (Tac-SRL y 6.7% (Tac-MMF)

Un estudio fase III que comparó el efecto sobre la función renal de Tacrolimus y Micofenolato Mofetilo*vs* Tacrolimus y Sirolimus pudo comparar a los 6 meses postrasplante mostrándose una excelente función renal en ambos brazos (68,3 ml<7 min SRL, 64 ml/min MMF, p=ns), con tasas de rechazo agudo similares y excelente supervivencia del injerto y del paciente.

En un estudio a 3 años con Tacrolimus –Sirolimus , Tacrolimus -MMF y Ciclosporina A-Sirolimus se observó una una incidencia discretamente más alta y no significativa, de rechazo agudo en los dos grupos de SRL, con una tendencia a mejor función renal en los grupos de Tacrolimus -MMF y Tacrolimus -Sirolimus.

Un análisis observacional de 44.915 receptores de trasplante renal del *Scientific Renal Transplant Registry*, mostró que los pacientes que recibieron Tacrolimus con Sirolimus existió una supervivencia del injerto más baja que los pacientes tratados con Tacrolimus y MMF; pero las tasas de rechazo agudo fueron bajas y similares en ambos grupos, se observó que en este trabajo no se conocieron las dosis y niveles.

Experiencias con suspensión de ICN en pacientes tratados con m-TORi

En otro estudio fase II que comparaba la asociación de Sirolimus con dosis convencionales de Ciclosporina A (grupo A) o bajas dosis de Ciclosporina A, seguido por la suspensión temprana de Ciclosporina A en pacientes estables (grupo B) mostró que la suspensión de CsA resultó en una mejoría significativa de la función renal. En aquellos pacientes en tratamiento que no presentaron rechazo agudo después de 6 meses, el nivel de creatinina sérica fue significativamente más bajo (1,38 mg/dl *vs.* 1,82 mg/dl, p<0,001) y la tasa del filtrado glomerular (método Nankivell) fue significativamente más alto (73,5 ml/min *vs.* 57,1 ml/min, p<0,001) en el grupo B que en el grupo A. En conclusiones se establece que en la población en intención de tratar, el rechazo agudo comprobado por biopsia, la supervivencia del injerto y del paciente fue similar en ambos grupos.

El estudio Régimen de Mantenimiento de Rapamune (RMR) que consistía en la administración de Sirolimus: 2 mg, Ciclosporina A y esteroides después del trasplante, seguido por la aleatorización para retirar Ciclosporina A a los 3 meses con niveles en sangre de SRL de 20 a 30 ng/mlhasta el mes 12 y entre 15 a 25 ng/ml posteriormente. Este estudio abierto fue llevado a cabo en Europa, Australia y Canadán, después del reclutamiento empezaron el tratamiento 525 receptores de injertos renales (primario 90% y secundario 10%) de donantes cadáver (89%) o vivos (11%). A los 3 meses, fueron aleatorizados 1:1.430 pacientes elegibles, que fueron aquellos que no habían tenido rechazo agudo, no tuvieron retraso en la función del injerto o no fueron elegibles para la retirada de la Ciclosporina A debido a decisión clínica, para permanecer en el grupo SRL-CsA-esteroides o a retirar CsA y continuar con SRL. Como conclusión se obtuvo en este estudio la confirmación que la suspensión de CsA mejora la función renal y disminuye la presión arterial y a los 12 meses las tasas de supervivencia del injerto y del paciente en ambos grupos fueron similares. La tasa de rechazo agudo fue más alta en el brazo de Sirolimus-esteroides (4,2% y 9,8% para SRL-CsA-

esteroides y SRL-esteroides respectivamente, p=0,035). A los 4 años, los pacientes del brazo de SRL-esteroides tenía una supervivencia del injerto y del paciente significativamente mayor, es por esto que como resultado, la FDA aceptó la indicación de la suspensión de CsA de un régimen inmunosupresor de SRL-CsA-esteroides de 2 a 4 meses después del trasplante renal en pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado. El estudio RMR fue el primero de la nueva era inmunosupresora que demostró que un protocolo basado en Sirolimus con retirada de la Ciclosporina A a los 3 meses, mejoraba significativamente la supervivencia del injerto, la función renal y la histología renal (en biopsias de protocolo basales y a los tres años) al compararlo con la asociación mantenida de Ciclosporina A – Sirolimus.

Un metanálisis publicado por Kasiske mostró que los pacientes a los que se les retiraba la Ciclosporina A tenían hasta un 11% de incremento en las tasas de rechazo agudo, pero que esto no iba seguido por un incremento en la tasa de disfunción del injerto. Quizás los efectos deletéreos del rechazo agudo que ocurren al retirar la CsA estuviera equilibrado por los efectos benéficos de reducir la nefrotóxicidad. Mulay en una revisión realizada encontró un riesgo incrementado de rechazo agudo en la era m-TORi.

La conversión de inhibidores de calcineurina a Sirolimus en pacientes que recibían Ciclosporina A o Tacrolimus a largo plazo fue evaluada en un estudio que incluyó pacientes que presentaban TFG <60 ml/min pero >20 ml/min, se realizó el control a los 18 meses, los pacientes con TFG >40 ml/min y proteinuria baja al momento de la conversión mostraban una tendencia hacia una función renal significativamente mejor. Se encontró que la conversión a Sirolimus se asoció con un incremento en la proteinuria, es por eso que se sugiere que la conversión debe hacerse tempranamente, en pacientes seleccionados cuidadosamente sin proteinuria manifiesta.

En el mismo sentido, el ensayo *SpareTheNephron* (STH) ha mostrado que después de 12 meses, la terapia de mantenimiento de SRL-MMF después de retirar ICN entre los meses 1 y 6 después del trasplante renal se asoció con mejoría en la función renal comparada con un régimen que contiene ICN-MMF, sin incrementar el riesgo de rechazo agudo. Es más, este régimen fue bien tolerado por el 80% de los pacientes.

Otro ensayo multicéntrico francés (Estudio CONCEPT) evaluó la suspensión de CsA en receptores de trasplante renal estables. Los pacientes fueron aleatorizados a las 12 semanas postrasplante a retirar CsA e introducir SRL o a continuar CsA. El objetivo primario de eficacia fue la TFG a los 12 meses, y los objetivos secundarios de seguridad incluían la supervivencia del injerto y del paciente y la histología al año. Análisis parciales presentados mostraron que la retirada de ICN y la introducción de SRL resultó en una TFG significativamente más alta (67,6 ml/min en el grupo de SRL *vs* 62,9 ml/min en el brazo de CsA, p=0,02). Los ensayos STN y CONCEPT sugieren que si los ICN se retiran lo suficientemente pronto y se substituyen con SRL en enfermos seleccionados (entre el primer y el sexto mes postrasplante), la función renal se podría incrementar más del 10% a los pocos meses.

Uno de los problemas que se plantean al convertir de ICN a SRL es la proteinuria. Una posible explicación al incremento de la proteinuria sería el cambio hemodinámica intraglomerular después de la retirada de los ICN, los cuales tienen un efecto vasoconstrictor sobre la arteriola aferente y reducen la presión intraglomerular; la liberación del efecto vasoconstrictor tras la retirada del ICN podría aumentar la presión intraglomerular y facilitar el incremento de la proteinuria.

De hecho, se acepta que una proteinuria basal por encima de 800 mg por día así como un incremento de más de 500 mg/día después de la conversión, se asocia con deterioro de la función renal; en tanto que los pacientes que tienen valores de creatinina sérica pre-conversión bajos y sin proteinuria son aquellos que se benefician de la conversión en términos de mejoría de la creatinina a los 6 meses de la conversión.

Se determina que la eliminación temprana de ICN en pacientes con inhibidores de m-TOR podría ser útil en pacientes seleccionados con función renal estable y sin proteinuria, mejorando la función renal y los resultados a largo plazo. Así mismo, hay evidencias crecientes sobre las ventajas de retirar CsA para reducir el riesgo de cáncer en receptores adultos de trasplante renal.

Inmunosupresión basada en m-TOR evitando los ICN

Desde que se empezaron a utilizar los inhibidores de m-TOR se han hecho intentos por evitar los ICN. En dos ensayos multicéntricos europeos, abiertos, aleatorizados de fase II realizados entre 1996 y 1998, 161 pacientes que recibieron

un aloinjerto renal primario fueron aleatorizados a recibir SRL o CsA en combinación con azatioprina y esteroides o MMF y esteroides. Desde la semana 10 hasta los 2 años la TFG fue significativamente más alta en los pacientes tratados con SRL que en los tratados con CsA (69,3 *vs* 56,8 ml/min a los 2 años, p=0,004), con un perfil de seguridad favorable para SRL, aunque las tasas de rechazo agudo fueron más altas en el grupo de SRL (grupo SRL 27,5%*vs* 18,4 en el grupo CsA).

A principios del 2000 Flechner condujo un ensayo prospectivo aleatorizado con un protocolo muy similar a los ensayos europeos pero incluyendo basiliximab. Comparó 61 receptores de trasplante renal que recibieron o bien un régimen basado en CsA o bien un régimen basado en SRL sin CsA*denovo*. A los 2 años, los pacientes tratados con SRL tuvieron una mejor función renal y una disminución en la prevalencia de nefropatía crónica del trasplante (NCT). Flechner concluyó que la combinación de SRL-MMF-esteroides resultó en una mejor función renal e integridad histológica de los aloinjertos renales comparado con el uso continuado de CsA-MMF-esteroides y que SRL podría suponer una mejor inmunosupresión a largo plazo con menos nefrotoxicidad inducida por drogas. Desgraciadamente este hallazgo no se corroboró en un gran estudio multicéntrico, ya que la tasa de rechazo agudo fue muy elevada en el grupo de SRL con MMF.

Larson *et al* publicaron su experiencia de un ensayo prospectivo, aleatorizado en trasplante renal comparando SRL-MMF-prednisona *vs* Tac-MMF-prednisona, en ambos grupos se realizó inducción con timoglobulina. Se reclutaron 81 pacientes en el grupo de SRL y 84 en el de Tac. Más del 80% de pacientes recibieron un riñón de donante vivo y casi todos eran caucásicos. La supervivencia del injerto y del paciente al año fue similar en ambos grupos. La incidencia de rechazo agudo clínico fue del 10% en el grupo de Tac y del 13% en el de SRL. No hubo diferencias en el promedio de TFG medido por aclaramiento de iotalamato al año entre el grupo de Tac y SRL (61±19 ml/min *vs* 63±18 ml/min, p=0,57) ni a los 2 años (61±17 ml/min *vs* 61±19 ml/min, p=0,84). Utilizando el esquema de cronicidad de Banff, al año, no hubo diferencias en cuanto a cambios intersticiales, tubulares o glomerulares; pero hubo menos cambios vasculares crónicos en el grupo de SRL (43% en el grupo de Tac y 16% en el grupo de SRL. Respecto al perfil de seguridad, 38% de pacientes en el grupo de SRL

interrumpieron la medicación asignada en el estudio, la mayoría debido a complicaciones con la cicatrización de la herida, mientras que solamente el 16% de los pacientes del grupo de Tac descontinuaron.

Un gran estudio multicéntrico con 1.645 pacientes, comparó la inmunosupresión estándar *vs* 3 regímenes con bajas dosis de ICN o sin ICN en receptores de trasplante renal al año. Los brazos del estudio eran: CsA a dosis estándar (niveles en sangre entre 150-300 ng/ml los primeros 3 meses y de aquí en adelante 100-200 ng/ml) con MMF 2g/día y esteroides comparado con tres regímenes que incluían inducción con daclizumab y bajas dosis de CsA (50-100 ng/ml), Tac (3-7 ng/ml) o SRL (4-8 ng/ml). El objetivo de seguridad primario era la función renal a 12 meses. En este ensayo (SYMPHONY), el brazo más óptimo en cuanto al balance eficacia - toxicidad fue el de Tac a dosis bajas. Las tasas de rechazo agudo en el grupo libre de ICN fue del 35,3% a los 12 meses comparado con el 12,3% en el grupo de Tac y la supervivencia del injerto fue del 89,2% y 94,2% respectivamente. La función renal fue también significativamente mejor en el grupo de Tac. Por tanto, la combinación de SRL-MMF inicialmente no resultó buena en términos de supervivencia del injerto y del paciente, rechazo agudo y función renal.

