

1

2

3

4

5

6

RETOS

en el

trasplante renal



Nuevos horizontes

en trasplante renal con



CERTICAN[®] DE NOVO
everolimus

Décadas de mejoras en el éxito del trasplante renal le han permitido convertirse en el tratamiento de primera elección para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERC-ET)¹. A pesar de reducciones en las tasas de rechazo agudo, las tasas de supervivencia a largo plazo no han mejorado². Los esfuerzos en investigación y desarrollo han permitido la evolución del conocimiento sobre los mecanismos inherentes a la respuesta inmune conocida como rechazo al injerto y han permitido el desarrollo de medicamentos con el objetivo de inhibir estos mecanismos³.

Datos en Latinoamérica

América Latina (AL) es una región con una alta heterogeneidad en su desarrollo económico y perfiles de salud⁴. La enfermedad renal crónica (ERC) constituye una carga mayor en América central, donde existe una epidemia regional de ERC idiopática no relacionada con los factores de riesgo más comunes como la hipertensión y la diabetes^{4,5}. El Salvador es el país con mortalidad más alta por enfermedad renal a nivel mundial; Nicaragua y Honduras se encuentran entre los primeros 10 países de esta lista^{5,6}.

Según datos de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), la prevalencia de ERC-ET en Latinoamérica se incrementó desde 119 pacientes por millón de habitantes (PPM) en 1991 hasta 669 PPM en 2013, de los cuales⁴:

- 442 PPM estaban en tratamiento con hemodiálisis (HD)
- 67 PPM estaban en tratamiento con diálisis peritoneal (DP)
- 159 PPM vivían con un injerto funcional de riñón (**Figura 1**).

La tasa general de trasplantes renales en LA se incrementó desde 3,7 PPM en 1987 hasta 6,9 en 1991 y hasta 19,4 en 2013, con diferencias importantes entre los diferentes países⁵. Un poco más de 70% de estos se realiza de donantes cadavéricos⁵.

Complicaciones del trasplante renal

El rechazo celular agudo (RCA) y la nefropatía crónica del aloinjerto (NCA) son las principales complicaciones del trasplante renal⁷.

Los factores de riesgo para el desarrollo de RCA se incluyen⁷:

- Baja histocompatibilidad
- La edad del donante y el receptor
- La etnicidad
- El tiempo de isquemia
- La función retardada del injerto
- La inmunosupresión reducida.

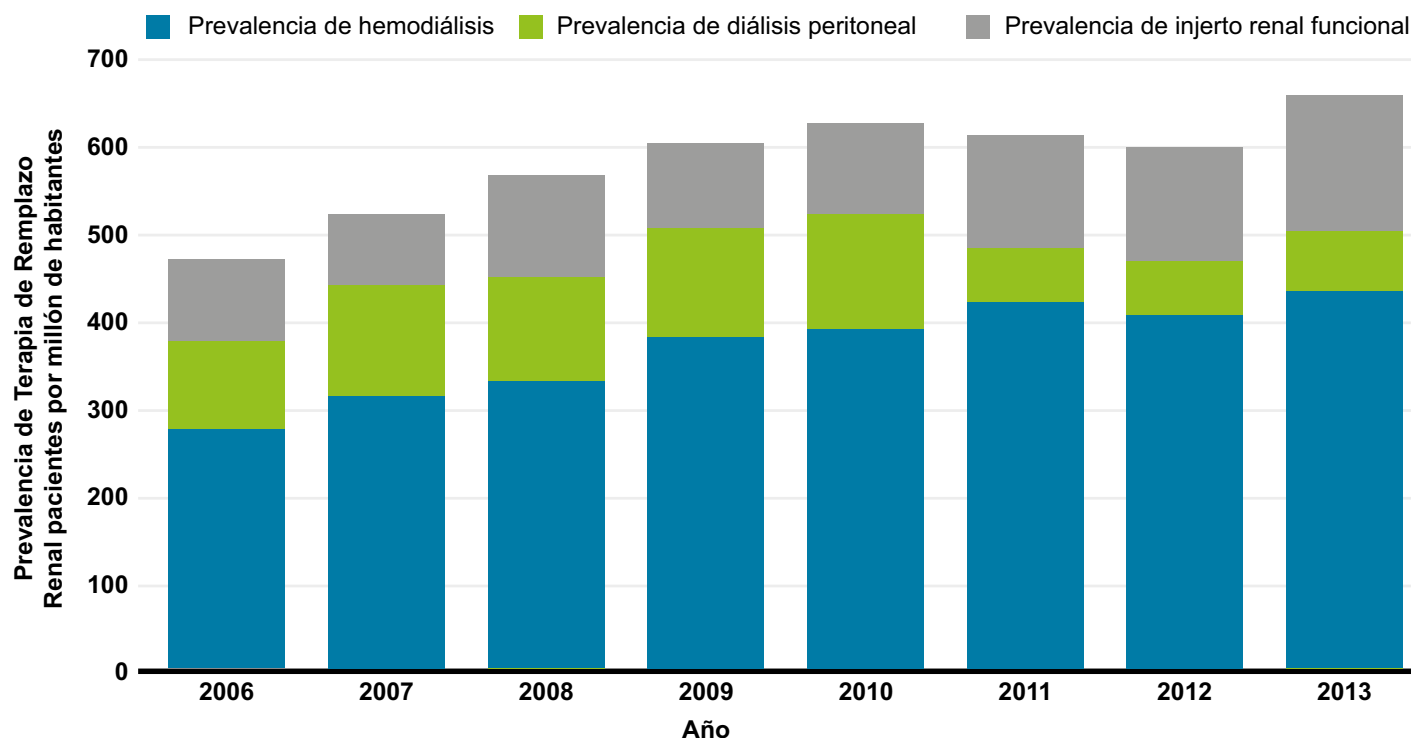
Actualmente, el rechazo celular agudo es responsable de la pérdida del injerto en⁷:

