

Sociedad Peruana  
de Nefrología



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

# **Papel de los Inhibidores m TOR en el Trasplante Renal: Situación actual**

**Dr. Cristian León**

**Nefrólogo**

**Profesor Auxiliar**

**FAMED-UPCH**



**PREGUNTAS AL FINAL**

**GRACIAS POR APAGAR  
EL TELEFONO MOVIL**

# CONFLICTO DE INTERESES

No existe ninguna circunstancia que genere  
conflicto de intereses

# AGENDA



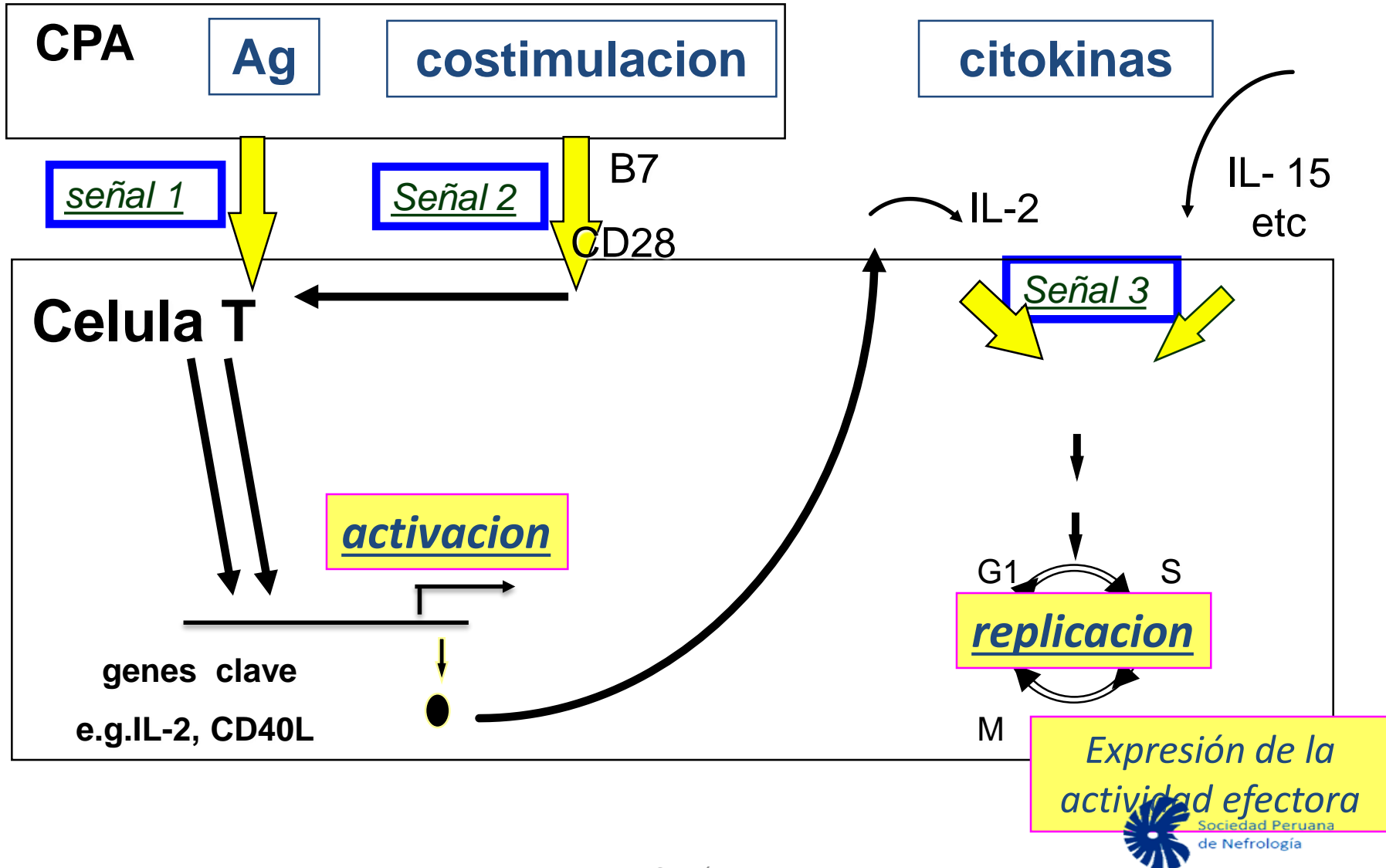
- ✓ **MECANISMO DE ACCION DE LOS INHIBIDORES mTOR**
- ✓ **SITUACION ACTUAL DE LOS INHIBIDORES mTOR EN TRASPLANTE RENAL**
- ✓ **FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO**
- ✓ **ESTRATEGIAS PARA EL USO OPTIMIZADO DE INHIBIDORES DE mTOR**
- ✓ **CONCLUSIONES**

# AGENDA

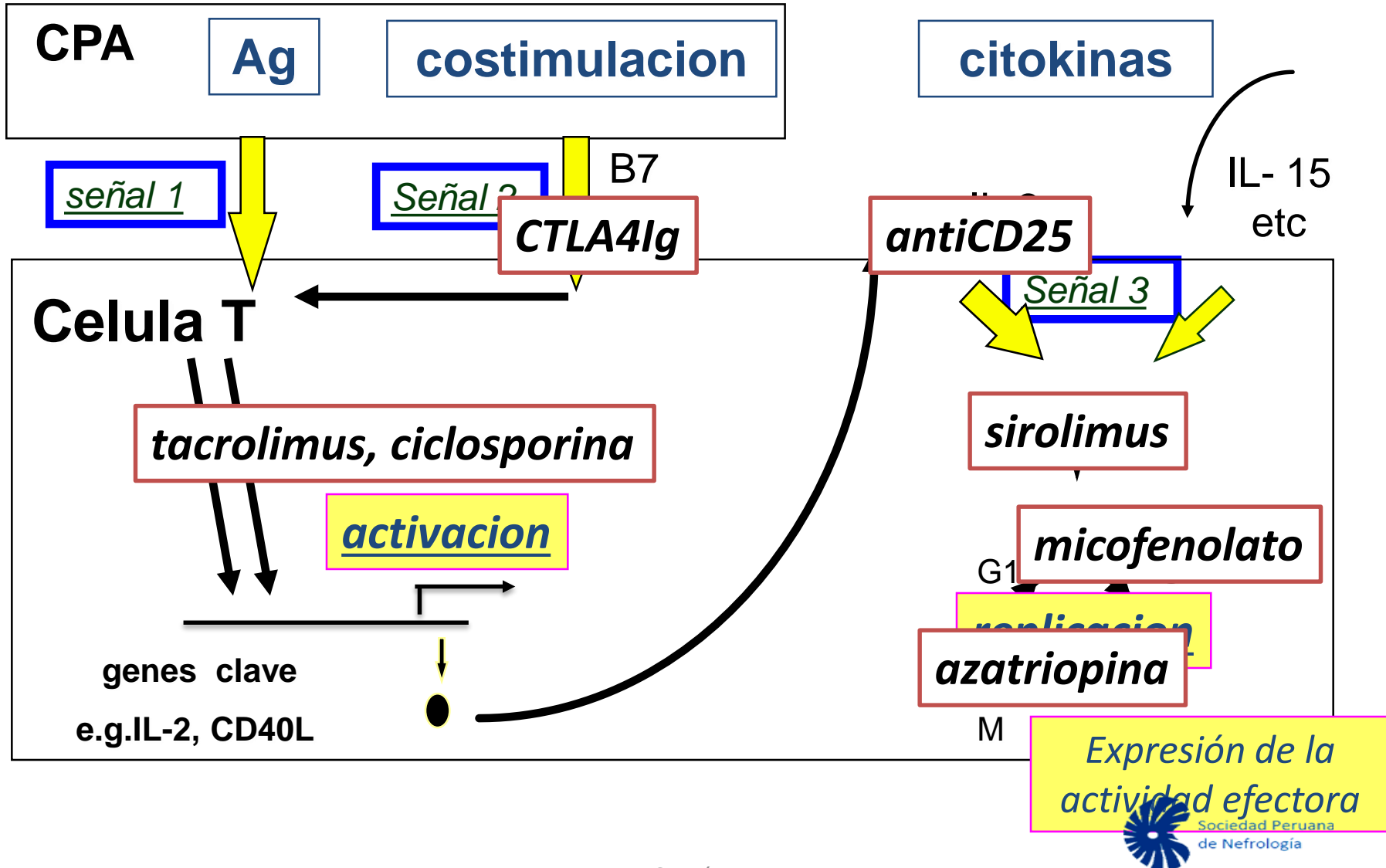


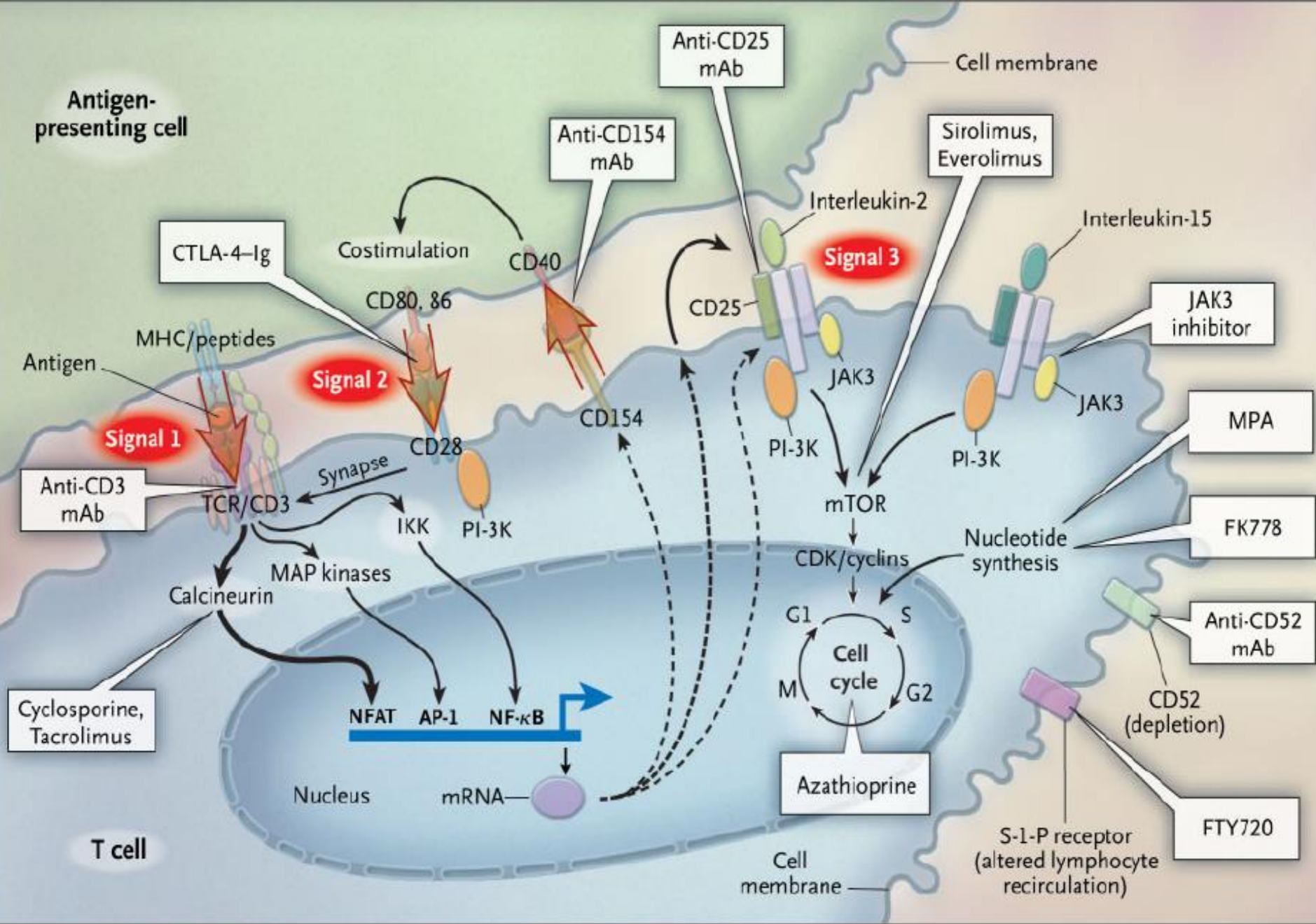
- ✓ **MECANISMO DE ACCION DE LOS INHIBIDORES mTOR**
- ✓ SITUACION ACTUAL DE LOS INHIBIDORES mTOR EN TRASPLANTE RENAL
- ✓ FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO
- ✓ ESTRATEGIAS PARA EL USO OPTIMIZADO DE INHIBIDORES DE mTOR
- ✓ CONCLUSIONES