EVEROLIMUS EN TRASPLANTE RENAL

El desarrollo clínico de EVE fue diferente al de SIR se han realizado estudios en Fase II y III, casi siempre con la combinación EVE y CsA (sólo un estudio publicado con tacrolimus). Hasta el momento no hay ensayos publicados probando la eliminación de CsA o Tacrolimus en regímenes basados en everolimus.

Everolimus con exposición completa o reducida ICN

El ensayo B156 era un estudio de fase II, a 3 años, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, para establecer la dosis de CsA con EVE en receptores de trasplante renal *de Novo*. Después del trasplante, los pacientes fueron aleatorizados a dosis completa (concentración sanguínea mínima de 125-250 ng/ml de 3 a 36 meses) o reducida (50-100 ng/mL de 3 a 36 meses) de CsA, asociado a unos regímenes de dosis idénticas de EVE (3 mg/día), basiliximab (20 mg antes del trasplante y el día 4) y esteroides. Después de una enmienda al protocolo, la CsA se ajustó para lograr concentraciones sanguíneas mínimas de 50-75 ng/mL y la de EVE fue ajustada para garantizar los niveles en la sangre

mínimos de 3 ng/mL en todos los pacientes que continuaran el tratamiento de 12 meses en adelante. La incidencia de fallo de eficacia (rechazo agudo confirmado por biopsia –RACB-, pérdida del injerto, muerte o pérdida de seguimiento) fue significativamente menor el grupo en la que hubo reducción de la dosis de CsA comparado con los de dosis completa de CsA. En consecuencia, el estudio B156 demostró que usar everolimus con CsA en dosis reducidas preservaba la función renal sin pérdida de la eficacia cuando se comparó con la dosis estándar de CsA.

Everolimus frente a MMF con ICN en dosis plena

En dos estudios en fase III de diseño similar (B201) (B251) se comparó la eficacia de Everolimus frente a MMF en receptores de trasplante renal *de Novo*. Se tratan de dos estudios de 36 meses, multicéntricos, aleatorios, con grupos paralelos donde los pacientes recibieron dosis fijas de EVE (1,5 o 3 mg/día) o MMF (2 g/día) dentro de un régimen triple inmunosupresor con CsA a dosis plena más corticoesteroides. Dicho tratamiento se mantuvo enmascarado por un año, para pasar en el segundo a tratamiento abierto. El criterio valorado fue el fallo de eficacia definido como RACB, pérdida del injerto, muerte o pérdida para el seguimiento. En ambos estudios, la incidencia de fallo de eficacia fueron similares entre MMF y EVE en dosis de 1,5 o 3 mg/día, manteniéndose dicha equivalencia por 36 meses. En el grupo B201 la incidencia de pérdida del injerto a los 36 meses fue mayor en el grupo de EVE 3 mgr/dia frente al grupo de everolimus 1,5 mg/día. En el estudio B251, el índice de rechazo agudo tratado con anticuerpos fue significativamente menor en el grupo con EVE en dosis de 1,5 mg/día que con MMF a los 12 y a los 36 meses. Este estudio sirvió así mismo para establecer que los pacientes con niveles sanguíneos de EVE mayores de 3 ng/ml tuvieron una incidencia significativamente menor de RACB, en comparación con los de niveles menores de 3 ng/mL. De otro lado, los pacientes que recibieron EVE tenían concentraciones séricas de creatinina más elevadas que los que recibieron MMF. Por este motivo, después de 12 meses, se introdujeron enmiendas al protocolo, lo que permitía reducir las concentraciones sanguíneas mínimas de CsA (50 a 75 ng/mL) en los grupos de EVE, siempre que las concentraciones de EVE fueran mayores de 3 ng/ml. Tras esta enmienda, los niveles de creatinina se redujeron ligeramente o se mantuvieron estables, sin aumento de RACB. Similares resultados se obtuvieron con dosis bajas de Tacrolimus y EVE en el

Estudio US09: prospectivo, 6 meses, multicéntrico, abierto y exploratorio. Los receptores de trasplante renal *de novo* (N= 92) fueron asignados aleatoriamente a EVE, esteroides y basiliximab con baja o estándar de tacrolimus. La menor exposición a tacrolimus no se asoció a mayor pérdida de la eficacia en comparación con un régimen estándar de tacrolimus. La incidencia de RACB fue del 14% de los pacientes en ambos grupos de exposición. No existiendo diferencias a los 6 meses de Tratamiento.

Regímenes de conversión a un m-TORi

Existen determinadas indicaciones en cuanto la conversión de un m-Tor debería realizarse:

La conversión precoz (< 6 meses pos-trasplante):

Se establece que la falta de eficacia inmunosupresora, la intolerancia a otros fármacos o la prevención de la nefrotoxicidad por Inhibidores de la calcineurina son algunos motivos habituales por los que se introduce everolimus durante los primeros meses de evolución del trasplante cardiaco.

Pacientes en mantenimiento (> 6 meses pos-trasplante)

a. Por insuficiencia renal

Dentro las enfermedades que se establece como una complicación frecuentes de los pacientes con Trasplante es la insuficiencia renal que se asocia con peores resultados, la nefrotoxicidad por Inhibidores de la calcineurina representa la principal causa, por lo que dicha complicación es potencialmente evitable mediante la implementación de regímenes con dosis reducidas o libres de anticalcineurínicos. Por lo que los inhibidores de la señak de proliferación no son nefrotóxicos*per se*, pero en combinación y con dosis plenas de Ciclosporina A puede potenciar el efecto negativo.

La introducción del Everolimus y el ajuste de dosis/retirada del Inhibidores de la calcineurina para la preservación de la función renal deber valorarse individualmente en los pacientes en mantenimiento, según evolución del trasplante. Esta estrategia se establece que debería realizarse precozmente, por lo que la experiencia en la conversión de pacientes con daño renal avanzado indica que las probabilidades de mejoría se reducen.

b. Por enfermedad vascular del injerto

c. Por neoplasias

MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES DE EVEROLIMUS

En el advenimiento del everolimus los niveles plasmáticos del fármaco deben ser monitorizados, para detectar niveles infraterapéuticos o superiores a los recomendados que llevan a la aparición de efectos adversos. Es por esto que el objetivo es alcanzar el rango terapéutico establecido de 3-8 ng/mL mediante los necesarios ajustes en la dosis por lo que cualquier ajuste debería basarse siempre en determinaciones de niveles. Realizadas> 4-5 días después del último cambio de dosis.

En Estados Unidos y Europa el desarrollo de un kit de inmunoensayo para la determinación de los niveles plasmáticos de Everolimus ha permitido la posibilidad obtener en menos de 2 horas, resultados fiables con una precisión del 6 y 11% para unos niveles plasmáticos de Everolimus de 2,5 y 25 ng/mL respectivamente. Los niveles se pueden medir también mediante cromatografía líquida con espectrometría de masas (límite de cuantificación: 0,3 ng/mL).

MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS M-TORI

La frecuente aparición de efectos adversos que a menudo requieren tratamiento específico y/o la reducción/retirada del fármaco es el principal inconveniente de los ISP. En el estudio original del Everolimus en un 30-40% de los pacientes tuvo que interrumpir el tratamiento por intolerancia, aunque posteriormente se observó que mantener los niveles plasmáticos entre 3-8 ng/mL reduce considerablemente el riesgo.

Dentro de los efectos adverso que se pueden observar con el uso de mTORi un aumento significativo de los niveles de colesterol y triglicéridos, pero la hipercolesterolemia es generalmente controlable con el uso de estatinas, y especial cuidado la combinación de Everolimus y fluvastatina que aumentad actividad antiproliferativa del ISP en dos trabajos experimentales, sugiriendo la existencia de una posible sinergia entre ambos. El uso de fibratos son útiles para el tratamiento de la hipertrigliceridemia pero con monitoreo continuo por su asociación del riesgo de rabdomiolisis por su uso concomitante con estatinas; la pravastatina en menor incidencia con miopatía.

En relación a las complicaciones de la herida quirúrgica tras el trasplante, varios estudios han asociado consistentemente al SIR con un mayor riesgo en comparación con AZA y MMF, sugiriendo un efecto de clase de los ISP. A pesar de ello, en el estudio original del EVE sólo se evidenció un mayor riesgo de

linfoceles y de derrames pericárdicos severos *vs.* AZA (5 y 10 % *vs* 1 y 3% respectivamente; p < 0,05). Frente a MMF, el tratamiento *de novo* con EVL presentó una incidencia similar de efectos adversos en el lugar de la incisión (dehiscencias, secreción, linfocele e infecciones: 8% *vs* 7%), derrames pleurales (25% *vs* 22%) y taponamiento cardiaco (~5% con ambos), aunque la tasa de derrame pericárdico fue mayor con el ISP (25% *vs.* 35%). Probablemente, la introducción retardada de EVE en los protocolos *de novo* (72 horas pos-trasplante) facilite en mayor medida una adecuada curación de la herida que la introducción inmediata del SRL. En general, dicho retraso, junto con una adecuada técnica quirúrgica, constituye una estrategia útil para la prevención de complicaciones post-operatorias.

Un problema infrecuente, aunque potencialmente grave con el EVE, es el angioedema. En una serie de 114 trasplantados cardiacos la conversión a EVE fue seguida a las pocas semanas de la aparición de un angioedema lingual en 6 pacientes. En 5 casos el tratamiento intravenoso con prednisolona y clemastina remitió completamente los síntomas, mientras que en un paciente con episodios recurrentes se tuvo que discontinuar EVE. Otras reacciones alérgicas relacionadas con el uso de los ISP son la aparición de alteraciones cutáneas como el acné o el *rash*. Además, a medida que la experiencia con los ISP en el trasplante cardiaco aumenta, se han ido reportando también algunos casos de neumonitis intersticial, sin evidencia de infección, asociada a la introducción de SRL o EVE. En general, se trata de una neumonitis de origen alérgico (aunque se deben descartar siempre otras posibles causas) en la que administración de corticoides y/o la retirada del ISP se asocia con la resolución de los síntomas clínicos y radiológicos.

Finalmente, es destacable que en el trasplante renal se ha descrito la aparición/empeoramiento de proteinuria en pacientes convertidos a ISP, especialmente en aquellos con niveles altos pre-conversión, por lo que se ha establecido que estos fármacos no deberían ser introducidos en pacientes con proteinuria > 800 mg/día. El mecanismo por el cual los ISP inducen proteinuria no está claro, aunque podría relacionarse con una menor reabsorción tubular de proteínas por la disminución de la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular. En el trasplante cardiaco los datos son escasos, ya que la proteinuria no se determina habitualmente en la práctica clínica. En 49 pacientes en mantenimiento la conversión a SRL aumentó el número de pacientes con

proteinuria severa (> 1 gr/día) del 11 al 22%, mientras que aún se desconocen los efectos del EVL en este apartado. En general, se recomienda realizar los controles necesarios para el seguimiento de los niveles de proteinuria tras la introducción del EVL.

INHIBIDORES DE M-TOR EN PACIENTES CON RECHAZO RESISTENTE A CORTICOIDES

En la mayoría de episodios de rechazo celular agudo depende de la severidad del mismo que se logran controlar con el simple incremento de dosis y niveles de los agentes inmunosupresores de mantenimiento o con la administración adicional de otros productos inmunosupresores: micofenolato mofetilo o pulsos de esteroides. Pero a pesar de estas medidas terapéuticas existe un pequeño porcentaje de episodios de rechazo celular agudo que son resistentes a este tratamiento. Es por esto que en aquellos casos en los que la inmunosupresión adicional mencionada no se pueda administrar, la alternativa consiste en la adición de m-TORi. En un estudio en los que la tasa de respuesta: de resolución o mejoría muy importante del rechazo, fue elevada, oscilando entre el 50% y el 75%. En estos se presentaron efectos adversosmuy notable, consistiendo: en infecciones, toxicidad hematológica (anemia y leucopenia) y dislipemia, siendo motivo de discontinuación del tratamiento en el 43-77% de casos. Otros problemas encontrados con los mTori son el retardo en la cicatrización de la herida quirúrgica, edemas, dislipemia, angiodema, neumonitis y proteinuria.