- 11 a 16% de los casos que ocurren previo al primer año desde el procedimiento
- 7 al 11% de los casos que ocurren posterior al primer año
- 12 y 18% de los pacientes receptores de trasplante renal (RTR) cuyo injerto procede de un donante vivo
- 14 y 30% de los RTR cuyo injerto procede de un donante cadavérico.

En la región caribe, los datos disponibles reportan una incidencia de RCA de entre 14,3% y 18,3% a un año del trasplante^{7,8}.



Figura 1. Tendencias en Latinoamérica en la prevalencia de enfermedad renal crónica en estadio terminal incluyendo modalidades de tratamiento entre los años 2000 y 2013.



Adaptado de Pecoits-Filho et al⁴.

Inmunosupresores en trasplante renal

Desde su introducción, los medicamentos inmunosupresores se han hecho cada vez más eficaces inhibiendo la respuesta inmune del receptor, por lo que las tasas de rechazo agudo se han disminuido desde casi el 100% al inicio de la era de los trasplantes, hasta alrededor del 10% en épocas más recientes³.

Gran parte del éxito de los trasplantes renales puede atribuirse a los inhibidores de la calcineurina (ICN) y a su capacidad para reducir las tasas de rechazo agudo. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo de los injertos no ha mejorado, y este tipo de medicamentos resulta nefrotóxico con el uso crónico².

Debido a la nefrotoxicidad de los ICN, existe gran interés por encontrar el régimen o medicamento óptimo². Las principales estrategias buscan la personalización del tratamiento, la minimización del uso de corticosteroides y el ahorro de los ICN².



Papel del ácido micofenólico

Varias estrategias se han postulado para ahorrar ICN, entre ellas el uso de micofenolato mofetil (MMF), micofenolato sódico (MFS), sirolimus, everolimus o belatecept, con el fin de²:

- Reducir la exposición a los ICN
- Planear un retiro temprano (antes de seis meses)
- Evitar el uso de los ICN desde el inicio.



El MMF es un componente estándar de la mayoría de los regímenes de inmunosupresión consecutivos al trasplante renal⁹. Actualmente, en Estados Unidos (EE. UU.) > 90% de los pacientes recibe inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus (TAC) y MMF, con o sin corticosteroides³.