# 3 señales para la respuesta de células T



# 3 señales para la respuesta de células T







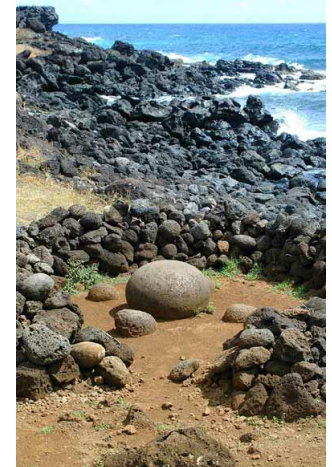
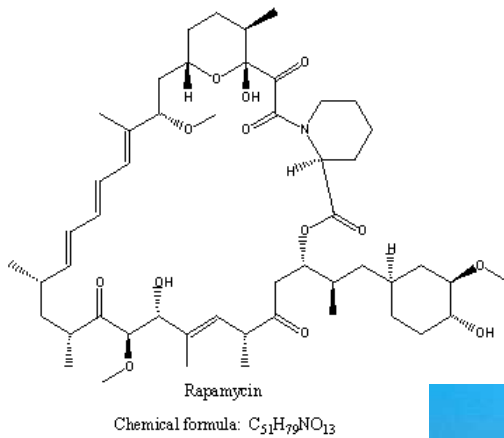
# Inhibidores de mTOR: Sirolimus y Everolimus

**Rapamicina:** macrólido producido por *Streptomyces hygroscopicus*.



Actividad antifúngica y antiproliferativa.

**Rapa-nui**, Isla de Pascua



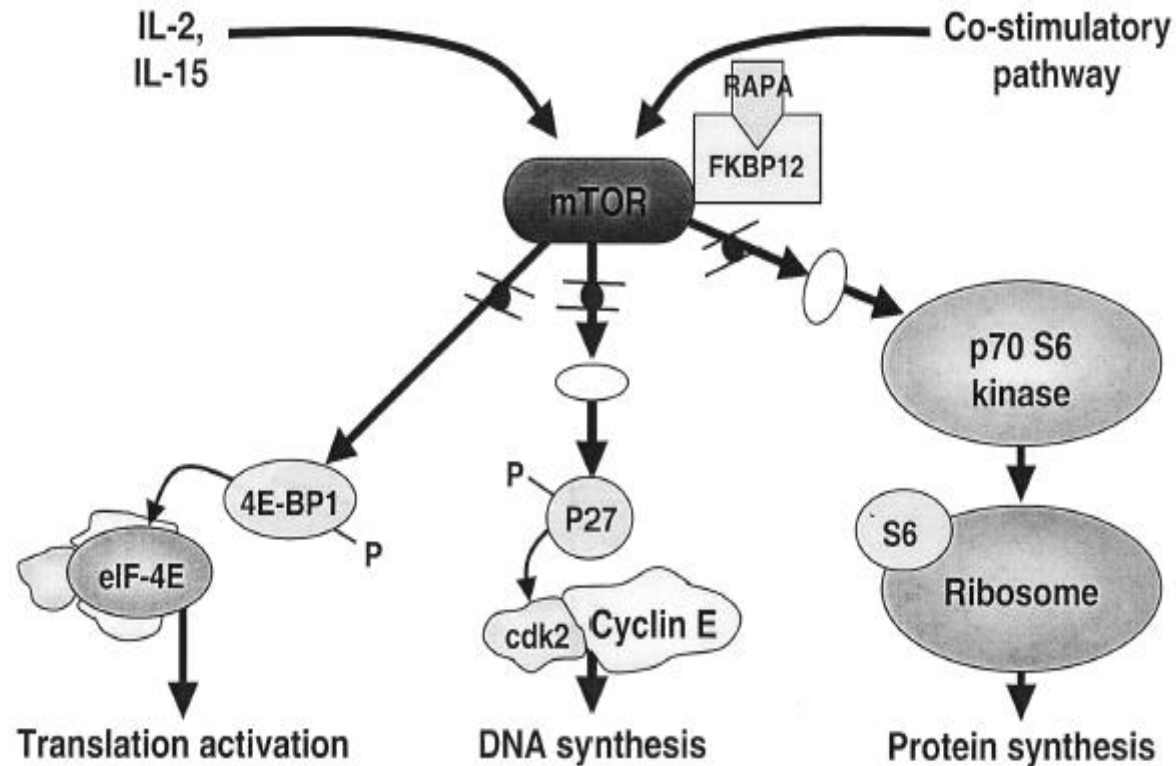
# Inhibidores de m TOR: Sirolimus y Everolimus

- Los inhibidores de mTOR son **macrólidos** que actúan en una etapa de proliferación celular más tardía, inhibiendo las señales específicas para las citocinas.
- Para actuar precisan formar un complejo con una inmunofilina.
- En este caso, como el tacrolimus, se unen a FKBP-12, pero a diferencia de éste, no inhiben la calcineurina.
- el complejo Sirolimus-FKBP12 es un **inhibidor altamente específico de la proteína TOR**

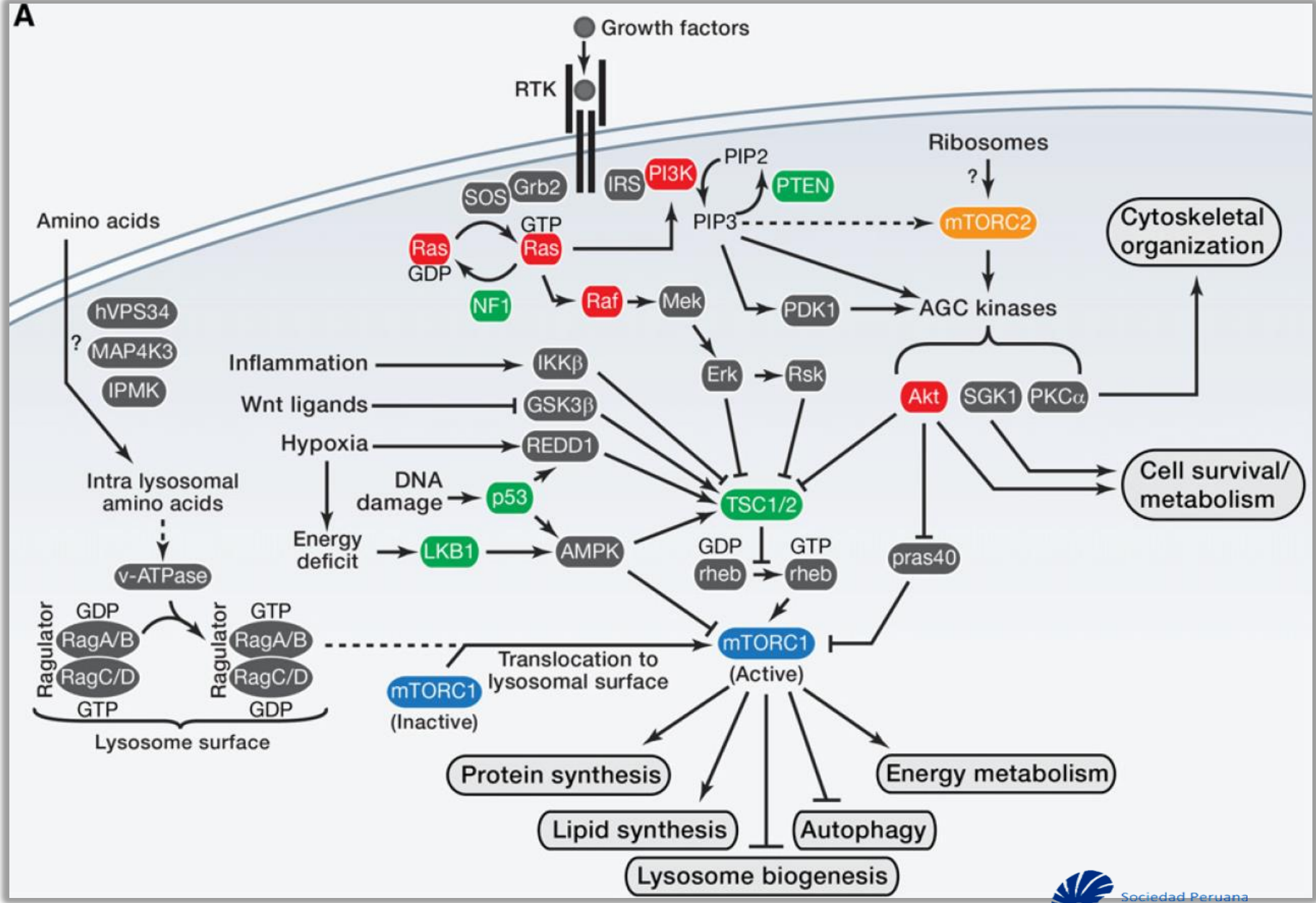
# Inhibidores de mTOR: sirolimus Y everolimus

- La Proteína TOR es una fosfatidilinositol-3-kinasa necesaria para la activación y subsecuente síntesis de p70s6k, una enzima que es crítica en la activación de la proteína ribosomal S6.
- La inhibición de TOR previene la actividad de la kinasa p34cdc
- **Sirolimus inhibe la progresión de los LT desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular.**