PREVENCIÓN DE LA RECIDIVA TUMORAL POSTRASPLANTE

Existe muy poca literatura publicada con los m-TORi con objeto de prevenir la recidiva tumoral postrasplante. En un estudio que se usó SIROLIMUS *de novo*, se encontró una supervivencia libre de tumor a los 4 años postrasplante del 75% ya que la supervivencia media posterior a la recurrencia tumoral, en tratamiento con SIR, fue de 23 meses, cifra superior a la habitualmente observada en pacientes con recidiva tumoral y que siguen tratamiento inmunosupresor basado en ICN, que suele ser de alrededor de 6-12 meses.

INHIBICION DE LA PRESENTACION Y EL RECONOCIEMITNO ANTIGENICOS

Existen estrategias en el tratamiento inmunosupresor con péptidos sintético y anticuerpos dirigidos frente célula presentadora de antígenos (APC) . La mayoría de las estrategias se dirigen a impedir el reconocimiento antigénico. El receptor de

linfocitos T (TCR-CD3) es un complejo formado por cadenas peptídicas, 5 constituyen el CD#, el cual se halla unido de forma no covalente a las cadenas alfa y beta.

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI CD3

El OKT3 es considerado un anticuerpo monoclonal murino anti-CD3 que actúa bloqueando el reconocimiento antigénico e inhibiendo la función de los linfocitos T circulantes e induce modulación antigénica CD3 en los linfocitos T periféricos y del injerto renal[4]

SUEROS POLICLONALES ANTILINFOCITARIOS

Los tratamientos inmunosupresores se obtienen a partir de animales previamente inmunizados con células linfoides humanas. Se conocen dos tipos de sueros policlonales: ALG: (que se obtiene inmunizando caballos con linfoblastos humanos) y ATG: que se obtiene a partir de conejos inmunizados con timocitos. Una vez purificados estos sueros poseen anticuerpos frente a múltiples moléculas antigénicas de la superficie del linfocito. La potencia inmunosupresora de la ATG es superior a la de la ALG. El motivo es que los linfoblastos humanos son mayoritariamente linfocitos B, por lo que la cantidad de anticuerpos antilinfocitos T es inferior en los preparados de ALG. La administración de suero policlonal produce un acusado descenso en el número de linfocitos circulantes, fundamentalmente por cito lisis mediada por complemento, pudiendo inducir incluso modulación de los antígenos de la superficie celular del linfocito cuyo efecto perdura unos días después de haber finalizado su administración.

Se establece un mecanismo multifactorial: reducen en número y en capacidad de respuesta las células inmunocompetentes, impiden el reconocimiento antigénico y activación del linfocito T, a la vez que pueden bloquear también la acción de las moléculas de adhesión.

ALEMTUZUMAB

El CD 52 es el antígeno de superficie más prevalente en linfocitos aunque también se ha encontrado presente en monocitos y células NK. El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado; su uso en seres humanos produce una profunda y mantenida depleción linfocitaria, monocitaria y de NK en sangre periférica[4].

CAPITULO III

MATERIALES Y METODOS

El Hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de Guayaquil fue el lugar de la investigación, en un periodo comprendido de 1 año de seguimiento del paciente hasta octubre del 2015. El tratamiento inmunosupresor con Esteroides, Micofenolato-Mofetilo y Tacrolimus genera mejor sobrevida del injerto renal que el uso de otros esquemas inmunosupresores en sujetos trasplantados en este hospital. Se observo en los controles periódicos a los pacientes trasplantado renal en un periodo de 1 año.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Tipo de Estudio: Comparativo, Observacional, Retro-prospectivo

Diseño del Estudio: No experimental

Población y Muestra: El presente estudio se realizó en el Hospital Luis Vernaza. El universo lo constituyo todos los pacientes (86) que mantenemos en su evaluación pos trasplante mediante el análisis de las historias clínicas.

Selección de Datos: se realizó mediante la atención de los pacientes a su cita asignada con los siguientes criterios.

Criterios de Inclusión:

- Trasplante Renal bajo tratamiento Inmunosupresor
- Mantener un año de controles en nuestra unidad de Trasplante
- Administración esquema inmunosupresor: esteroides, Inhibidor de calcineurina, Inhibidor mTOR.

Criterios de Exclusión:

- Abandono de tratamiento más de 3 meses.
- Tratamiento inmunosupresor irregular diariamente.
- Rechazo hiperagudo

Técnicas de Análisis Estadísticos: Se tabularán los datos realizados en formato Excel. Los tipos de variables serán cualitativas: Nominales, Ordinales y Cuantitativas.

Los datos estadísticos se tabularán en el programa estadístico SPSS, usando estadística descriptiva e inferencial.

CAPITULO IV

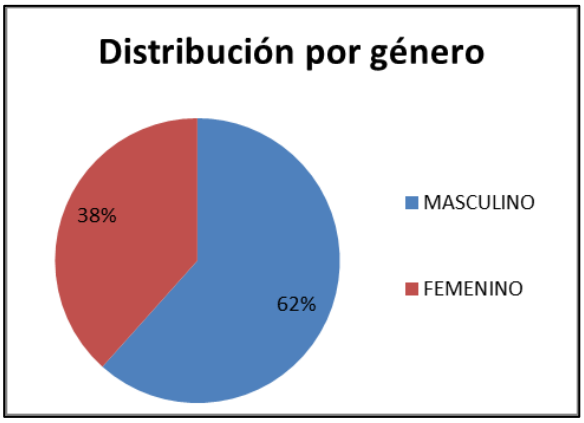
RESULTADOS Y DISCUSION

Se incluyeron 86 pacientes que son Trasplantados renales en el Hospital Luis Vernaza o fuera del mismo pero que se encuentra en controles en nuestra Unidad de Trasplante por 1 año de seguimiento, encontrándose que el promedio de edad fue de 37 años, el sexo masculino correspondió a un 62% y el grupo etario comprendido entre 16-30 años corresponde a 37%, Tipo de donante cadavérico fue de 77%, la entidad que más contribuye para los trasplante corresponde al IESS en un 51%.

Tabla 1: Distribución por género.

GENERO	PORCENTAJE	FRECUENCIA
MASCULINO	62%	53
FEMENINO	38%	33
TOTAL	100%	86

Gráfico 1: Distribución por género.



Elaborado por el autor.

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución por género de la población en estudio.

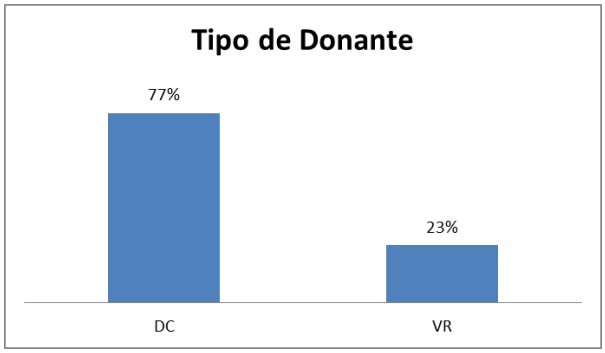
Resultados: Se observó que de los 86 pacientes del estudio 53 (62%) pertenecían al género masculino y 33 (38%) al femenino.

Conclusiones: En nuestro estudio hubo un predominio del género masculino en la asignación de pacientes para Trasplante Renal

Tabla 2: Distribución por Tipo de Donante

TIPO DONANTE	PORCENTAJE	FRECUENCIA
DC	77%	66
VR	23%	20

Gráfico 2: Distribución por Tipo de Donante.



Elaborado por el autor.

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución del tipo de donante de la población en estudio.

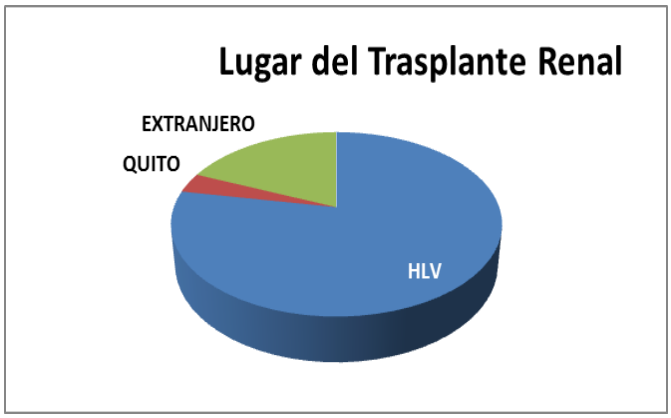
Resultados: En este grafico se observa que existe una mayor frecuencia de Trasplante Renal proveniente de donante cadavérico (DC) en 66 (77%) y donante vivo relacionado (VR) en 20 (23%).

Conclusión: Actualmente la casuística de nuestro Centro determina que el tipo de donante más frecuente es el cadavérico proveniente de accidente tránsito, accidente cerebrovascular, etc., y un incremento en la donación proveniente de donante vivo debido a la información proporcionadas por los centros o unidades externas de diálisis, Ministerio de salud pública e Instituto de seguridad social.

Tabla 3: Distribución del Lugar del Trasplante Renal

LUGAR DE TRASPLANTE	FRECUENCIA	%
HLV	67	78%
QUITO	3	3%
EXTRANJERO	16	19%
TOTAL	86	100%

Gráfico 3: Distribución del Lugar del Trasplante Renal



Elaborado por el autor.

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución por sitio del Trasplante Renal de la población en estudio.

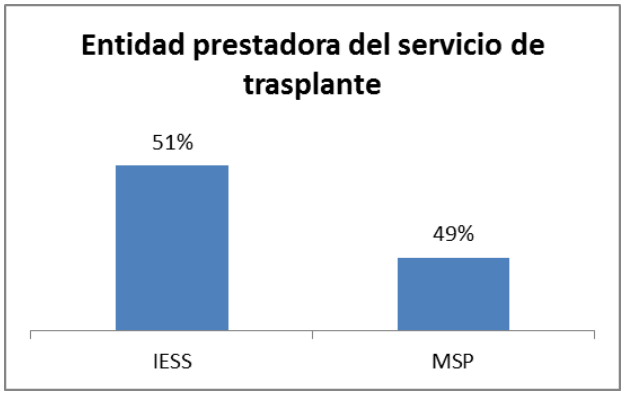
Resultados: La unidad de Trasplante Renal en donde se realizó este estudio es de pocos años de creación, de los cuales el Hospital Luis Vernaza contribuye en un 78% (67) de los Trasplante realizados, en Quito existe un (3)3% y los realizados en el extranjero un (16) que corresponde el 19%.

Conclusión: El Hospital Luis Vernaza es un centro Trasplantológico autorizado por el INDOT, que año a año se incrementa el número de pacientes para trasplante, el 19% de los trasplantes realizados en el extranjero fueron realizado en España, Italia, EEUU, Irán, etc; y que se mantiene en nuestra unidad en controles paulatinos.

Tabla 4: Entidad Prestadora del Servicio de Trasplante

PRESTADOR	FRECUENCIA	%
IESS	44	51%
MSP	42	49%

Gráfico 4: Entidad Prestadora del Servicio de Trasplante



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución por entidad prestadora del trasplante renal de la población en estudio.

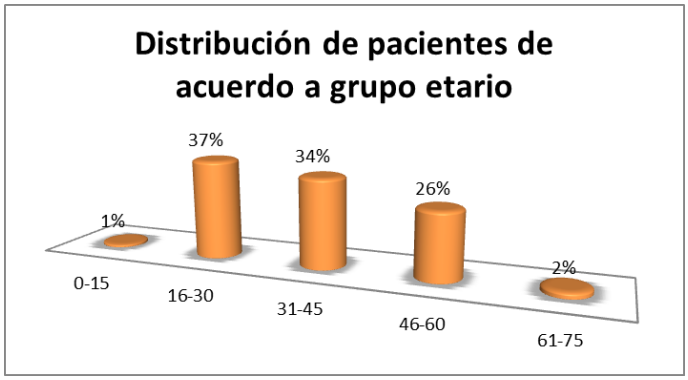
Resultados: En siguiente grafico se observa que la mayor entidad prestadora de los servicios de trasplante correspondió al IESS en un (44)51% y el MSP en un (42)49%.

Conclusiones: En los últimos años debido a las nuevas políticas de salud en el País se ha observa que este tipo de tratamiento que son costoso sean cubierto en su totalidad por prestadores sean por el Estado a través del MSP o el IESS para los afiliados activos, jubilados, etc.

Tabla 5: Distribución de pacientes de acuerdo a grupo etario

EDAD	FRECUENCIA	%
0-15	1	1%
16-30	32	37%
31-45	29	34%
46-60	22	26%
61-75	2	2%
>75	0	0%
total	86	100%

Gráfico 5: Distribución de pacientes de acuerdo a grupo etario



Elaborado por el autor.