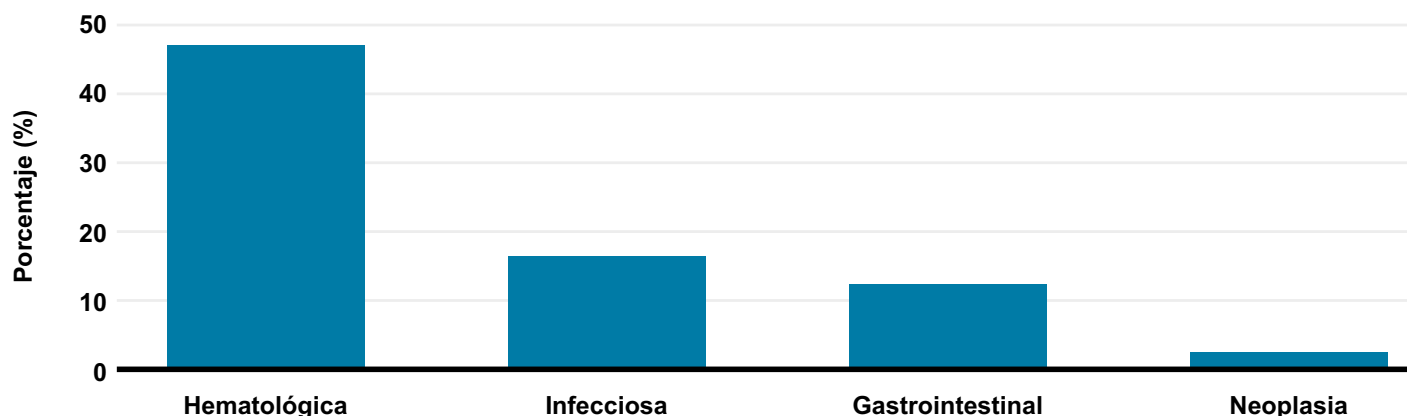
Con frecuencia, el MMF se introduce para permitir la discontinuación segura de los ICN en casos de sospecha de NCA¹⁰. El MMF o MFS pueden ser usados para facilitar el retiro de los ICN y mejorar la función renal en caso de deterioro de la función del injerto, aunque con un riesgo incrementado de rechazo agudo e infección¹.



La farmacocinética del ácido micofenólico (MPA) es impredecible en la función renal en deterioro y puede representar un riesgo de sobreinmunosupresión y, consecuentemente, un aumento de las infecciones¹⁰.

Los efectos colaterales del MMF se han reportado como la causa para reducir o discontinuar su dosificación en hasta un 70,3% de los pacientes (**Figura 2**). Esto se ha asociado con riesgo aumentado de rechazo agudo y pérdida del injerto⁹.

Figura 2. Porcentaje del tipo de reacción adversa que ha requerido reducción de la dosis o discontinuación del uso de micofenolato mofetil.



Adaptado de Vanhive et al¹⁰.

Los pacientes que requieren ajustes de la dosis de MMF pueden tener un riesgo significativamente más alto de rechazo agudo posterior a su reducción o discontinuación (32,2% vs 20,6%; $p < 0,001$)⁹.

Se han reportado incrementos significativos en la incidencia de infecciones después de la conversión a MMF desde un 26,7% hasta un 66,6% ($p < 0,0005$) y un aumento de infecciones recurrentes de un 6,6% preconversión hasta un 43,3% postconversión ($p < 0,0005$)¹⁰.

Las infecciones postconversión incluyen infecciones bacterianas, víricas o fúngicas, incluyendo, entre otras: neumonitis fúngica, artritis séptica y septicemia^{9,10}.

A pesar de ser efectivo y de uso generalizado, los beneficios del MMF o MFS pueden ser superados por inconvenientes como:

- La farmacocinética impredecible del MPA en la función renal en deterioro¹⁰.
- El riesgo aumentado de rechazo agudo e infecciones².
- La reducción de dosis de MMF requerida en caso del diagnóstico de carcinomas o linfomas⁹.
- Una incidencia de complicaciones hematológicas de hasta un 46,5%⁹.
- Intolerancia gastrointestinal: anorexia, vómito y diarrea⁹.
- Un riesgo significativamente alto de infecciones recurrentes y hospitalización en los pacientes con nefropatía crónica del aloinjerto convertidos a MMF a dosis estándar¹⁰.