# MECANISMO DE ACCION PROPUESTO PARA LA RAPAMICINA



Kidney International, Vol. 59 (2001), pp. 3–16

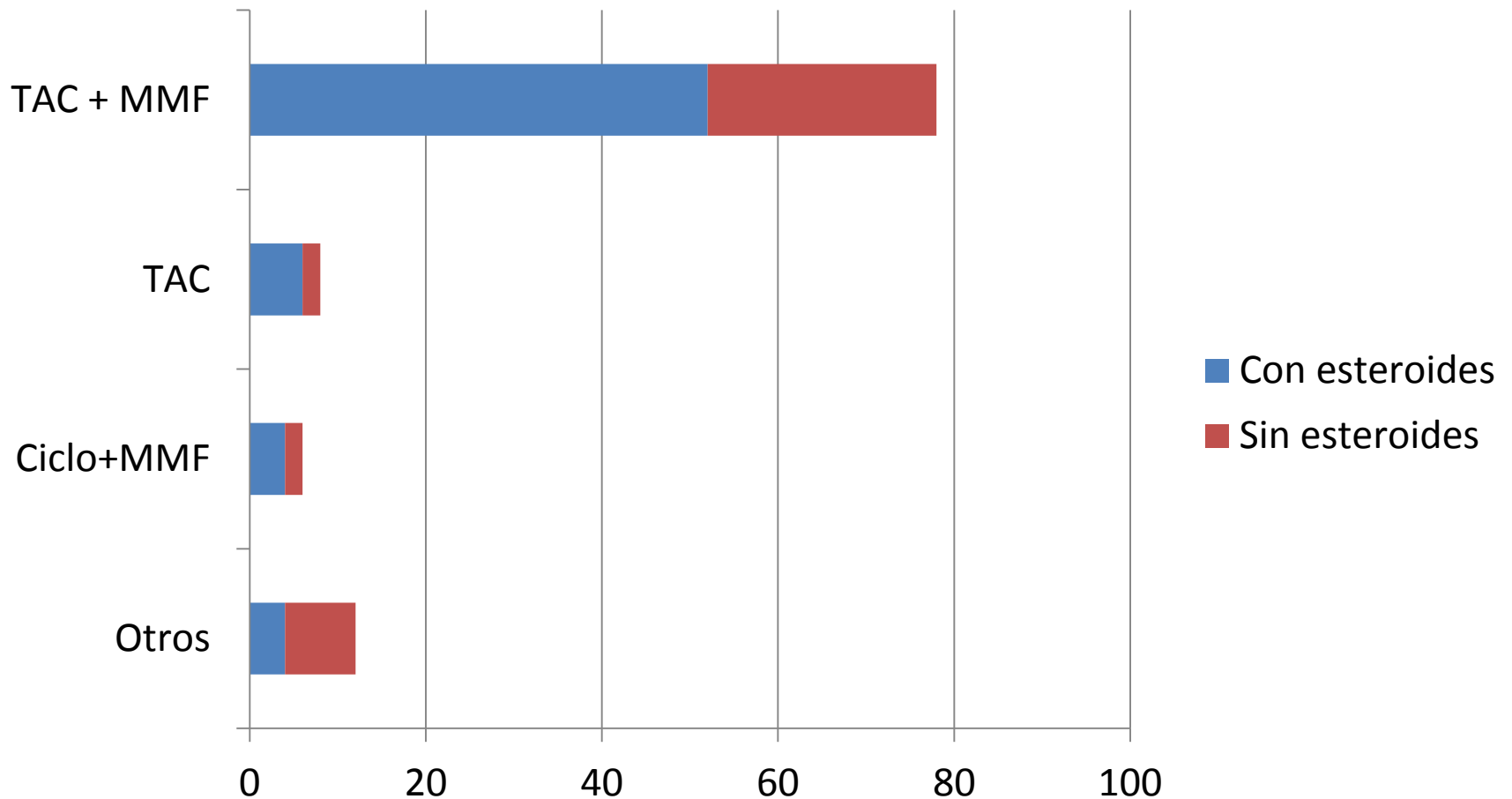


# AGENDA

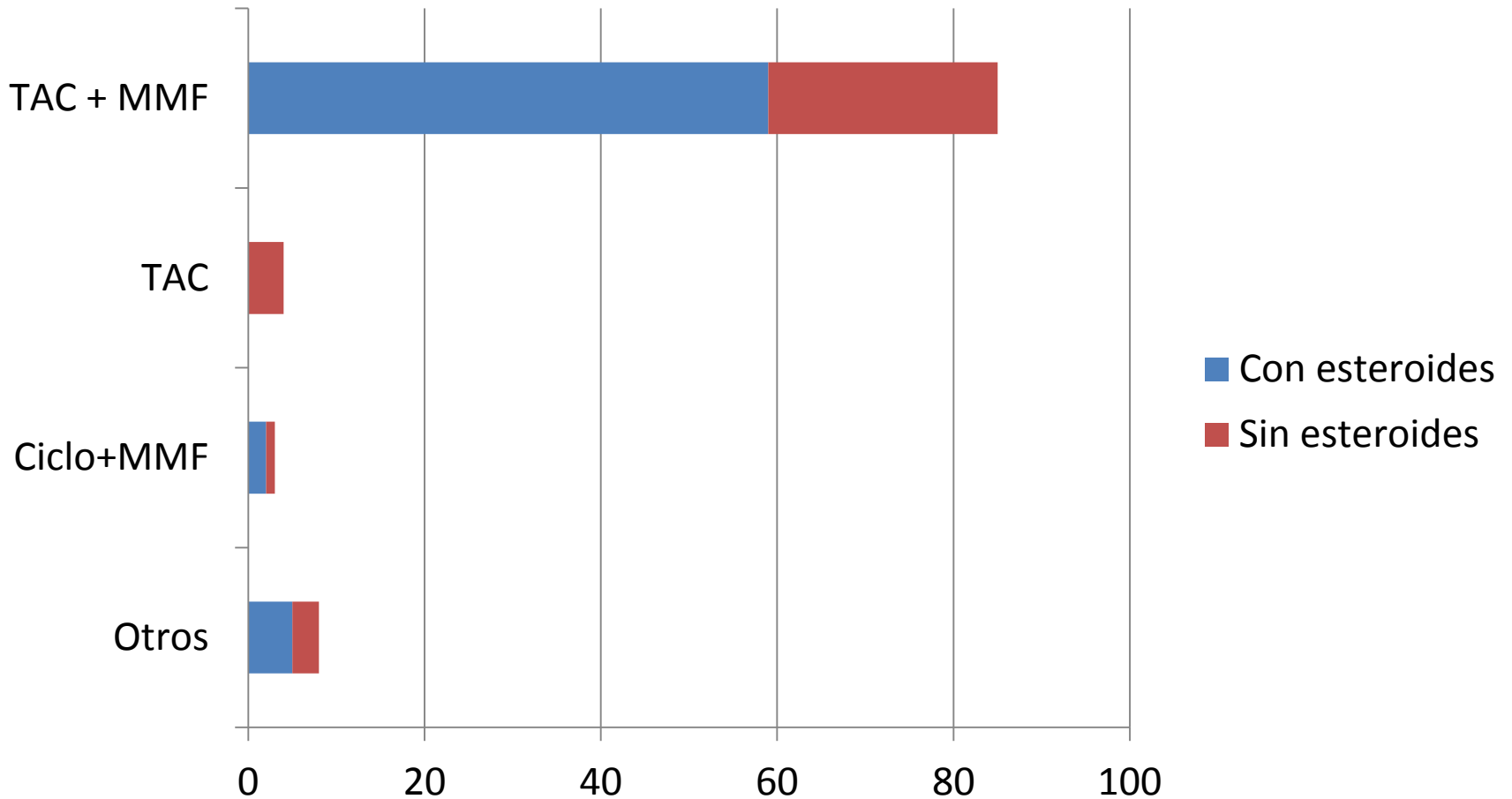


- ✓ MECANISMO DE ACCION DE LOS INHIBIDORES mTOR
- ✓ **SITUACION ACTUAL DE LOS INHIBIDORES m TOR EN TRASPLANTE RENAL**
- ✓ FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO
- ✓ ESTRATEGIAS PARA EL USO OPTIMIZADO DE INHIBIDORES DE m TOR
- ✓ CONCLUSIONES

# Régimen de inmunosupresión inicial en receptores de trasplante renal del adulto, 2010



# Régimen de inmunosupresión inicial en receptores de trasplante renal del adulto, 2011

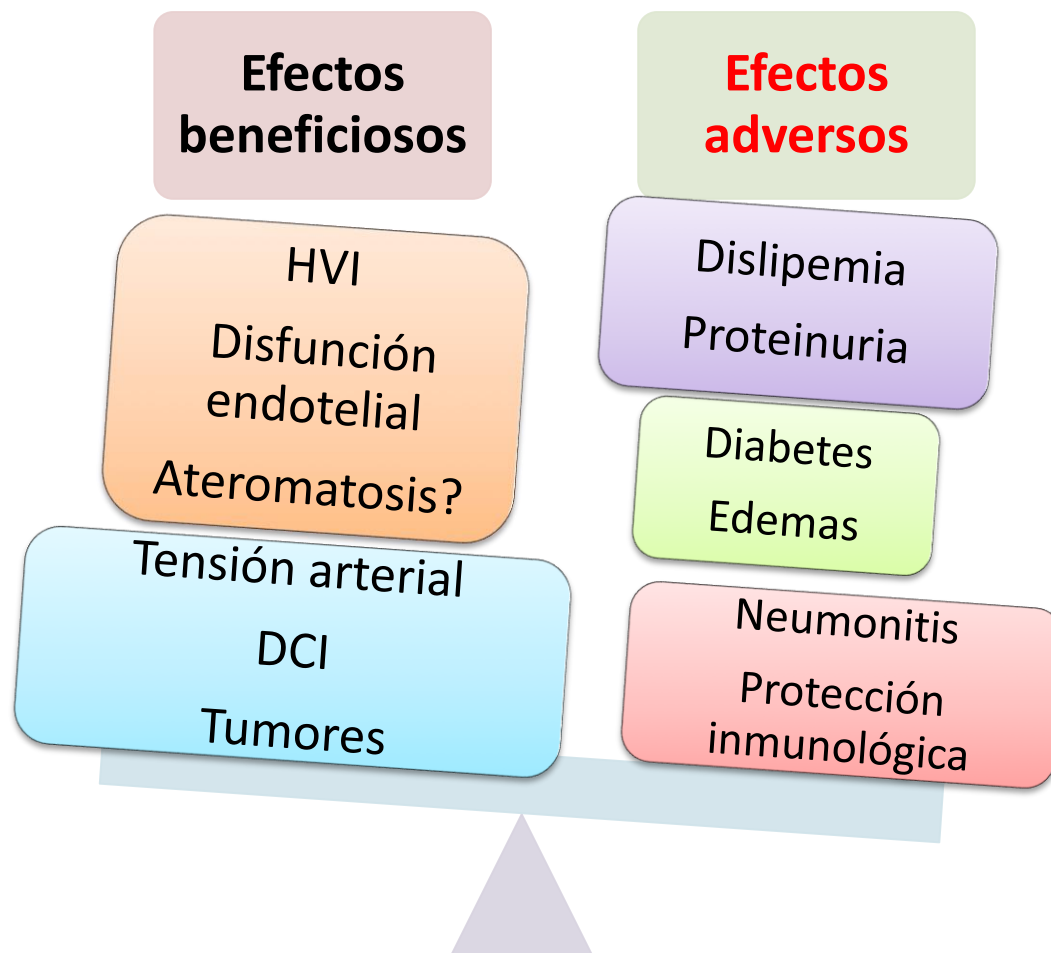




# LOS INHIBIDORES m TOR EN TRASPLANTE RENAL

- Los fármacos anti-mTOR, sirolimus (SRL) y everolimus (EVE), son potentes Inmunosupresores con capacidad antiproliferativa y antimigratoria .
- Esto les confiere un potencial papel protector en la disfunción del injerto renal pueden **optimizar** el perfil cardiovascular y reducir la aparición de tumores *de novo*.
- **Sin embargo**, sus efectos secundarios pudieran contrarrestar estos beneficios a más largo plazo

# Anti-mTOR: sirolimus y everolimus



# Evidencias en relación al Uso de los inhibidores mTOR

- ✓ **PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA PRECOZ Y PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL**
- ✓ **PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO**
- ✓ **EFFECTOS CARDIOVASCULARES**
- ✓ **DIABETES POST TRASPLANTE**
- ✓ **NEOPLASIAS DE NOVO**