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución por grupo etario de la población en estudio.

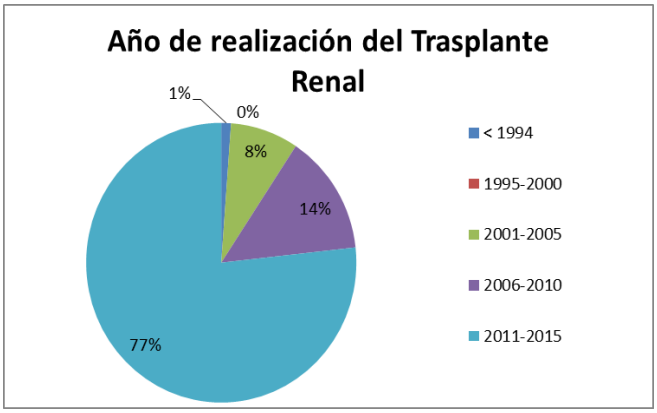
Resultados: Dentro de la distribución por grupo etario de los pacientes trasplantados contamos que existe 32 pacientes que constituyen el 37% que se encuentran entre 16-30 años, entre 31-45 años correspondió a 29 pacientes que constituye el 34%, los de edad comprendida entre 46-60 años fueron 22 pacientes con un 26%; los menores de 15 años (1)1% y los de 61-75 años correspondió a 2 pacientes (2%)

Conclusiones: Existe una mayor frecuencia de trasplante en personas de mediana edad que se encuentra en condiciones clínicas estables, ya que se observó que la población mayor de 61-75 años constituyó un 2%.

Tabla 6: Año de Realización del Trasplante Renal

AÑO DEL TRASPLANTE RENAL	FRECUENCIA	%
< 1994	1	1%
1995-2000	0	0%
2001-2005	7	8%
2006-2010	12	14%
2011-2015	66	77%
TOTAL	**86**	**100%**

Gráfico 6: Año de Realización del Trasplante Renal



Elaborado por el autor.

Descripción: en este gráfico se expresa la distribución por años de los trasplantes realizados y se encuentran en controles en la Unidad en este Hospital Luis Vernaza.

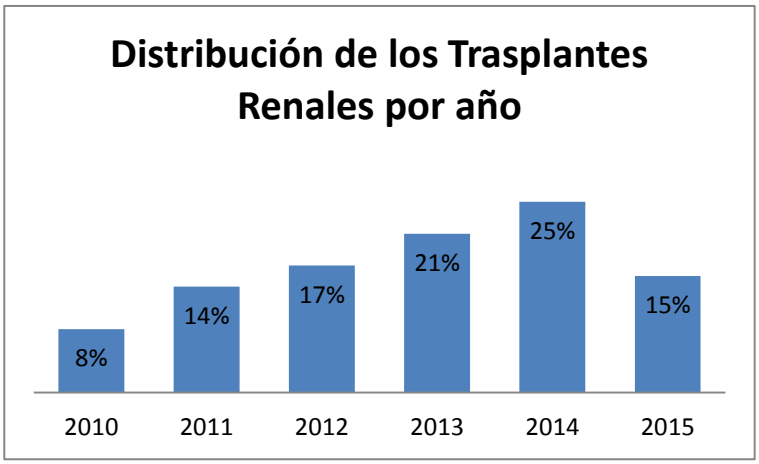
Resultados: Se observa una distribución en ascenso de los trasplantes renales desde 1994 que correspondió a 1 paciente con 1%, entre 2001-2005 encontramos que existían 7 pacientes trasplantados con un 8% que correspondía y hasta el 2011-2015 que correspondió a 66 pacientes con un porcentaje del 77%.

Conclusiones: Durante la creación de la unidad de trasplante hemos observado un incremento considerable en el número de trasplantes renales cada vez mayor y debido sobre todo a la información proporcionada para ser donadores y salvar vidas.

Tabla 7: Distribución de los Trasplantes Renales por Año

TX RENAL POR AÑOS	FRECUENCIA	%
2010	6	8%
2011	10	14%
2012	12	17%
2013	15	21%
2014	18	25%
2015	11	15%
	72	100%

Gráfico 7: Distribución de los Trasplantes Renales por Año



Elaborado por el autor.

Descripción: en este gráfico se expresa la distribución en porcentaje de los trasplantes realizados año a año desde la creación de la Unidad en HLV.

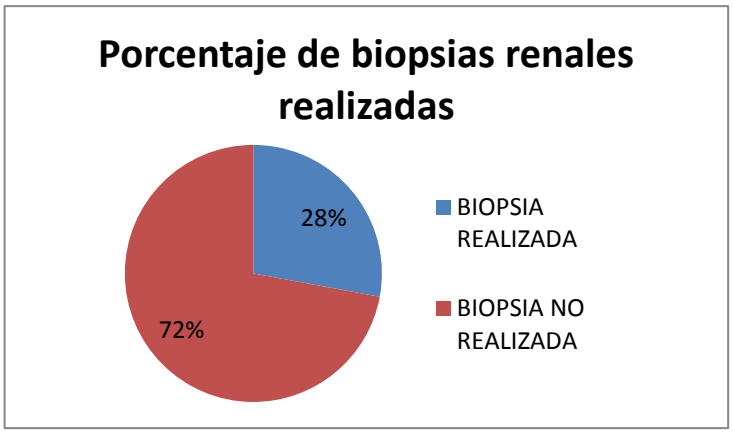
Resultados: Se observa una distribución en ascenso de los trasplantes renales siendo desde el 2010 una frecuencia de 6 pacientes que corresponde a un 8%, en 2011 fueron 11 pacientes que corresponde a 14%, en 2012 corresponde a 12 pacientes que corresponde al 17% y en 2013 en un (15)21%, 2014 en un (18)25% y en el 2015 en un (11)15%.

Conclusiones: Al transcurrir los años se observa un incremento del número de trasplante en cierta forma por información más oportuna de los médicos hacia los familiares del donante sea de procedencia vivo o cadavérico.

Tabla 8: Porcentajes de Biopsias Renales Realizadas

	FRECUENCIA	%
BIOPSIA REALIZADA	24	28%
BIOPSIA NO REALIZADA	62	72%

Gráfico 8: Porcentajes de Biopsias Renales Realizadas



Elaborado por el autor.

Descripción: En este gráfico se expresa el porcentaje de pacientes a los que se realizó biopsia renal de la población en estudio.

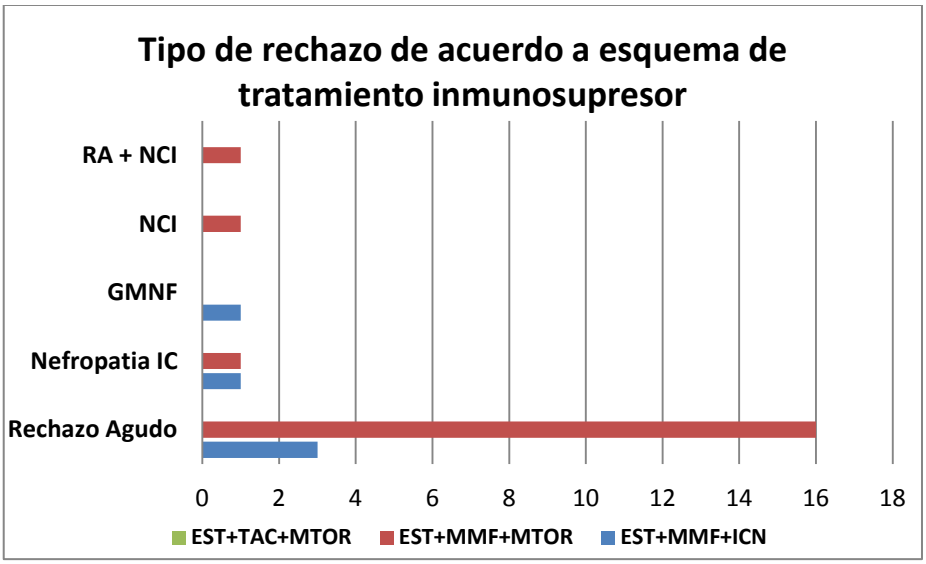
Resultados: De los 86 pacientes se observó que a 24 pacientes correspondientes al 28% se realizó Biopsia Renal por observar signos clínicos o bioquímicos de Rechazo del Injerto y los 62 pacientes que corresponde al 72% no se realizaron.

Conclusiones: El tiempo de decisión para la realización de Biopsia renal depende de la clínica y marcadores bioquímicos para diagnosticar precozmente algún signo de Rechazo y realizar la biopsia para confirmación mediante estudio anatomo-patológico.

Tabla 9: Tipo de Rechazo de Acuerdo a Esquema de Tratamiento Inmunosupresor

Tipo de Rechazo a los 12 meses	EST+MMF+ICN	%	EST+MMF+MTOR	%	EST+TAC+MTOR	%
Rechazo Agudo	3	13%	16	67%		
Nefropatía IC	1	4%	1	4%		
GMNF	1	4%				
NCI			1	4%		
RA + NCI			1	4%		
TOTAL	**5**	**21%**	**19**	**79%**	**0**	

Gráfico 9: Tipo de Rechazo de Acuerdo a Esquema de Tratamiento Inmunosupresor



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución por tipo de Rechazo encontrado en la población en estudio.

Resultados: Dentro de la distribución por Tipo de rechazo de los pacientes trasplantados contamos que existe 24 pacientes fueron sometidos a biopsia renal por signos de rechazo. De los cuales con esquema de tratamiento con EST+MMF+ICN se presentó 3 pacientes (13%) y con EST+MMF+MTOR en 16

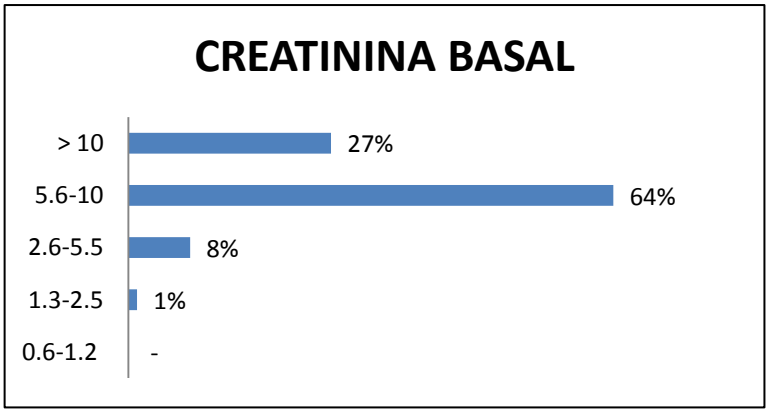
pacientes (67%). Nefropatía Intersticial Crónica con EST+MMF+ICN se presentó en 1 pacientes (4%) y con EST+MMF+MTOR en 1 paciente (4%). En 1 paciente con esquema EST+MMF+ICN que corresponde al 4% se presentó rechazo por recidiva de glomerulonefritis endocapilar difusa global crónica (nefritis lupica difusa clase IV). Se presentó en Nefropatía Crónica del Injerto y Rechazo agudo + NCI en 1 paciente (4%) con esquema EST+MMF+MTOR.

Conclusiones: Es importante tomar la decisión de realizar biopsia a un paciente trasplantado por la presencia de instauración de Rechazo Agudo, Nefropatía crónica del Injerto o Recidiva de patologías primarias o no filiadas en el injerto renal que comprometa su viabilidad.

Tabla 10: Creatinina Basal

RANGO DE CREATININA	**BASAL**	
	FRECUENCIA	**%**
0.6-1.2	0	0
1.3-2.5	1	1%
2.6-5.5	7	8%
5.6-10	55	64%
> 10	23	27%
Total	**86,00**	**100%**

Gráfico 10: Creatinina Basal



Elaborado por el autor.

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de niveles de creatinina sérica basales de los pacientes sometidos al trasplante de la población en estudio.