Ante los problemas actuales de los esquemas de inmunosupresión estándar como la nefrotoxicidad a largo plazo y los perfiles de eventos adversos, como infecciones, neoplasias y síntomas gastrointestinales que ponen en riesgo la supervivencia de los injertos, ¿existen mejores opciones para la inmunosupresión, que permitan una exposición menor o nula a los inmunosupresores nefrotóxicos con mejores perfiles de seguridad?

REFERENCIAS:

1. de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: Long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(2):333-346.
2. Mathis AS, Egloff G, Ghin HL. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. *World J Transplant.* 2014;4(2):57-80.
3. Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(3):430-438.
4. Pecoits-Filho R, Sola L, Correa-Rotter R, et al. Kidney disease in Latin America: Current status, challenges, and the role of the ISN in the development of nephrology in the region. *Kidney Int.* 2018;94(6):1069-1072.
5. Cusumano AM, Rosa-Diez GJ, Gonzalez-Bedat MC. Latin American dialysis and transplant registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World J Nephrol.* 2016;5(5):389-397.
6. Ramirez-Rubio O, McClean MD, Amador JJ, et al. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: An overview. *Postgrad Med J.* 2013;89(1049):123-125.
7. García P, Huerfano M, Rodríguez M, et al. Acute rejection in renal transplant patients of a hospital in Bogota, Colombia. *Int J Org Transplant Med.* 2016;7(3):161-166.
8. Cubillos Gutiérrez J, Sandoval Riveros CL, Andrade Cerquera E, et al. Causas que contribuyen a la pérdida del trasplante renal de donante cadavérico en la Fundación Surcolombiana de Trasplantes. Febrero 2007 a noviembre de 2012, Neiva, Colombia. *Rev Colomb Anestesiología.* 2014;42(2):83-89.
9. Vanhove T, Kuypers D, Claes KJ, et al. Reasons for dose reduction of mycophenolate mofetil during the first year after renal transplantation and its impact on graft outcome. *Transpl Int.* 2013;26(8):813-821.
10. Hanvesakul R, Kubal C, Jham S, et al. Increased incidence of infections following the late introduction of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):4049-4053.