# Evidencias en relación al Uso de los inhibidores mTOR

- ✓ **PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA PRECOZ Y PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL**
- ✓ PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO
- ✓ EFECTOS CARDIOVASCULARES
- ✓ DIABETES POST TRASPLANTE
- ✓ NEOPLASIAS DE NOVO

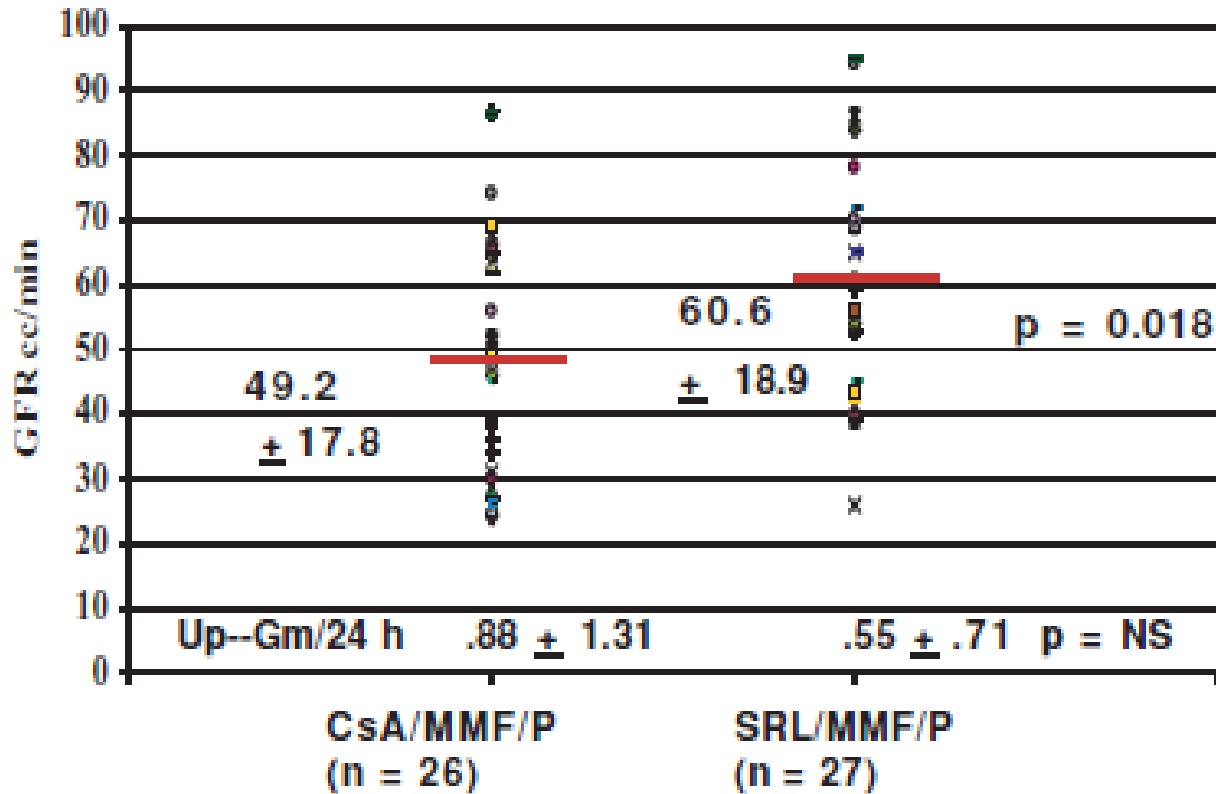


# PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA PRECOZ Y PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

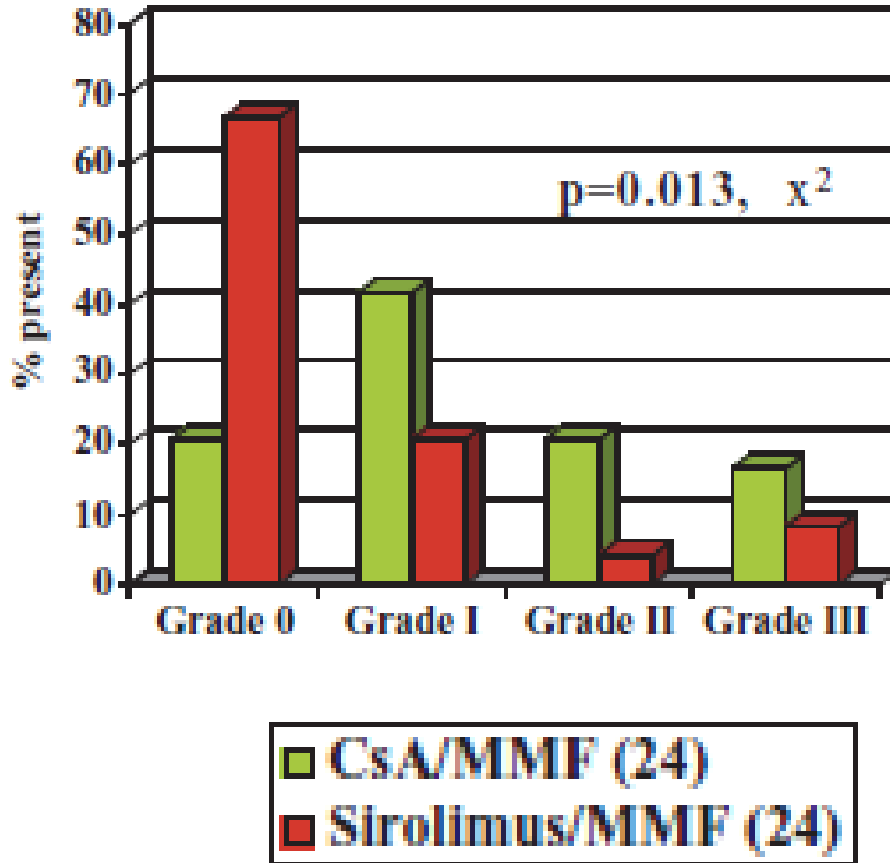
- **Uso *de novo***

- Estudios iniciales mostraron que el uso de SRL con y sin inducción, evitando ICN, se asociaba con una mejor función renal frente a regímenes con ciclosporina (CsA) con una similar tasa de rechazos agudos siempre que se asociara con micofenolato mofetil (MMF).

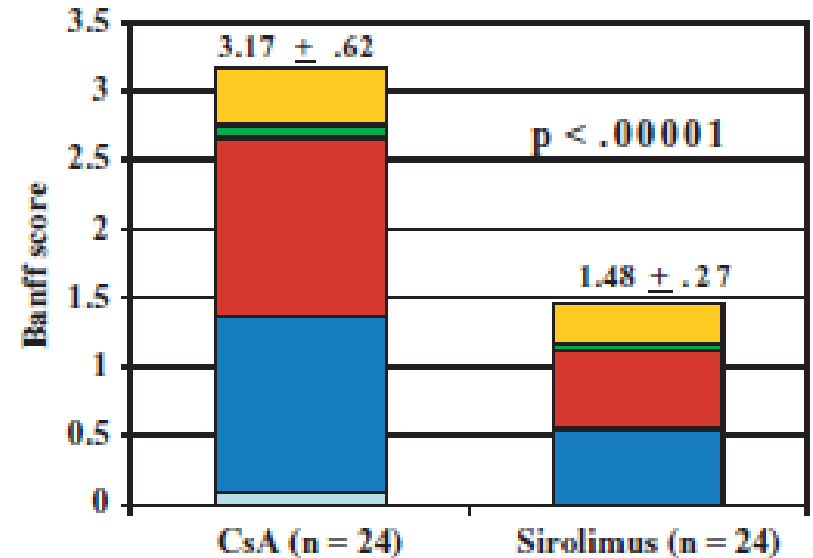
## Iothalamate GFR and 24 h urine protein: 2 years post-transplant



**Sum of average Banff chronic scores (0–3) at 2 years: CsA/MMF versus SRL/MMF**



**Frequency of Banff chronic allograft nephropathy scores: CsA/MMF versus SRL/MMF**



*American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1776–1785

Dr. C. León

Legend for Banff chronic allograft nephropathy scores:

- Vascular fibrous intimal thickening
- Mesangial matrix
- Tubular atrophy
- Interstitial fibrosis
- Glomerular sclerosis

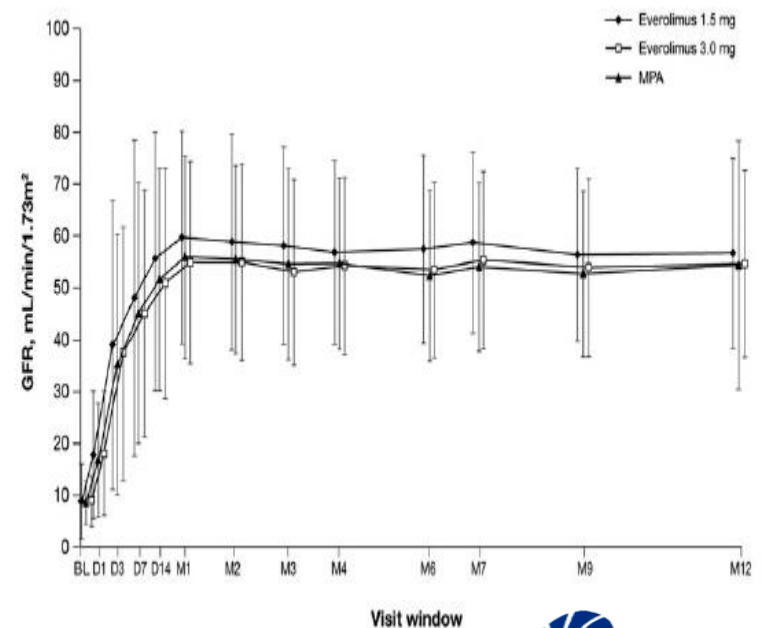
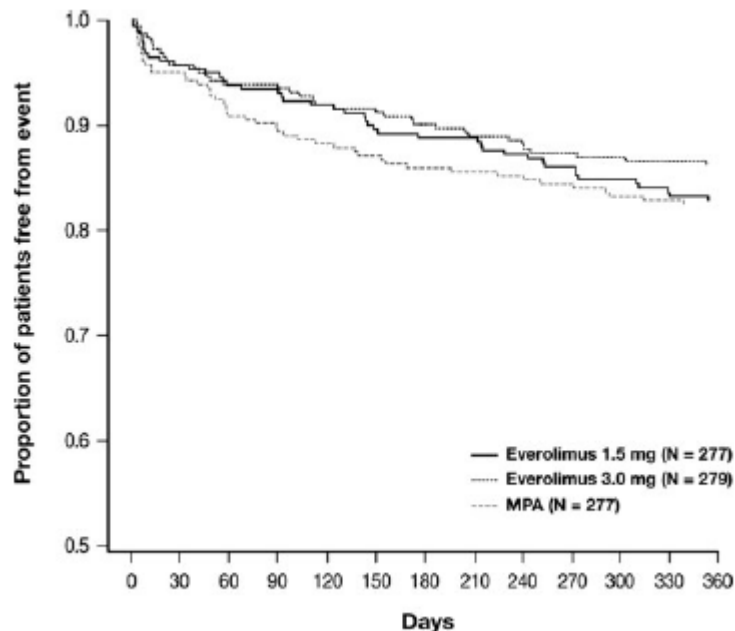
# PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA PRECOZ Y PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