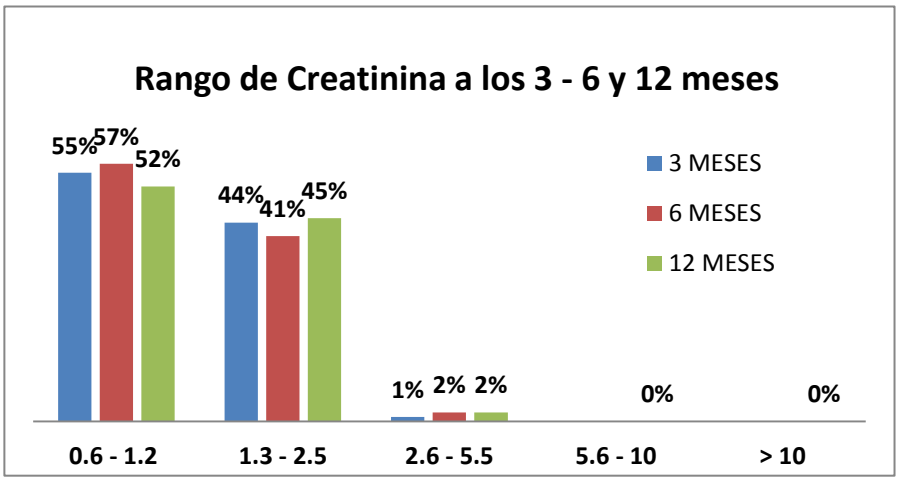
Resultados: de los 86 pacientes objeto de nuestro trabajo se observa que el día 0 que corresponde al ingreso del operativo de Trasplante renal la creatininemia basal entre 5.6-10mg/dl correspondió al 64% que fueron los 55 pacientes, y por encima de 10 mg/dl en 23 pacientes que corresponde al 27%.

Conclusión: los valores altos de azoados corresponde por tratarse de una Enfermedad renal crónica terminal en tratamiento de sustitución renal Tipo Hemodiálisis o Diálisis peritoneal, en algunos casos que fueron previamente dializados y otros que llevaban 24 horas sin realizar su tratamiento de sustitución.

Tabla 11: Rango Creatinina a los 3 – 5 y 12 meses

RANGO CREATININA	3 MESES		6 MESES		12 MESES	
0.6-1.2	47	55%	49	57%	45	52%
1.3-2.5	38	44%	35	41%	39	45%
2.6-5.5	1	1%	2	2%	2	2%
5.6-10	0	0	0	0	0	0%
> 10	0	0	0	0	0	0%
TOTAL	**86**	**100%**	**86**	**100%**	**86**	**100%**

Gráfico 11: Rango Creatinina a los 3 – 5 y 12 meses



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de niveles de creatinina sérica que se determinó a los 3,6 y 12 meses de seguimiento de la población en estudio.

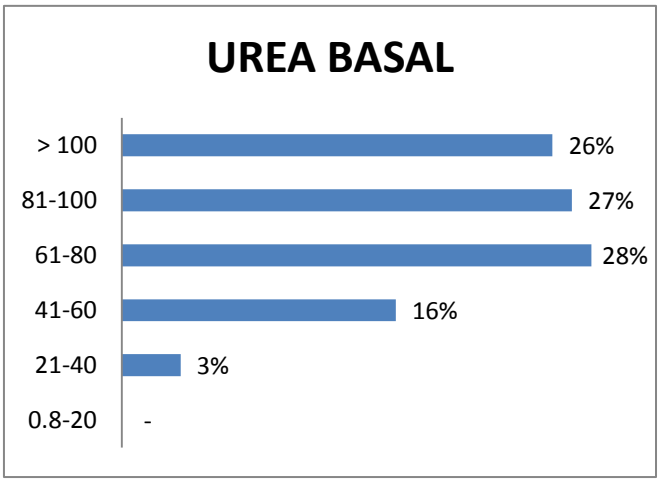
Resultados: Se determinó mediante control bioquímico de creatinina sérica a los 3,6 y 12 meses de seguimiento del trasplante renal observándose creatininemia al tercer mes entre 0.6-1.2 mg en un (47) 55%,a los 6 mes: entre 0.6-1.2 mg/dl en un (49) 57% y a los 12 meses entre 0.6-1.2 mg/dl en un (45)52%; pero se observó que en 1 paciente que correspondió al 1% creatininemia entre 2.6-5.5 mg/dl a los 3 meses , en 2 pacientes que corresponde al 2% a los 6 y 12 meses pos trasplante renal.

Conclusiones: la determinación de un marcador bioquímico muy sensible en el seguimiento del paciente trasplantado constituye una herramienta útil y necesaria para valora variaciones aunque mínima que nos permitan determinar con precocidad si estamos frente a un rechazo del injerto renal

Tabla 12: Urea Basal

RANGO	**UREA BASAL**	
	FRECUENCIA	%
0.8-20	0	0%
21-40	3	3%
41-60	14	16%
61-80	24	28%
81-100	23	27%
> 100	22	26%
	86	100%

Gráfico 12: Urea Basal



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de niveles de urea basal de los pacientes sometidos al trasplante de la población en estudio.

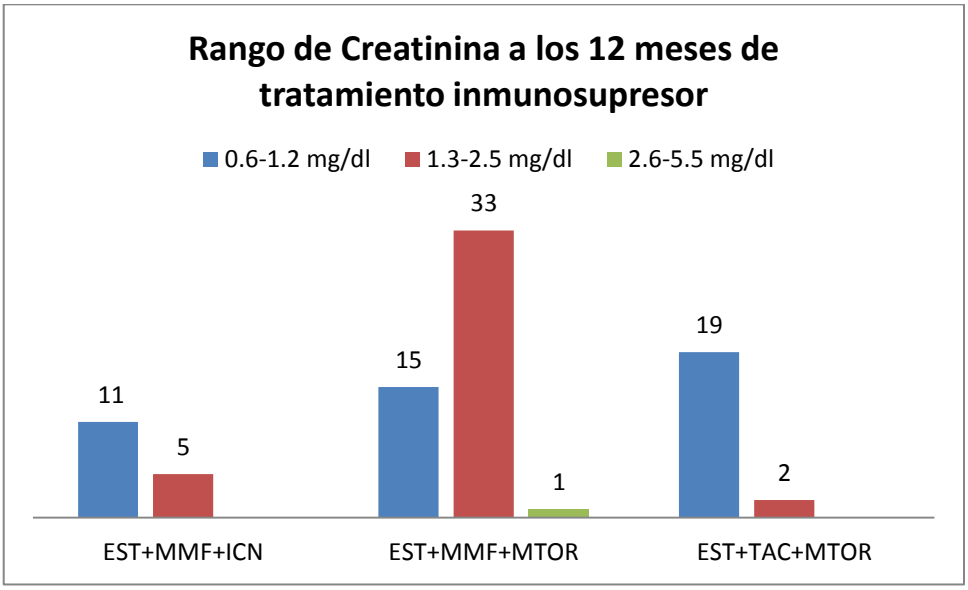
Resultados: De los 86 pacientes objeto de nuestro trabajo se observa que el dia 0 que corresponde al ingreso del operativo de Trasplante renal los valores de urea entre 61-80 mg/dl que corresponde a 24 pacientes con un 28%, entre 81-100 mg/dl en una frecuencia de 23 pacientes con un 27% y más de 100 mg/dl en 22 pacientes que corresponde a un 26%.

Conclusión: los valores altos de azoados corresponde por tratarse de una Enfermedad renal crónica terminal en tratamiento de sustitución renal Tipo Hemodiálisis o Diálisis peritoneal, en algunos casos que fueron previamente dializados y otros que llevaban 24 horas sin realizar su tratamiento de sustitución.

Tabla 13: Rango de Creatinina a los 12 meses de Tratamiento Inmunosupresor

Creatinina a los 12 meses	**EST+MMF+ICN**		**EST+MMF+MTOR**	**%**	**EST+TAC+MTOR**	**%**
0.6-1.2 mg/dl	11	13%	15	17%	19	22%
1.3-2.5 mg/dl	5	6%	33	38%	2	2%
2.6-5.5 mg/dl			1	1%		
TOTAL	**16**	**19%**	**49**	**57%**	**21**	**24%**

Gráfico 13: Rango de Creatinina a los 12 meses de Tratamiento Inmunosupresor



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de niveles de creatinina sérica que se determinó a los 12 meses de seguimiento de la población en estudio.

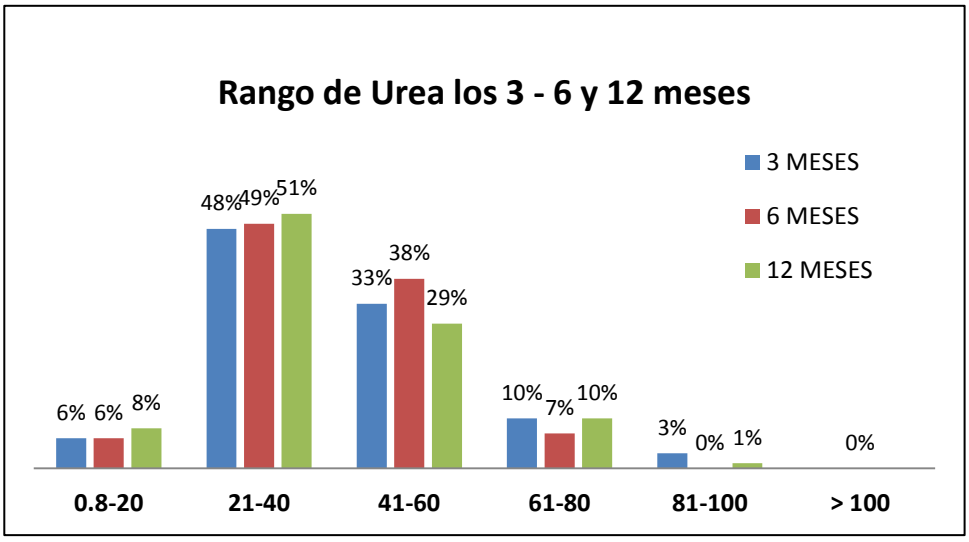
Resultados: Se determinó mediante control bioquímico de creatinina sérica a los 12 meses de seguimiento del trasplante renal a base de tratamiento inmunosupresor observándose con esquema EST+MMF+ICN los niveles de creatininemia entre 0.6-1.2 mg en un (11) 13%, con EST+MMF+MTOR en 15 pacientes (17%) y con EST+TAC+MTOR se presentó 19 pacientes (22%).

Conclusiones: la determinación de un marcador bioquímico muy sensible en el seguimiento del paciente trasplantado constituye una herramienta útil y necesaria para valora variaciones aunque mínima que nos permitan determinar con precocidad si estamos frente a un rechazo del injerto renal

Tabla 14: Rango de Urea los 3 – 6 y 12 meses

RANGO UREA	3 MESES		6 MESES		12 MESES	
0.8-20	5	6%	5	6%	7	8%
21-40	41	48%	42	49%	44	51%
41-60	28	33%	33	38%	25	29%
61-80	9	10%	6	7%	9	10%
81-100	3	3%	0	0%	1	1%
> 100	0	0%	0	0%	0	0%
TOTAL	**86**	**100%**	**86**	**100%**	**86**	**100%**

Gráfico 14: Rango de Urea los 3 – 6 y 12 meses



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de niveles de urea sérica que se determinó a los 3,6 y 12 meses de seguimiento de la población en estudio.

Resultados: Se determinó mediante control bioquímico de urea sérica a los 3,6 y 12 meses de seguimiento del trasplante renal observándose niveles de uremia entre 21-40 mg/dl al tercer mes en 41 pacientes con un 48%, a los 6 mes entre 21-40 mg/dl un (42)49% y a los 12 meses entre 21-40 mg/dl en un (44)51% , pero se observó una frecuencia de 3 pacientes que corresponde al 3% entre 81-100mg-dl a los 3 meses, en un (6)7% en el rango de 61-80 mg-dl y un (1) 1% del rango de 81-100 mg/dl a los 12 meses postrasplante renal.