CERTICAN®, comprimidos CERTICAN®, comprimidos dispersables. **Nota importante:** Antes de recetar este medicamento, consulte toda la información relativa a su prescripción. **Presentación:** Everolimus. Comprimidos de 0,25, 0,5, 0,75 o 1,0 mg de everolimus, y comprimidos dispersables de 0,1 o 0,25 mg de everolimus. **Indicaciones:** ♦ Profilaxis del rechazo de órgano en pacientes adultos con riesgo inmunario leve o moderado que reciben un alotrasplante renal o cardíaco, en combinación con la ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. ♦ Profilaxis del rechazo de órgano en pacientes adultos que reciben un trasplante hepático, en combinación con tacrólimus y corticoesteroides. **Posología y administración:** ♦ La dosis diaria generalmente recomendada para los pacientes que han recibido un trasplante renal o cardíaco es de 0,75 mg administrada dos veces al día. Para los pacientes con trasplante hepático, por lo general se recomienda una dosis diaria de 1,0 mg administrada dos veces al día y la primera dosis se administra aproximadamente 4 semanas después del trasplante. ♦ En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios y en los pacientes con disfunción hepática moderada o severa, la dosis debe reducirse a la mitad. ♦ Se tiene muy escasa experiencia de uso en niños. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al everolimus, al sirolimus o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias y precauciones:** ♦ Se ha observado un mayor riesgo de rechazo agudo y un mejoramiento de la función renal en pacientes que suspendieron la administración de ciclosporina a partir de la mitad del cuarto mes posterior al trasplante renal, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo ciclosporina. ♦ Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitímocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Certican, ciclosporina y corticoesteroides. ♦ Riesgo elevado de desarrollo de linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel. ♦ Depresión excesiva del sistema inmunario con mayor propensión a contraer infecciones, sobre todo infecciones por patógenos oportunistas, como la nefropatía asociada al virus BK, que puede provocar la pérdida del injerto renal, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, que puede ser mortal. ♦ Se debe estar atento a la aparición de hiperlipidemia en el paciente. ♦ Se han descrito casos de angioedema durante el tratamiento con Certican. ♦ En los pacientes receptores de un trasplante la proteinuria está elevada y puede agravarse si se administra Certican en lugar de un inhibidor de la calcineurina en un paciente con trasplante renal en terapia de mantenimiento que ya padece proteinuria leve. ♦ A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando ésta se utilice con Certican. ♦ No se recomienda la administración simultánea de everolimus con inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, a menos que el beneficio justifique el riesgo. ♦ Riesgo elevado de trombosis venosa y arterial en el riñón, con pérdida del injerto, sobre todo durante los 30 días posteriores al trasplante. ♦ Certican, como otros inhibidores de la mTOR, puede dificultar la cicatrización y aumentar el riesgo de complicaciones después del trasplante. ♦ La administración simultánea de Certican y un inhibidor de la calcineurina (ICN) puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico o de púrpura trombocitopénica trombótica o de microangiopatía trombótica inducidos por el ICN. ♦ Se han descrito casos de neumopatía intersticial, algunos mortales, durante el tratamiento con Certican. ♦ Certican puede aumentar el riesgo de diabetes mellitus posterior al trasplante. **Embarazo:** No se debe usar durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. **Lactancia:** No debe administrarse durante la lactancia. **Varones y mujeres con capacidad de procrear:** Se deben utilizar métodos anticonceptivos extremadamente eficaces durante el tratamiento con Certican y hasta 8 semanas después de finalizado este. **Infecundidad:** Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. El tratamiento prolongado con Certican conlleva un riesgo de esterilidad masculina. **Excipientes especiales:** No deben recibir este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa. **Reacciones adversas:** ♦ **Muy frecuentes (> 10%):** infecciones, infecciones de las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares, infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones de vías urinarias, anemia o eritrocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, hiperlipidemia, diabetes mellitus posterior al trasplante, hipopotasemia, insomnio, ansiedad, cefalea, episodios tromboembólicos venosos, hipertensión, tos, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, derrame pericárdico o pleural, edema periférico, deficiencia de la cicatrización, dolor y fiebre. ♦ **Frecuentes (del 1 al 10%):** tumores malignos y no especificados, neoplasias de la piel, malignas o no especificadas, infección de heridas, septicemia, pancitopenia, microangiopatías trombóticas, taquicardia, epistaxis, linfocitos, trombosis del injerto renal, estomatitis o úlcera bucal, dolor bucofaríngeo, mialgia, angioedema, acné, exantema, artralgia, pancreatitis, proteinuria, disfunción eréctil, necrosis tubular renal, hernia incisional y cifras anómalas de enzimas hepáticas. ♦ **Infrecuentes (del 0,1 al 1%):** linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante, hipogonadismo masculino, neumopatía intersticial, hepatitis (no infecciosa) e ictericia. ♦ **De frecuencia desconocida:** proteinosis alveolar pulmonar, eritroderma, vasculitis leucocitoclástica y quiste ovárico. **Interacciones:** ♦ Se debe tener cautela cuando se administre everolimus combinado con sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6 que posean un estrecho margen terapéutico. ♦ Se debe tener precaución con el uso simultáneo de rifampicina, rifabutina o ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina o ritonavir, pues puede ser necesario modificar la dosis de Certican. ♦ Cautela con los inductores de la CYP3A4 (p. ej., hierba de san Juan, anticonvulsivos –como la carbamazepina–, fenobarbital, fenitoína, fármacos anti-VIH. ♦ Debe evitarse la ingestión de pomelo o de jugo de pomelo. ♦ Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos. **Envases y precios:** Según el país. **Clasificación legal:** Según el país. Fecha de entrada en vigor: 5 de noviembre de 2018. N.º de referencia: 2018-PSB/GLC-0947-s. Registros San. Nicaragua; Certican® 0.25mg comprimidos: 0179010804 / Certican® 0.5mg comprimidos: 0176860404 / Certican® 0.75mg comprimidos: 0176820404

Para mayor información, diríjase a:

Dirección Médica Novartis Farmacéutica, S.A. (AC). Anillo Periférico 30-31, Zona 11, 01011, Ciudad de Guatemala, Centro América. Apartado Postal 1115. PBX (502) 2422-8400. Fax (502) 2422-8606.
E-mail: medical.info_service@novartis.com www.cac.novartis.com
CC2103015487 Fecha de aprobación: Marzo 2021

Material exclusivo para el profesional de la salud