- La combinación de timomoglobulina y SRL se asocia con un mayor grado de preservación y recuperación de los linfocitos T-memoria frente a los que reciben CsA.
- Mayor tasa de efectos adversos y pérdida de injertos
- 1,5 o 3 mg de EVE más dosis plenas o reducidas de CsA confería una similar tasa de rechazos agudos y supervivencia del injerto que la terapia convencional con CsA y MMF



# PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA PRECOZ Y PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

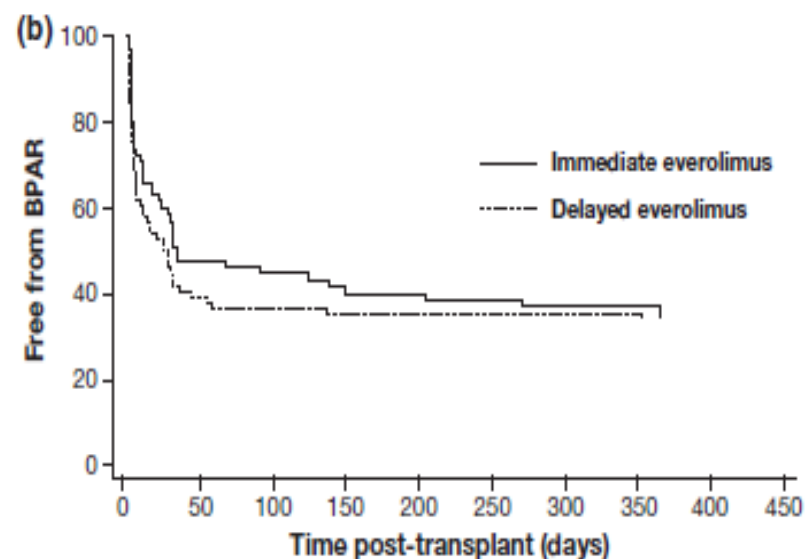
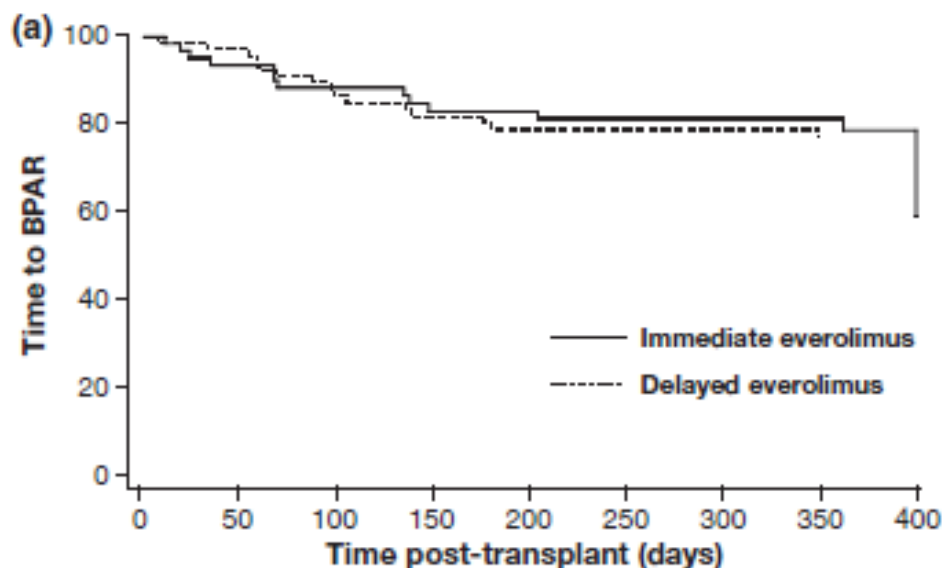
- Estudios controlados combinando dosis bajas de CsA y EVE han demostrado que la preservación de la función renal se acompaña de aceptables tasas de rechazos y supervivencia del injerto



*American Journal of Transplantation* 2010; 10: 1401–1413

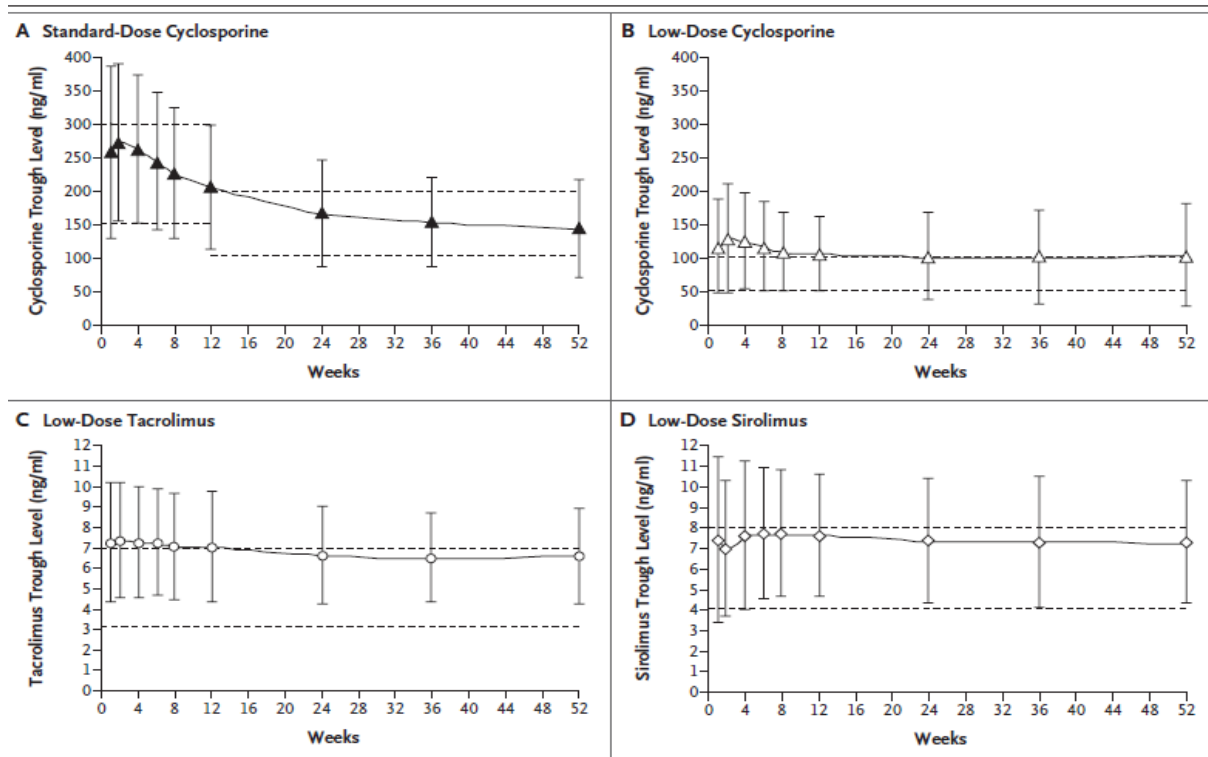
Dr. C. León

Combinando dosis bajas de CsA y EVE han demostrado que la preservación de la función renal se acompaña de aceptables tasas de rechazos y supervivencia del injerto al primer año de seguimiento

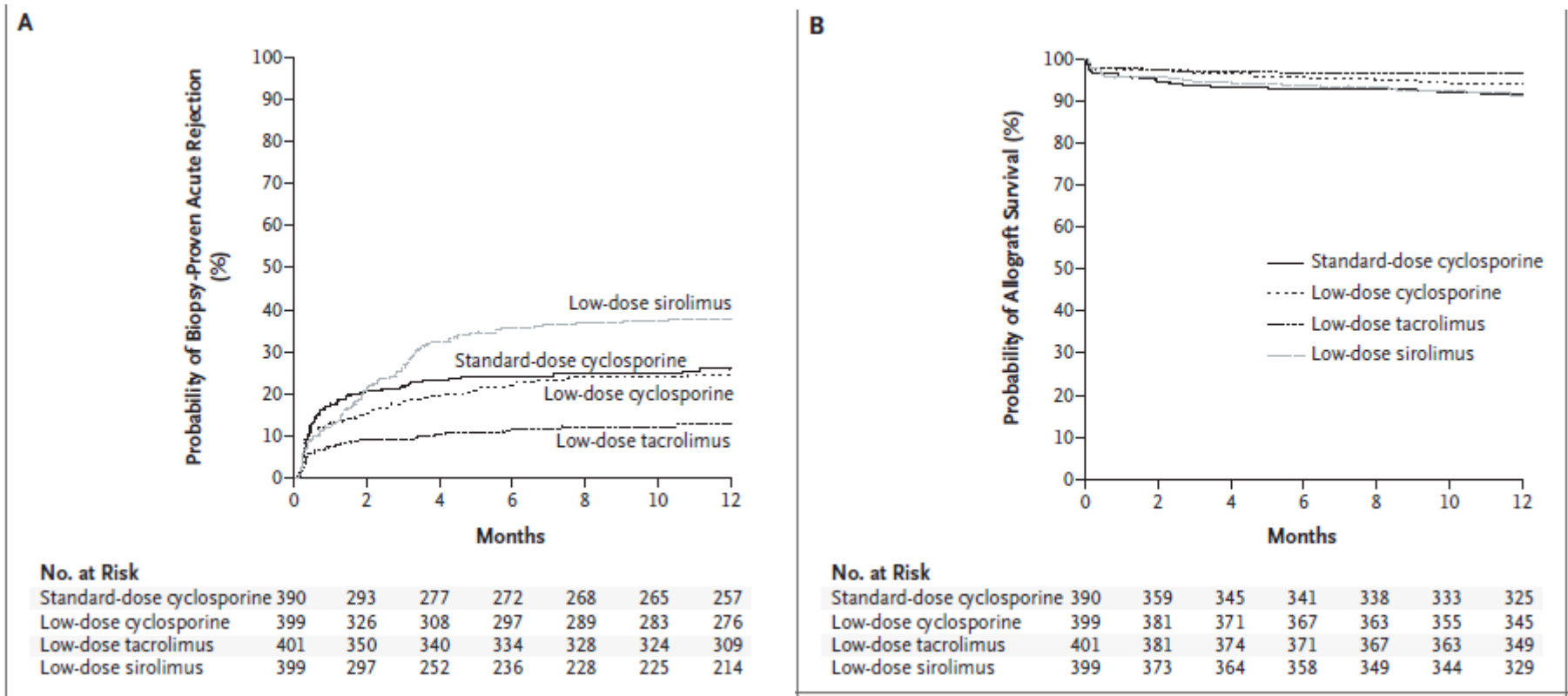


EVE disminuye la biodisponibilidad oral de TAC de una manera dosis-dependiente<sup>24</sup>. Por tanto, es mandatorio ajustar dosis y niveles de ambos fármacos cuando se lleven a cabo estrategias de minimización con esta combinación de inmunosupresores

Un ensayo clínico muy potente (estudio **SYMPHONY**) demostró que el uso de **SRL de novo sin ICN** se asociaba con una alta tasa de disfunciones inmunológicas agudas y una peor función renal frente a otras pautas que incorporaban dosis plenas o reducidas de un ICN



se emplearon dosis y niveles bajos de SRL, lo cual puede constituir un sesgo de la eficacia



la guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) de práctica clínica en el trasplante renal desaconsejan el empleo de estos fármacos como inmunosupresión de inicio