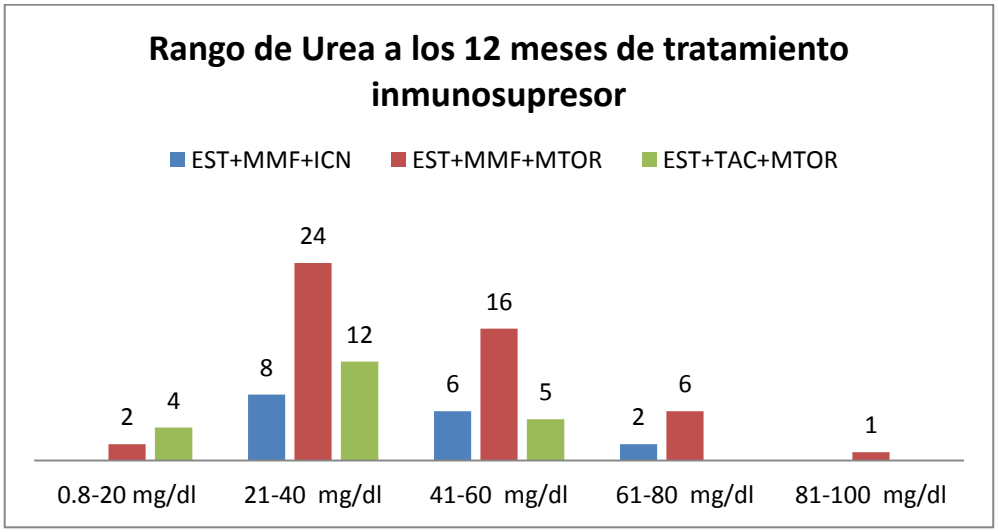
Conclusiones: La determinación de un marcador bioquímico muy sensible en el seguimiento del paciente trasplantado constituye una herramienta útil y necesaria

para valorar variaciones aunque mínima que nos permitan determinar con precocidad si estamos frente a un rechazo del injerto renal.

Tabla 15: Rango de Urea a los 12 meses de Tratamiento Inmunosupresor

Urea a los 12 meses	**EST+MMF+ICN**	**%**	**EST+MMF+MTOR**	**%**	**EST+TAC+MTOR**	**%**
0.8-20 mg/dl			2	2%	4	5%
21-40 mg/dl	**8**	**9%**	**24**	**28 %**	**12**	**14 %**
41-60 mg/dl	**6**	**7%**	**16**	**19 %**	**5**	**6%**
61-80 mg/dl	**2**	**2%**	**6**	**7%**		
81-100 mg/dl			**1**	**1%**		
TOTAL	**16**	**19 %**	**49**	**57 %**	**21**	**24 %**

Gráfico 15: Rango de Urea a los 12 meses de Tratamiento Inmunosupresor



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de niveles de urea sérica que se determinó a los 12 meses de seguimiento con diferentes esquemas de tratamiento inmunosupresor en la población en estudio.

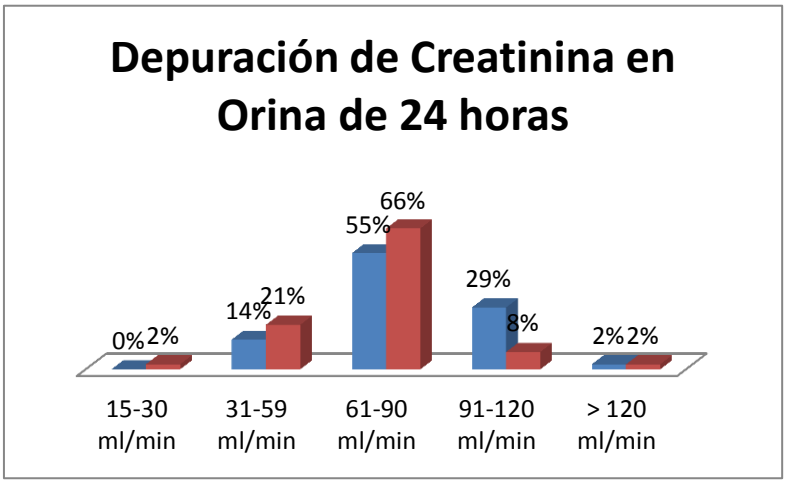
Resultados: Se determinó mediante control bioquímico de urea sérica a los 12 meses de seguimiento del trasplante renal observándose de acuerdo a los diferentes esquemas de tratamiento inmunosupresor los niveles de urea entre 21-40 mg/dl con el esquema EST+MMF+ICN en 8 pacientes (9%), entre 41-60 mg/dl en 6 pacientes (7%), entre 61-80 mg/dl en 2 pacientes (2%); se observó que con el esquema EST+MMF+MTOR niveles de urea de 0.8-20 mg/dl em 2 pacientes (2%), entre 21-40 mg/dl en 24 pacientes (28%), entre 41-60 mg/dl en 16 pacientes (19%), entre 61-80 mg/dl en 6 pacientes(7%) y entre 81-100 mg/dl se observó 1 pacientes (1%). Y con el esquema EST+MMF+MTOR los niveles de uremia entre 0.8-20 mg/dl se presentó 4 pacientes (5%), entre 21-40 mg/dl en 12 pacientes (14%) y entre 41-60 mg/dl se observó en 5 pacientes (6%) a los 12 meses postrasplante renal.

Conclusiones: La determinación de un marcador bioquímico muy sensible en el seguimiento del paciente trasplantado constituye una herramienta útil y necesaria para valorar variaciones aunque mínima que nos permitan determinar con precocidad si estamos frente a un rechazo del injerto renal

Tabla 16: Depuración de Creatinina en orina de 24 horas

DEPURACION CREATININA ORINA 24 HRS	**3 MESES**	**12 MESES**
15-30 ml/min	0%	2%
31-59 ml/min	14%	21%
61-90 ml/min	55%	66%
91-120 ml/min	29%	8%
> 120 ml/min	2%	2%
	100%	100%

Gráfico 16: Depuración de Creatinina en orina de 24 horas



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de acuerdo a la depuración de creatinina que se determinó a los 3 y 12 meses de seguimiento de la población en estudio.

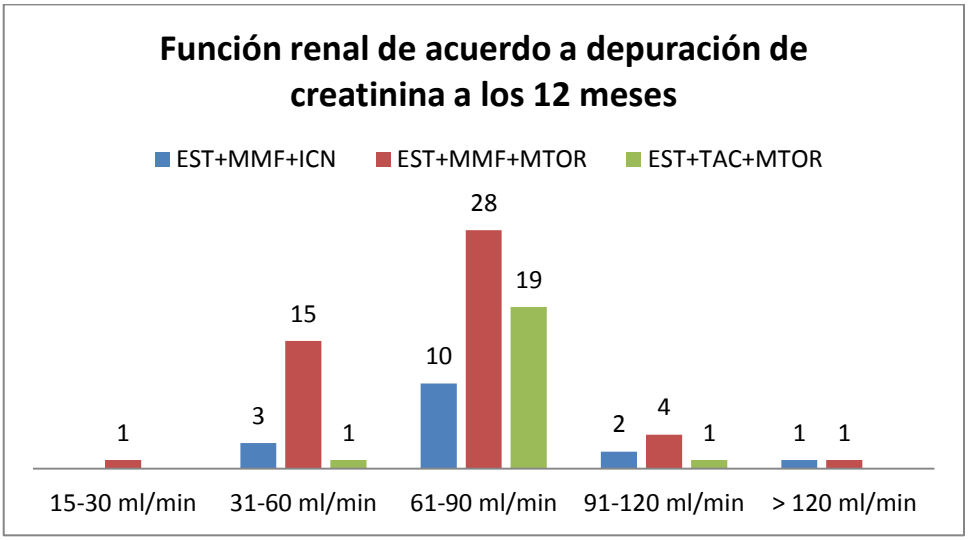
Resultados: En el seguimiento de los pacientes trasplantado renal se realizó determinación de depuración de creatinina en orina de 24 horas observándose que el Cr/Cl entre 61-90 mil/min/1.73 correspondió en un 55% a los tres meses y un 66% a los 12 meses se seguimiento postrasplante renal pero se observó un número pequeño de seguimiento disminución de la tasa de filtrado de creatinina al termino de los 12 meses de seguimiento en un 2% de la población de estudio.

Conclusiones: este examen de recolección de orina constituye un marcador sensible para controlar el seguimiento del filtrado glomerular en el riñón trasplantado en función del tiempo ya que el inicio de la terapia inmunosupresora constituye un riesgo de rechazo asociado a fármacos, infecciones, etc.

Tabla 17: Función Renal de Acuerdo a Depuración de Creatinina a los 12 meses

Depuración de Creatinina a los 12 meses	EST+MMF+ICN	%	EST+MMF+MTOR	%	EST+TAC+MTOR	%
15-30 ml/min			1	1%		
31-60 ml/min	3	3%	15	17%	1	1%
61-90 ml/min	10	12%	28	33%	19	22%
91-120 ml/min	2	2%	4	5%	1	1%
> 120 ml/min	1	1%	1	1%		
TOTAL	**16**	**19 %**	**49**	**57%**	**21**	**24 %**

Gráfico 17: Función Renal de Acuerdo a Depuración de Creatinina a los 12 meses



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de acuerdo a la depuración de creatinina que se determinó a los 12 meses de seguimiento con determinado esquema inmunosupresor en la población en estudio.

Resultados: En el seguimiento de los pacientes trasplantado renal se realizó determinación de depuración de creatinina en orina de 24 horas a los 3 meses y a los 12 meses. Observándose que con el esquema inmunosupresor con EST+MMF+ICN el Cr/Cl entre 31-60 mil/min/1.73 se presentó en 3 pacientes (3%), entre 61-90 mil/min/1.73 en 10 pacientes (12%), entre 91-120 mil/min/1.73

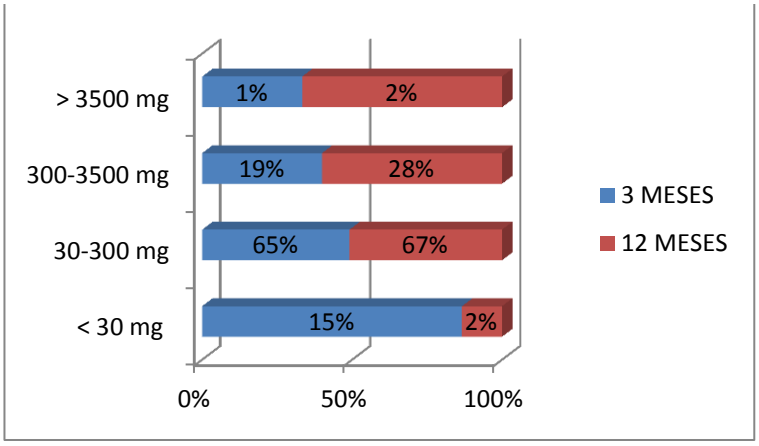
en 2 pacientes (2%) y >120 ml/min/1.73 en 1paciente (1%). Se observó con el esquema EST+MMF+MTOR entre 15-30mil/min/1.73 se observó 1 paciente(1%), entre 31-60 mil/min/1.73 en 15 pacientes (17%), entre 61-90 mil/min/1.73 en 28 pacientes(33%), entre 91-120 mil/min/1.73 en 4 pacientes (5%) y >120 ml/min/1.73 en 1 paciente (1%). Pero con el esquema EST+TAC+MTOR se presentó entre 31-60 mil/min/1.73 en 1 paciente (1%), entre 61-90 mil/min/1.73 en 19 pacientes (22%), entre 91-120 mil/min/1.73 en 1 paciente (1%) a los 12 meses de seguimiento

Conclusiones: Este examen de recolección de orina constituye un marcador sensible para controlar el seguimiento del filtrado glomerular en el riñón trasplantado en función del tiempo ya que el inicio de la terapia inmunosupresora constituye un riesgo de rechazo debido a situaciones de inmunosupresión asociado a los fármacos, infecciones, etc.

Tabla 18: Distribución por determinación de Proteinuria en orina de 24 horas a los 3 meses y 12 meses pos trasplante renal.

PROTEINURIA DE 24 HORAS	**3 MESES**	**12 MESES**
< 30 mg	15%	2%
30-300 mg	65%	67%
300-3500 mg	19%	28%
> 3500 mg	1%	2%
	100%	100%

Gráfico 18: Distribución por determinación de Proteinuria en orina de 24 horas a los 3 meses y 12 meses pos trasplante renal.



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de acuerdo a la proteinuria realizada a los 3 y 12 meses de seguimiento de la población en estudio.

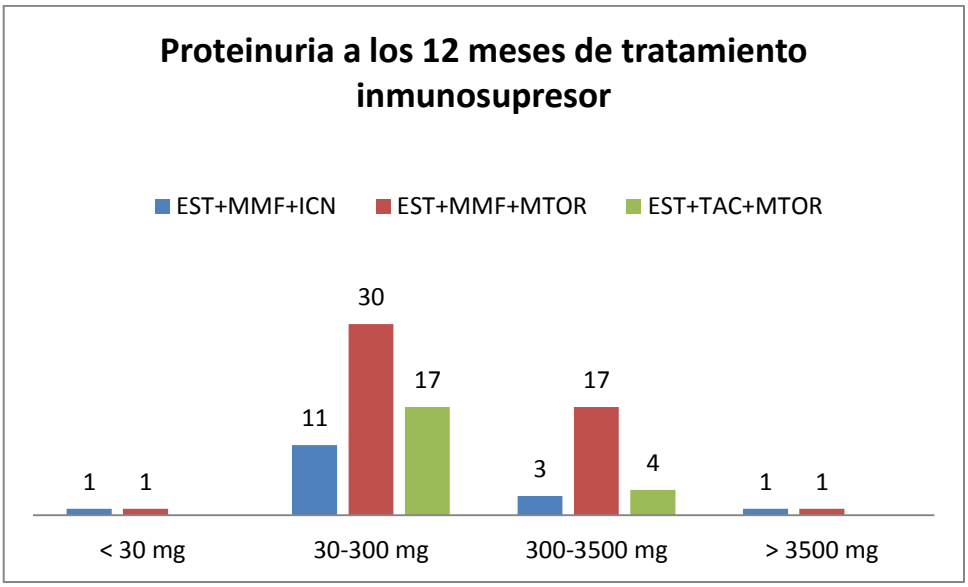
Resultados: En el seguimiento de los pacientes trasplantado renal se realizó determinación de proteinuria de 24 horas que correspondió entre 30-300 mg/24 horas en un 65% a los tres meses de seguimiento y en un 67 % a los 12 meses postrasplante, se encontró proteinuria en rango nefrótico en el 1% a los 3 meses y en un 2% a los 12 meses de seguimiento.

Conclusiones: este examen de recolección de orina para determinar la proteínas que constituyen un marcador de daño de barrera glomerular nos permite determinar desde estadios iniciales de micro albuminuria en el riñón trasplantado para tomar el mejor tratamiento inmunosupresor y revertirla, pero no olvidando el papel de algunos inmunosupresores que son favorecedores de provocar proteinuria.

Tabla 19: Proteinuria a los 12 meses de Tratamiento Inmunosupresor

Proteinuria a los 12 meses	EST+MMF+ICN	%	EST+MMF+MTOR	%	EST+TAC+MTOR	%
< 30 mg	1	1%	1	1%		
30-300 mg	11	13%	30	35%	17	20%
300-3500 mg	3	3%	17	20%	4	5%
> 3500 mg	1	1%	1	1%		
TOTAL	**16**	**19%**	**49**	**57%**	**21**	**24%**

Gráfico 19: Proteinuria a los 12 meses de Tratamiento Inmunosupresor



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de acuerdo a la proteinuria realizada a los 12 meses de seguimiento con los diferentes esquemas de tratamiento inmunosupresor en la población en estudio.

Resultados: En el seguimiento de los pacientes trasplantado renal se realizó determinación de proteinuria de 24 horas a los 3 y 12 meses de seguimiento. Se observó que con el esquema inmunosupresor estándar EST+MMF+ICN se encontró <30 mg en 1 paciente(1%), entre 30-300 mg/dl en 11 pacientes (13%), entre 300-3500 mg/dl en 3 pacientes (3%), y > 3.5 gr/dl en 1 paciente (1%); Con el esquema EST+MMF+MTOR se encontró <30 mg en 1 paciente(1%), entre 30-300 mg/dl en 30 pacientes (35%), entre 300-3500 mg/dl en 17 pacientes (20%), y > 3.5 gr/dl en 1 paciente (1%) y con el esquema EST+TAC+MTOR entre 30-300

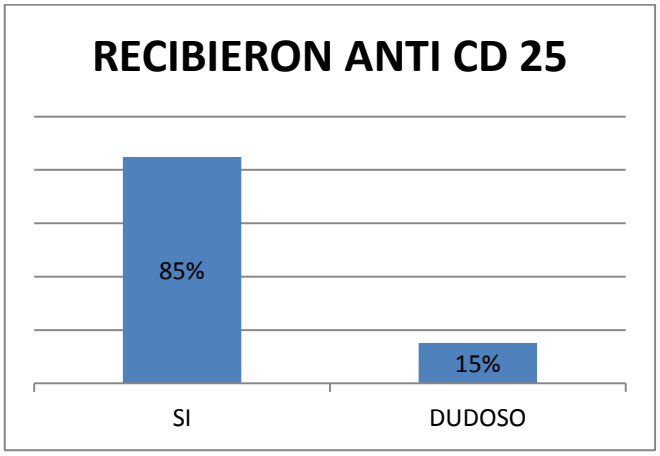
mg/dl en 17 pacientes (20%), entre 300-3500 mg/dl en 4 pacientes (5%) a los 12 meses postrasplante.

Conclusiones: este examen de recolección de orina para determinar la proteínas que constituyen un marcador de daño de barrera glomerular nos permite determinar desde estadios iníciales de micro albuminuria en el riñón trasplantado para tomar el mejor tratamiento inmunosupresor y revertirla, pero no olvidando el papel de algunos inmunosupresores que son favorecedores de provocar proteinuria.

Tabla 20: Recibieron ANTI CD25

RECIBIERON ANTI CD 25		
SI	73	85%
DUDOSO	13	15%
TOTAL	86	100%

Gráfico 20: Recibieron ANTI CD25



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de Inducción de Tratamiento inmunosupresor en el operativo de trasplante renal de la población en estudio.

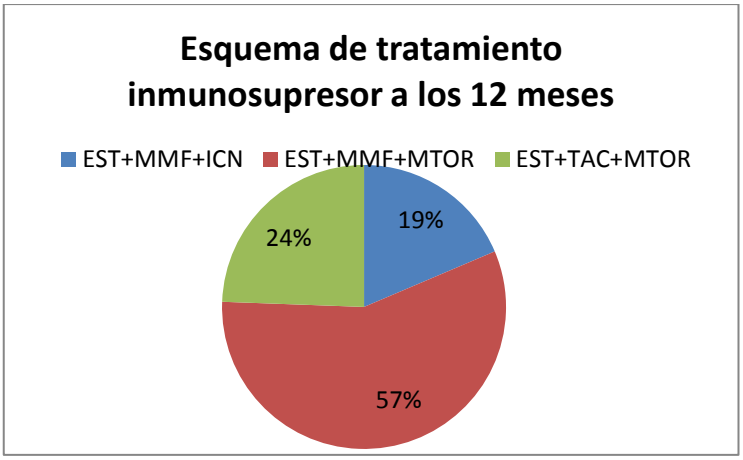
Resultados: Se observó que la administración de fármacos inmusupresores como anti CD 25 como tratamiento de Inducción en el operativo de trasplante recibieron 73 pacientes que correspondió en un 85% que recibieron las 2 dosis de basiliximab al día 0 y el 5todía

Conclusiones: El uso de fármacos inmunosupresores que actúan provocando una depleción de los antígenos que son los responsable en la instauración del rechazo constituyen un esquema a cumplirse ya que son los que favorecen sobrevida del injerto renal en el tiempo y un 15% no se pudo determinar con precisión la administración de tratamiento de inducción porque constituyo el grupo que se realizó fuera del país el trasplante.

Tabla 21: Esquema de Tratamiento Inmunosupresor a los 12 meses

Tratamiento inmunosupresor	12 MESES	%
EST+MMF+ICN	16	19%
EST+MMF+MTOR	49	57%
EST+TAC+MTOR	21	24%
TOTAL	**86**	**100%**

Gráfico 21: Esquema de Tratamiento Inmunosupresor a los 12 meses



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la distribución de los diferentes esquemas de tratamientos inmunosupresores que recibieron la población en estudio a los 12 meses.

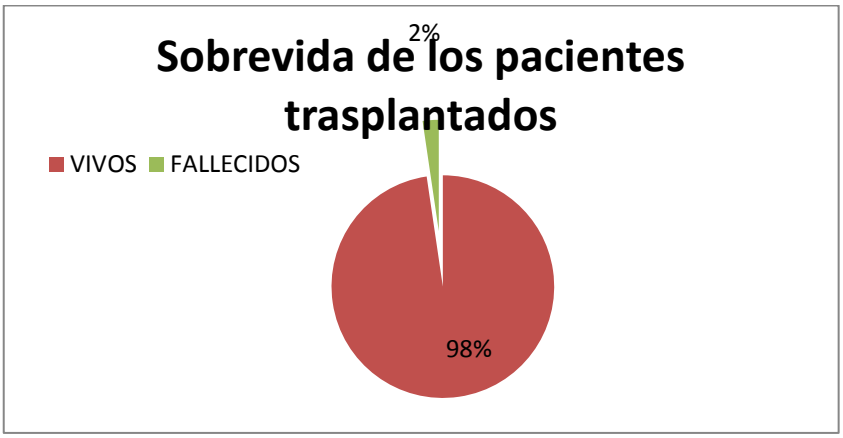
Resultados: Se observó que los pacientes que cumplieron con el esquema inmunosupresor inicial standard con EST+MMF+ICN a los 12 meses fueron 16 pacientes que corresponde al 19%, con EST+MMF+MTOR se cumplieron en 49 pacientes que corresponde 57% y con EST+TAC+MTOR fueron 21 pacientes que correspondió al 24%.

Conclusiones: Con el advenimiento de nuevos fármacos que mantienen mejor sobrevida del injerto renal se observa en el tiempo de seguimiento determinados pacientes que han experimentado la rotación del inmunosupresor de tacrolimus a usar inhibidor MTor con mejoría en la función renal y en la sobrevida del injerto.

Tabla 22:

MORTALIDAD	FRECUENCIA	%
VIVOS	84	98%
FALLECIDOS	2	2%
	86	100%

Gráfico 22: Sobrevida de los Pacientes Trasplantados



Elaborado por el autor

Descripción: En este gráfico se expresa la sobrevida de los pacientes dentro de la población en estudio.

Resultados: Se observa que dentro de la evolución del injerto renal, la sobrevida de los pacientes trasplantado correspondió a 84 pacientes con un 98% se mantienen Vivos y en 2 pacientes que corresponde al 2% son fallecidos

Conclusiones: el trasplante renal constituye uno de los tratamientos de la enfermedad renal crónica terminal que asume un reto el paciente con inicio y mantenimiento del tratamiento inmunosupresor durante el tiempo que dure la sobrevida del injerto renal, tiempo en el cual se pueden presentar enfermedades virales, bacterianas, parasitarias, mi coticas y neoplasias que pueden ocasionar de acuerdo a la gravedad la muerte del paciente.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- En la práctica clínica el rechazo es la complicación más frecuente de nuestros pacientes, por lo que el objetivo es usar todos los procedimientos clínicos-bioquímicos y técnicos para reconocer precozmente el inicio del rechazo y tomar las pautas de tratamiento oportuno.
- Con el advenimiento de nuevos tratamientos se observa que el mejor esquema de inmunosupresor por décadas no siempre es el mejor ya que en nuestro estudio se observó la conversión del esquema tradicional a un esquema que contenga un mTor con mejoría en su función renal al tercer o sexto mes de postrasplante.
- El uso de esteroides, micofenolatomofetilo y un mTOR (Everolimus o Sirolimus) constituye un esquema con mejor supervivencia del injerto al año de seguimiento.
- La elevación de los niveles de creatinina y micro albuminuria fueron los parámetros para realizar biopsia renal y en el grupo que utilizó el esquema que mantiene un mTOR se observó mayor proteinuria.
- Se documentó la presencia de microalbuminuria como un efecto del uso de los mTor en el esquema de tratamiento inmusupresor en un porcentaje considerable al tercer y décimo segundo mes de seguimiento postrasplante renal.
- De acuerdo a los hallazgos encontrados en este trabajo, se recomienda usar la combinación de esteroides con un inhibidor calcineurínico y un mTor como protocolo postrasplante renal.
- Realizar conversión precoz del tratamiento inmunosupresor al tercer o sexto mes postraplante para mejor la sobrevida del injerto renal y evitar la presencia de rechazo agudo o nefropatía crónica del injerto.