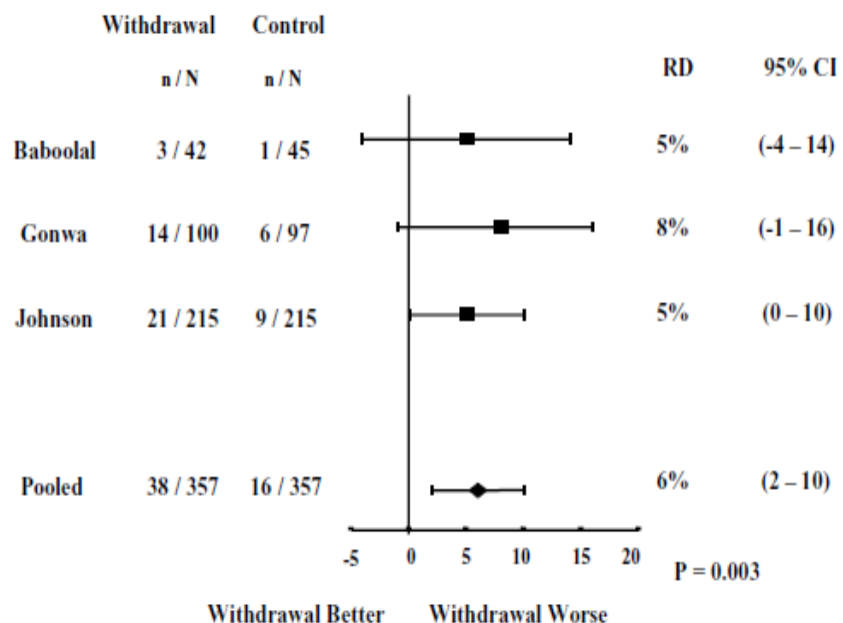
# Por lo tanto en el uso de inhibidores mTOR de novo:

- ✓ En dosis bajas y sin ICN se asocia con una mayor tasa de disfunción inmunológica y de complicaciones de la herida quirúrgica, por lo que no se recomiendan como inmunosupresión inicial
- ✓ El uso combinado de dosis bajas de un ICN más un anti-mTOR confiere protección inmunológica, al menos a corto plazo.

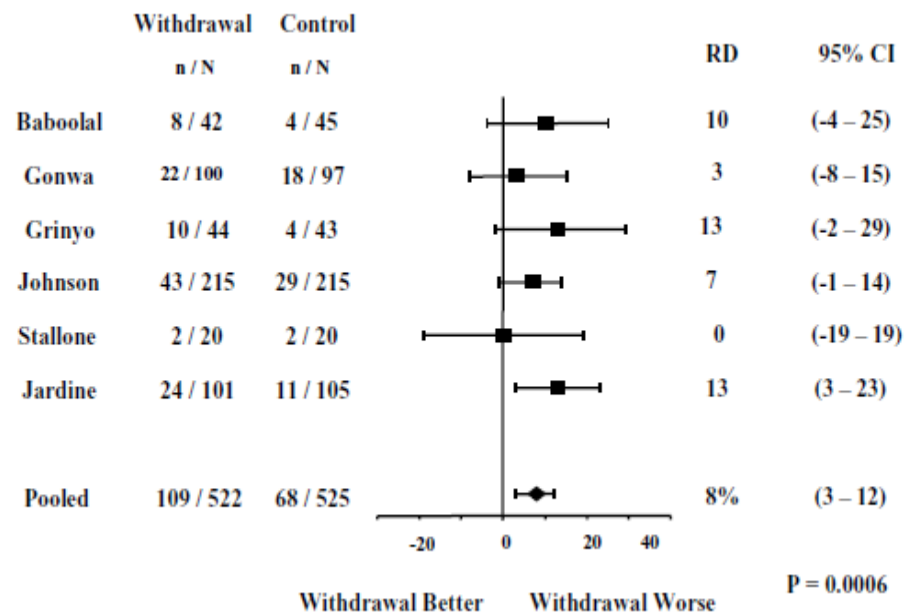
# Conversión precoz y tardía

- Es posible que la indicación principal de los fármacos anti-mTOR (SRL o EVE) radique en la sustitución del ICN en los primeros meses post-TX, una vez superada la tormenta inmunológica
- La reducción o la eliminación de la CsA en terapia con SRL durante los primeros meses post-TX podía ofrecer una mejor función renal con una aceptable supervivencia del injerto pese a un ligero incremento en la tasa de rechazos agudos

# Calcineurin Inhibitor Withdrawal from Sirolimus-Based Therapy in Kidney Transplantation: A Systematic Review of Randomized Trials



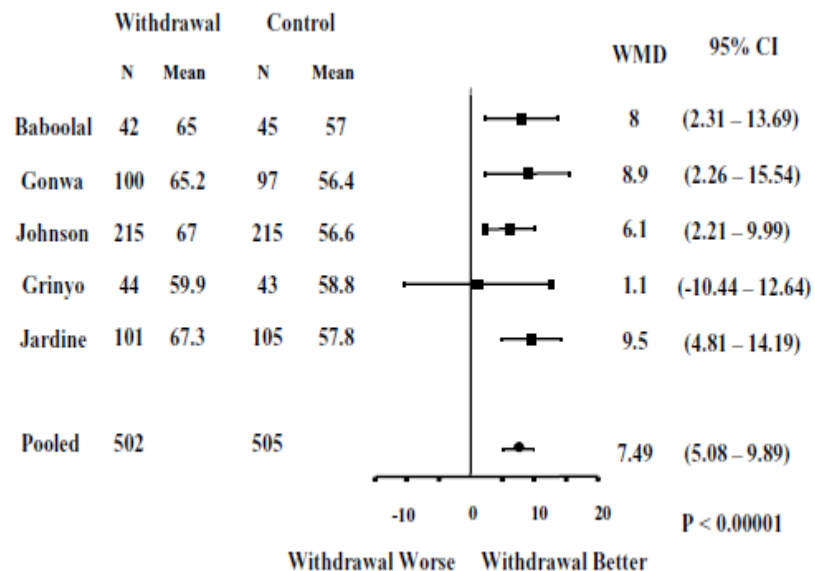
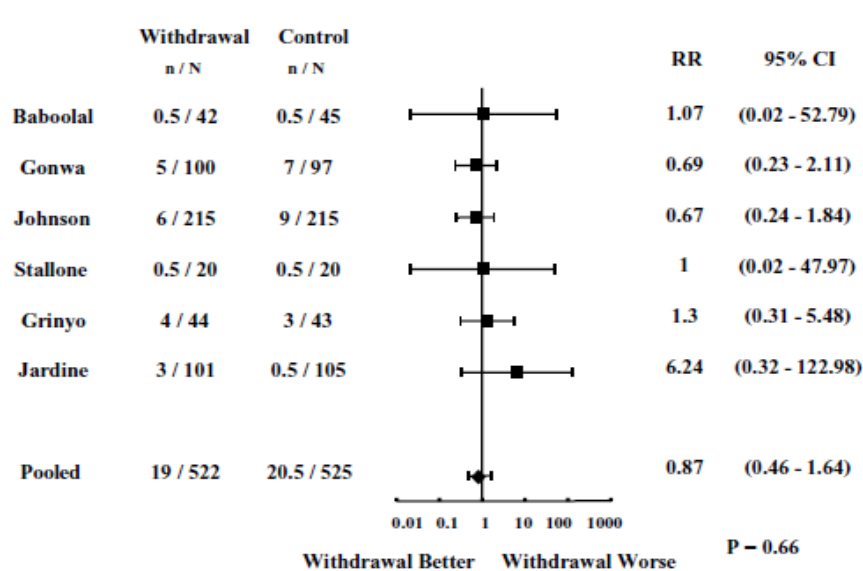
Absolute risk difference of acute rejection after calcineurin inhibitor withdrawal compared to the control group receiving combined calcineurin inhibitor and sirolimus therapy. RD, risk difference; 95% CI, 95% confidence interval.



Absolute risk difference of acute rejection since transplantation for the calcineurin inhibitor withdrawal group compared to the control group receiving combined calcineurin inhibitor and sirolimus therapy. RD, risk difference; 95% CI, 95% confidence interval.



# Calcineurin Inhibitor Withdrawal from Sirolimus-Based Therapy in Kidney Transplantation: A Systematic Review of Randomized Trials

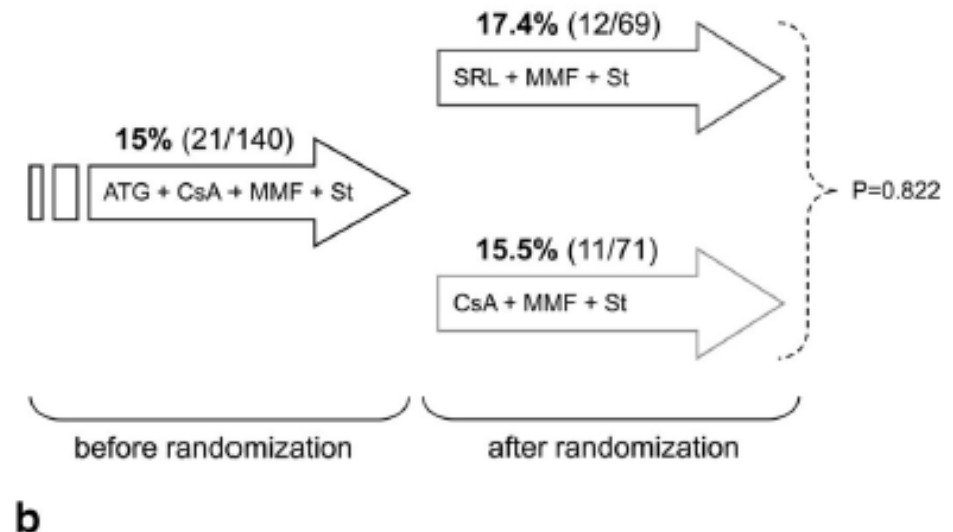
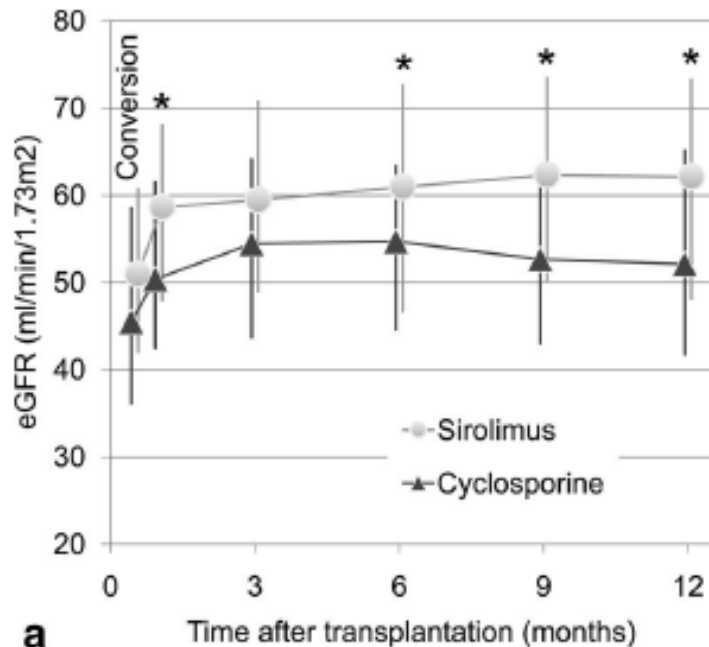


Relative risk of graft loss since transplantation for the calcineurin inhibitor withdrawal group compared to the control group receiving combined calcineurin inhibitor and sirolimus therapy. RR, relative risk; 95% CI, 95% confidence interval.