CAPITULO V

ANEXOS

COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN SUJETOS TRASPLANTADOS EN HOSPITAL LUIS VERNAZA

HC: _____ _____ EDAD: _____años. GENERO: M ( ) F( )

FECHA TX: _____ PRESTADOR: IESS ( ) MSP( )

TIPO TX: DONANTE VIVO ( ) DONANTE CADAVERICO ( )

ESQUEMA TTO: DOSIS

A. EST-ICN-MMF:

B. EST-MTOR-MMF:

C. EST-TAC-MTOR:

BIOPSIA RENAL: _____

	BASAL	3 MESES	6 MESES	12 MESES
UREA				
CREAT				
TACRO				
EVER				
SIROLIMUS				
CSA				
TIEM. ESQUEMA: EST-TAC-MMF				
EST-EVE-MMF				
EST-TAC-EVE				

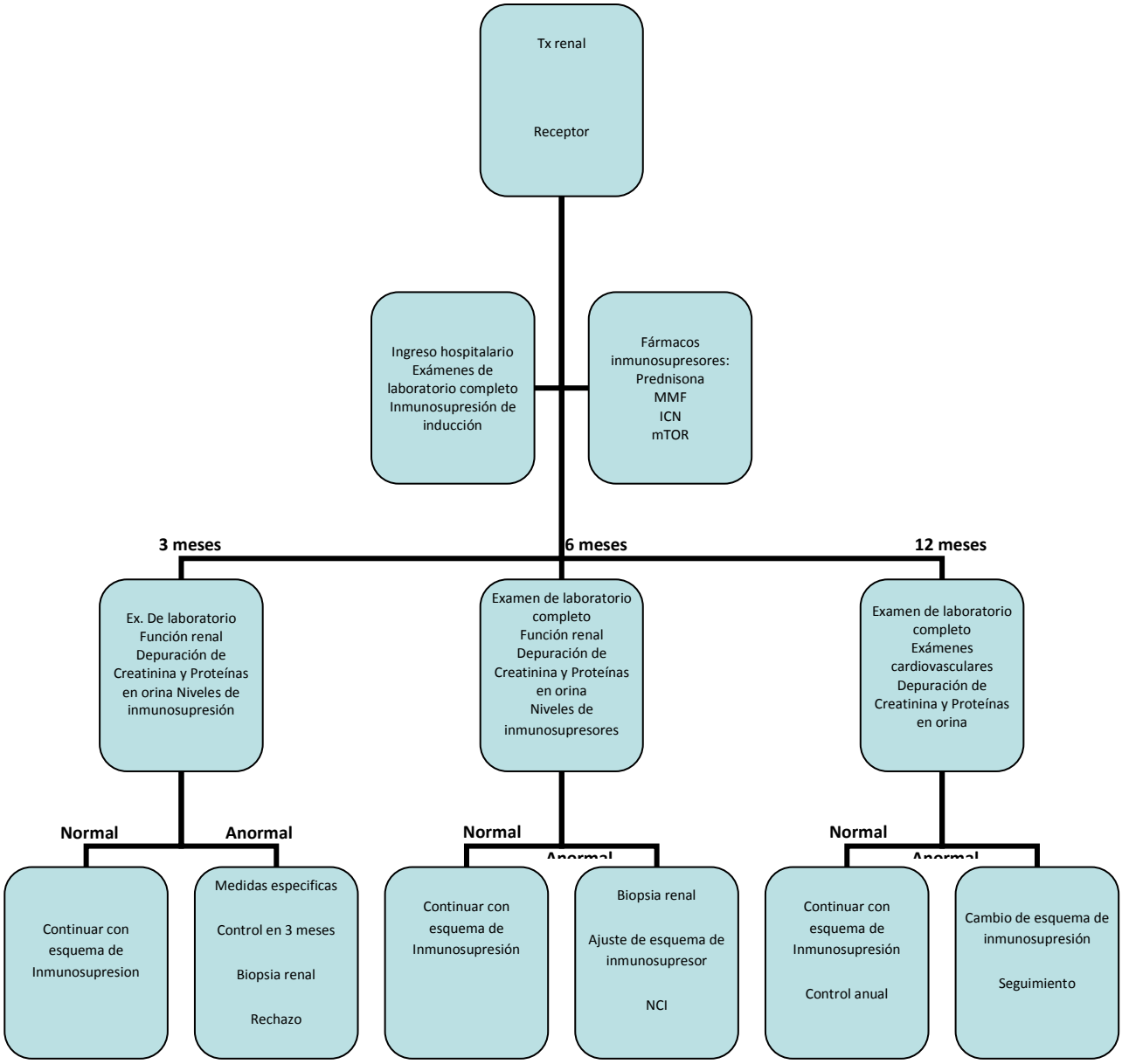
ORINA: H/L/C				
DEP. 24H				
PROT. 24 H				
BX RENAL				

NÚMERO DE HISTORIAS CLINICAS

DEPARTAMENTO DE ESTADISTICA DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA

11184150	203111	10804587	156071
1202451	10825697	1259811	934701
30287518	1575481	129581	1085081
858961	780681	1143181	11275259
889691	1162241	2263871	1165321
11251841	11188980	1917841	764741
1659281	1490951	1858111	126401
11256954	241391	1195671	1410061
239723	30201834	90921	1145411
1141771	11176977	10412803	728581
917791	1148901	11133297	996441
1043621	232801	1820461	1371251
1096221	1075021	11250893	11093853
202451	462541	11161123	1202441
11073422	10814369	1121721	1912341
1442181	1100541	934921	202271
240861	20537272	1336471	11250887
11304124	1117621	1665591	996221
1173461	1049621	10949702	1618921
1173721	11242250	20297537	509501
30399031	121661	1837031	1976611
	2517461		1501591

GUIAS PARA MANTENIMIENO DE LA INMUNOSUPRESION EN LOS PACIENTES TRASPLATADOS RENALES



BIBLIOGRAFIA

1. Santacruz C. Santacruz J. Santacruz G. Jarrín M. Hemodiálisis crónica una experiencia de 5 años. Revista científica de la Sociedad Ecuatoriana de Nefrología. Octubre 2013. Vol. 1. No 1. P 34-43.

2. Ticona-Garron AB, Álvarez-Rangel LE, Jimenez-Dominguez A, Cruz-Santiago J, Medina-Uicab C. Supervivencia del paciente e Injerto renal al año de Trasplante de donante fallecido; comparación con resultados de donante vivo. Revista Mexicana urología. 2010;70(6): 347-353.

3. D. Daga Ruiz, C. Fernández Aguirre, F. Segura Gonzalez y M. Carballo Ruiz. Indicaciones y resultados a largo plazo de los trasplantes de órganos sólidos. Calidad de vida en pacientes trasplantados. Rev. Medicina Intensiva. 2008,32(6): 296-303

4. D. Bestard Matamoros, J. Martorell Pons, J.M. Cruzado Garrit y J.M.Grinyo Boira. 2013. Inmunobiologia del Trasplante renal. M. Arias, 4ta Edición, Nefrología Clínica, 1041-1058. Editorial Medica Panamericana

5. J. Harold Helderman y Simin Goral. Inmunobiologìa del Trasplante, Danovitch GM. 3 era Edición. Trasplante Renal, 17-38. Marban SL. Lippincott Williams & Wilkins.

6. J.M. Cruzado Garrit , O Bestard Matamoros, y J.M.Grinyo Boira. 2013. Inmunosupresion en el trasplante renal . M. Arias, 4ta Edición, Nefrología Clínica, 1135-10147. Editorial Medica Panamericana

7. Moreso Francesc, Hernández Domingo, ¿ Ha mejorado la supervivencia del Injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión?Nefrología 2013; 33(1):14-26

8. Tang IY, Meier-Kreische HU, Kaplan B. Inmunosuppresive strategies to improve outcomes of Kidney transplation recipients. SeminNephrol. 2007; 27(4):377-392.

9. Noyola- Villalobos Hector F, et al. Terapia de inducción con basiliximab en Trasplante renal. Doce años de experiencia en el Hospital central Militar. Revista Mexicana de Trasplantes 2014; 3(1): 12-16

10. Chang SH, Russ GR, Chadban SJ, Campbell SB, McDonald SP: Trends in Kidney Transplatation in Australia and New Zeland, 1993-2004. Transplantation 2007; 84:611-18

11. Collaborative Transplant Stdy. CTS Outcome Graphs. 2011; Graph k-14103E-0711. Available at: http: www.ctstransplant.org.public.introduction.shtml

12. Alexander C. Wiseman, James E. Cooper, Laurence Chan. 2013, Clinical Aspects of renal Transplantation. Schrier´s, Diseases of the Kidney. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins. 9th ed. p 2380-2436.

Presidencia de la República del Ecuador

Plan Nacional de Ciencia y Tecnología

SENESCYT
SECRETARÍA NACIONAL DE EDUCACIÓN SUPERIOR, CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA		
FICHA DE REGISTRO DE TESIS		
TÍTULO Y SUBTÍTULO: COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN SUJETOS TRASPLANTADOS EN HOSPITAL LUIS VERNAZA.		
AUTOR: Dr. Carlos Calle Caamaño	TUTOR: Dra. Noralma Mosquera Vivas	
	REVISOR: Dr. Alberto Cordero Aroca	
INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	FACULTAD: Ciencias Medicas	
CARRERA: Postgrado Nefrología		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	No. DE PÁGS:	
ÁREAS TEMÁTICAS: Medicina - Nefrología		
PALABRAS CLAVE: trasplante renal, rechazo, tratamiento inmunosupresor.		
RESUMEN: Comparar la efectividad de los esquemas de tratamiento inmunosupresor en la sobrevida del injerto renal. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retro-prospectivo; no experimental. La población estudiada fue de86 pacientes, a los cuales se los controlo un año post el trasplante en el Hospital Luis Vernaza, concluyendo enoctubre 2015.Se hizo un seguimiento con pruebas bioquímicas a los 3,6 y 12 meses pos trasplante renal. Se diagnosticó rechazo agudo o crónico de acuerdo a la evolución clínica, valores de creatinina sérica mayores a 1.2 mg/dl, y/o por estudio Anátomo-Patológico por biopsia. **Resultados:** El rango promedio de edad fue 16-30 años, el género más frecuente : masculino con 62% y femenino 38 %; la frecuencia de Donante Cadavérico fue de un 77%, el prestador fue el IESS con un 51%. De los Trasplante Renales realizados corresponde al HLV un 78%; la distribución por años, en 2014 correspondió el 25%(18 pacientes) y en el 2015, el 15% (11 pacientes). De los 24 pacientes a los que se les realizó biopsia renal, el 28% presentaron signos de rechazo con un diagnóstico patológico de rechazo agudo leve en el 58%. Los niveles basales de creatininemia el día 0 del trasplante estuvieron entre 5.6-10 mg-dl (64%). Mientras que a depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas encontramos que entre 61-90 ml, estuvieron el 55 % a los 3 y el 66 % a los 12 meses. La proteinuria entre 30-300 mg/24 horas fue de 65% alos 3 y de 67 % a los 12 meses. El esquema inmunosupresor estándar fue esteroides, micofenolatomofetilo y tacrolimus en un 35%de los trasplantados a los 3 meses; a los 6 meses se mantuvo el mismo esquema en el 23%y a los 12 meses en un 8%. Mientras que al cambio con el esquema esteroides-micofenolatomofetilo-everolimus/sirolimus a los 12 meses se observó un incremento al 27%. La sobrevida de los pacientes trasplantados fue de 98% y 2% fallecidos. **Conclusiones:** El esquema estándar con tacrolimus(ICN) constituye el esquema habitual pero se debió rotar o cambiar a los 3 o 6 meses por protocolo u observar signos de rechazo del injerto. El uso de esteroides-micofenolatomofetilo y Everolimus/Sirolimus (MTOR) fue el esquema con mejor sobrevida del injerto al año de seguimiento. La elevación de los niveles de creatinina y micro albuminuria fueron los parámetros indicadores de necesidad de biopsia renal. El grupo con un MTor presentó mayor proteinuria.		
No. DE REGISTRO (en base de datos):	No. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		
ADJUNTO PDF:	☐ SI	☐ NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0984487663	E-mail: carloscallec@hotmail.com
CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:	Nombre: SECRETARIA DE LA ESCUELA DE GRADUADOS	
	Teléfono: 2288086	
	E-mail: egraduadosug@hotmail.com	

Av. Whymper E7-37 y Alpallana, edificio Delfos, teléfonos (593-2) 2505660/1; y en la Av. 9 de octubre 624 y Carrión, edificio Promete, teléfonos 2569898/9. **Fax: (593 2) 2509054**