Weighted mean difference in creatinine clearance since transplantation for the calcineurin inhibitor withdrawal group compared to the control group receiving combined calcineurin inhibitor and sirolimus therapy. WMD, weighted mean difference; 95% CI, 95% confidence interval.

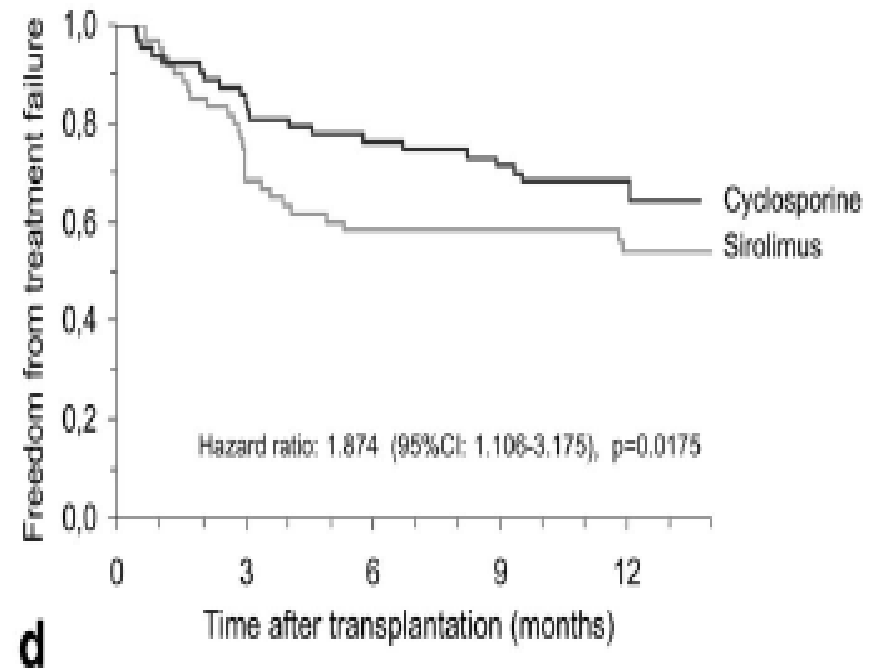
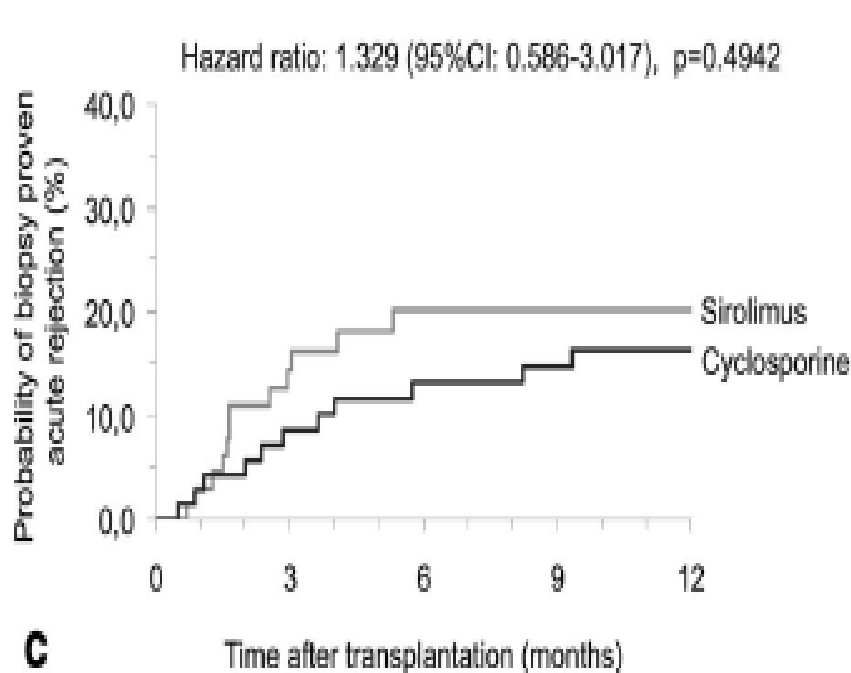


# Renal Function, Efficacy, and Safety of Sirolimus and Mycophenolate Mofetil After Short-Term Calcineurin Inhibitor–Based Quadruple Therapy in De Novo Renal Transplant Patients: One-Year Analysis of a Randomized Multicenter Trial: ESTUDIO SMART



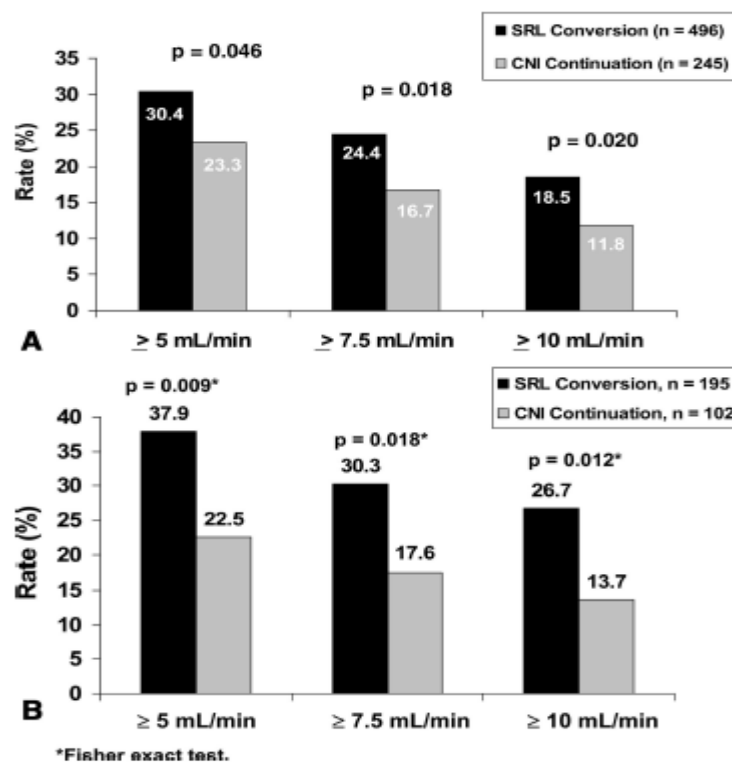
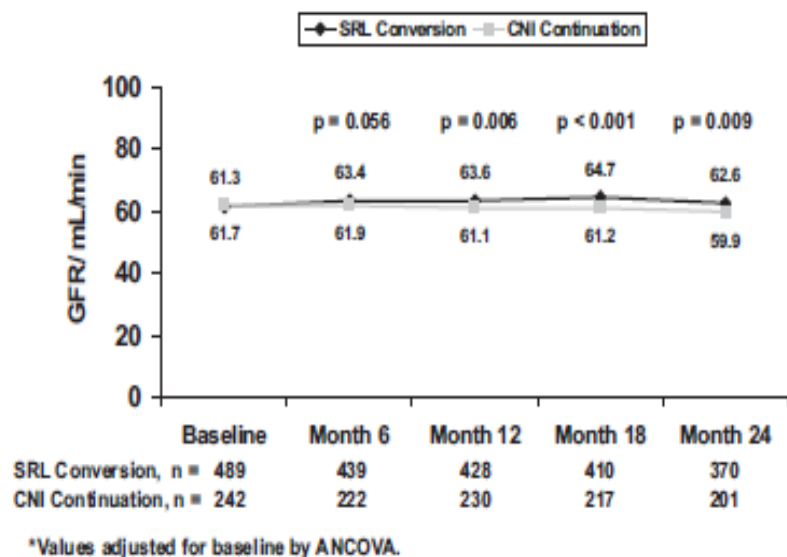
Transplantation • Volume 90, Number 2, July 27, 2010

# Renal Function, Efficacy, and Safety of Sirolimus and Mycophenolate Mofetil After Short-Term Calcineurin Inhibitor–Based Quadruple Therapy in De Novo Renal Transplant Patients: One-Year Analysis of a Randomized Multicenter Trial: ESTUDIO SMART



Transplantation • Volume 90, Number 2, July 27, 2010

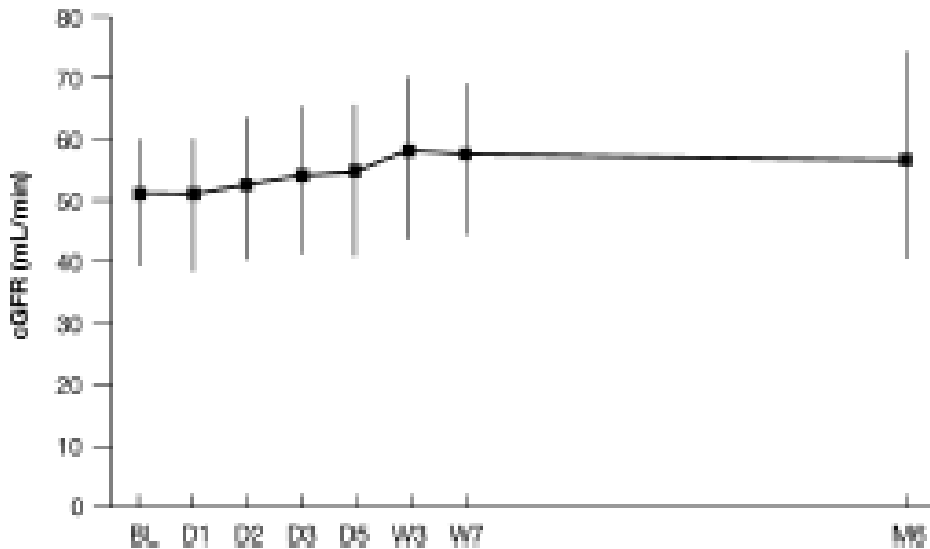
Por otro lado, en regímenes terapéuticos sin esta combinación farmacológica inicial (TAC más SRL), la sustitución de CsA/TAC por SRL desde el sexto mes post-TX mejoró significativamente la función renal, en especial en aquellos enfermos que partían de un mejor filtrado glomerular (>40 ml/min)



## Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Maintenance Therapy in Renal Allograft Recipients: 24-Month Efficacy and Safety Results From the CONVERT Trial



En conversiones abruptas y precoces (séptima semana post-TX) de CsA a EVE se evidencia un incremento significativo de la función renal con una aceptable tasa de rechazos agudos a los 6 meses de seguimiento



Calculated GFR (cGFR, MDRD formula) to month 6 after conversion to everolimus (n = 19). Values shown are mean  $\pm$  SD. The change from baseline to month 6 was significant ( $p = 0.001$ ).

# Por lo tanto...



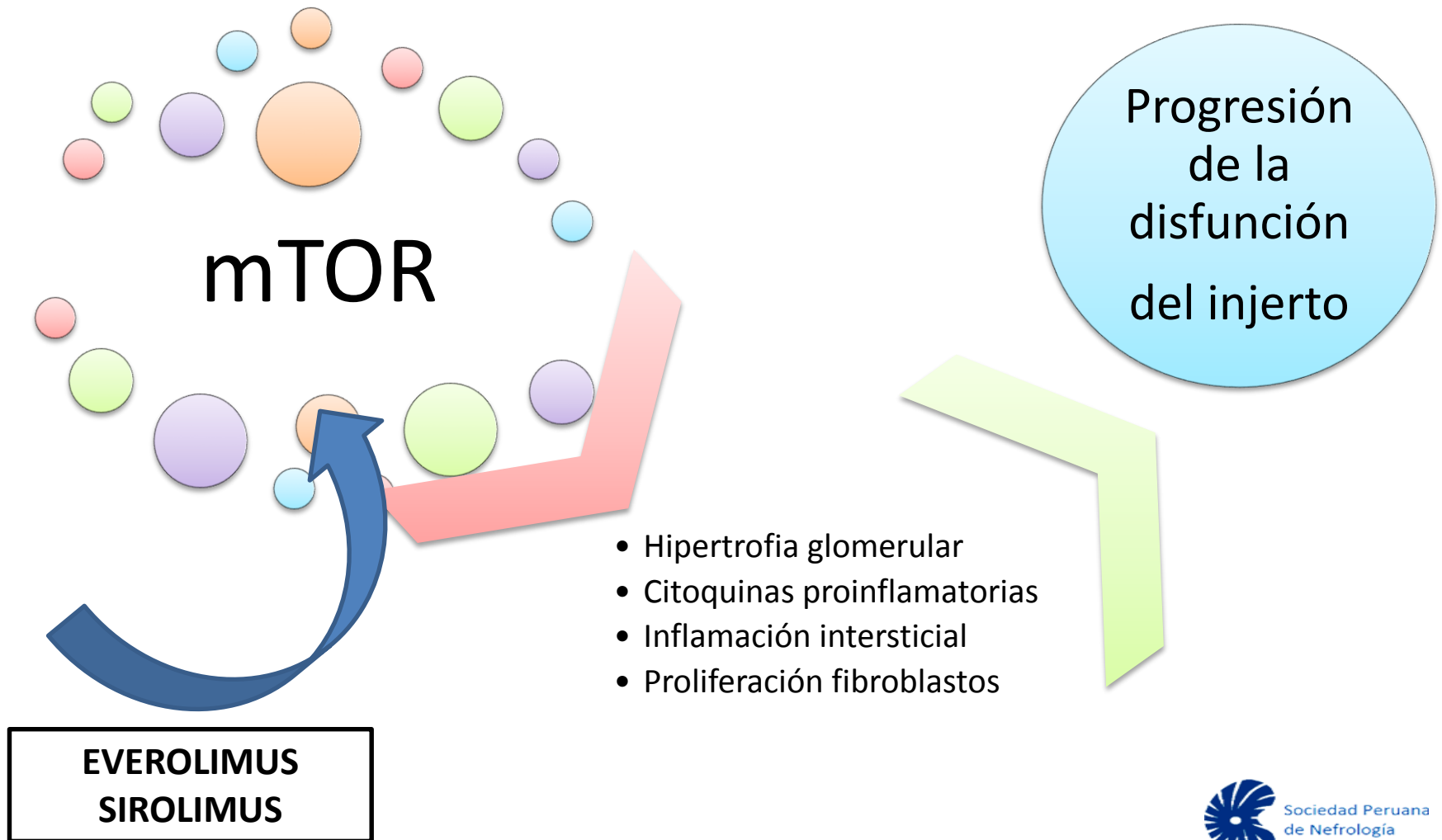
- ✓ la conversión de un ICN a un anti-mTOR se asocia con estabilidad de la función renal, lo que puede contribuir a evitar la progresión de la DCI.
- ✓ Como indican las guías KDIGO, esta actitud terapéutica debería considerarse especialmente en individuos de bajo riesgo inmunológico

# Evidencias en relación al Uso de los inhibidores mTOR

- ✓ PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA PRECOZ Y PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL
- ✓ **PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO**
- ✓ EFECTOS CARDIOVASCULARES
- ✓ DIABETES POST TRASPLANTE
- ✓ NEOPLASIAS DE NOVO



# Mecanismos de acción de los fármacos anti-mTOR para frenar la progresión de la disfunción crónica del injerto

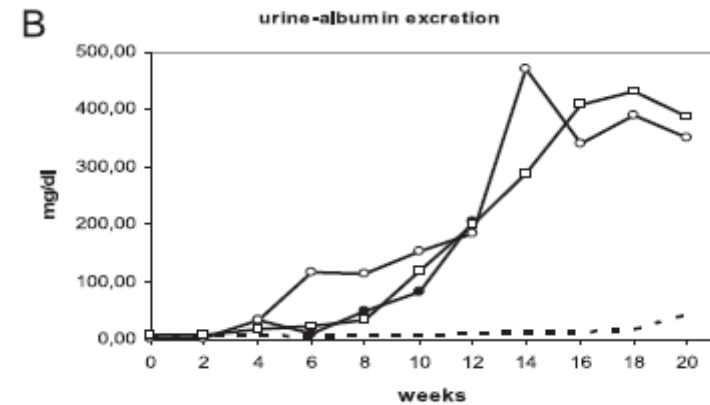
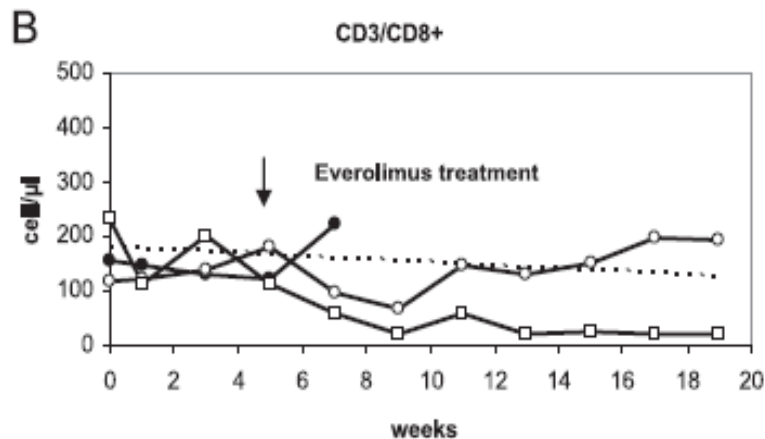
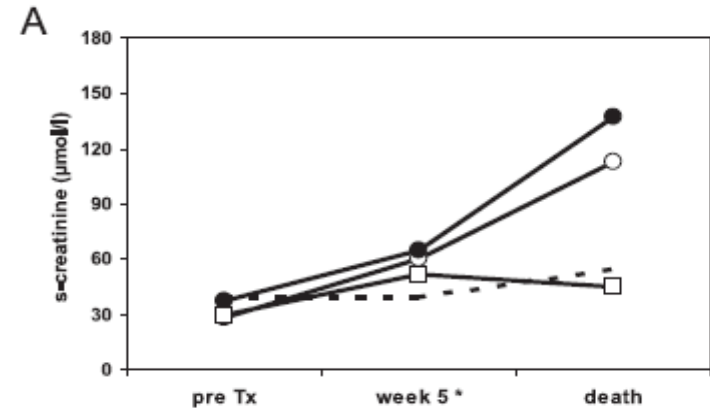
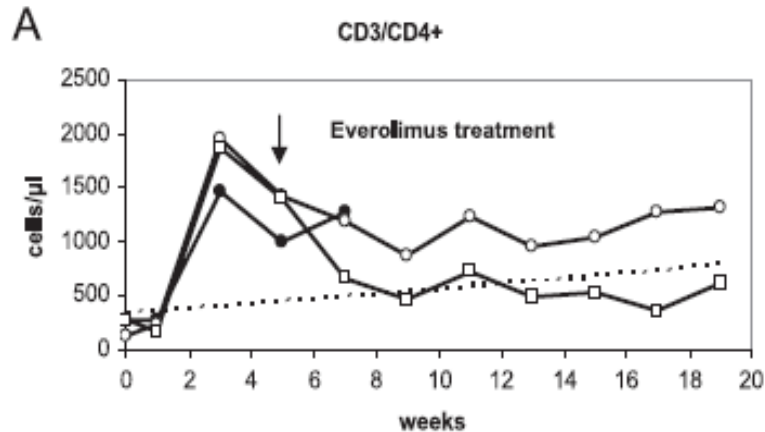


# PREVENCION DE LA DISFUNCION CRONICA DEL INJERTO

- En el modelo animal de rechazo crónico, EVE minimiza las lesiones histológicas inherentes a la DCI por mecanismos **antiproliferativos** o apoptosis de células que participan en el remodelado tisular
- EVE disminuye drásticamente el **infiltrado celular de la respuesta alogénica** y minimiza **la fibrosis intersticial/atrofia tubular**



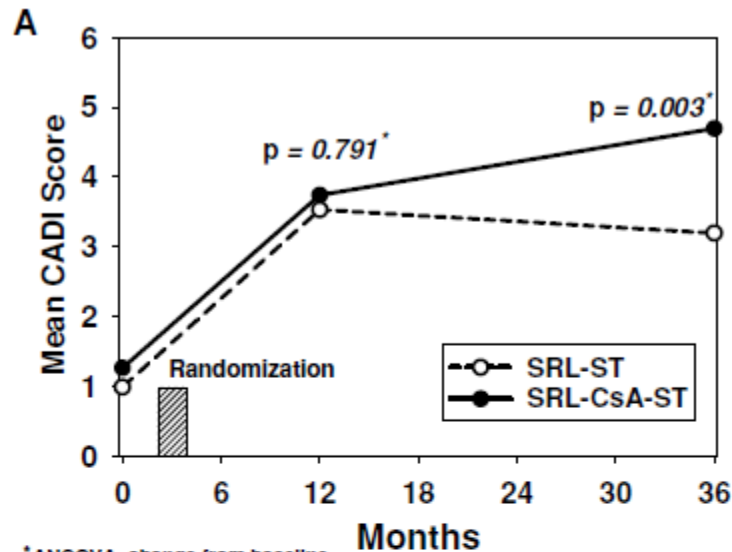
# PREVENCION DE LA DISFUNCION CRONICA DEL INJERTO



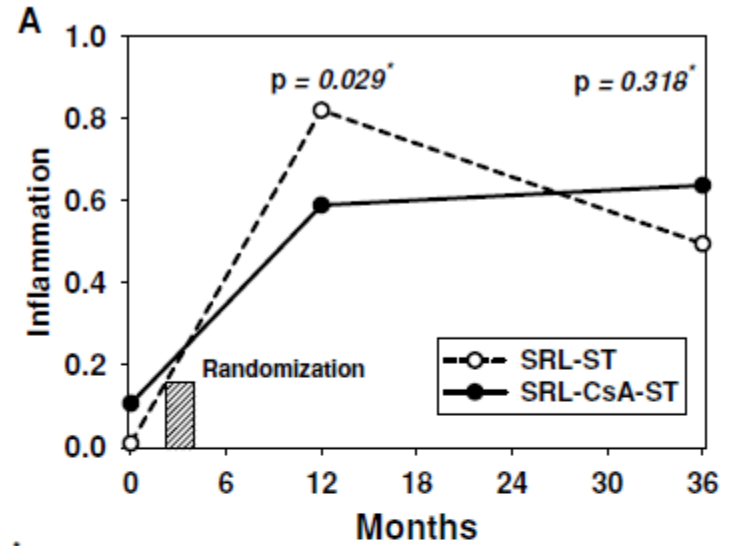
T-cell populations in the peripheral blood of the animals: group 1 (○), group 2 (□), and group 3 (●) (everolimus, ; - - - control). Week one, all groups: T-cell injection, week five: start of everolimus treatment in group 3.

# PREVENCION DE LA DISFUNCION CRONICA DEL INJERTO

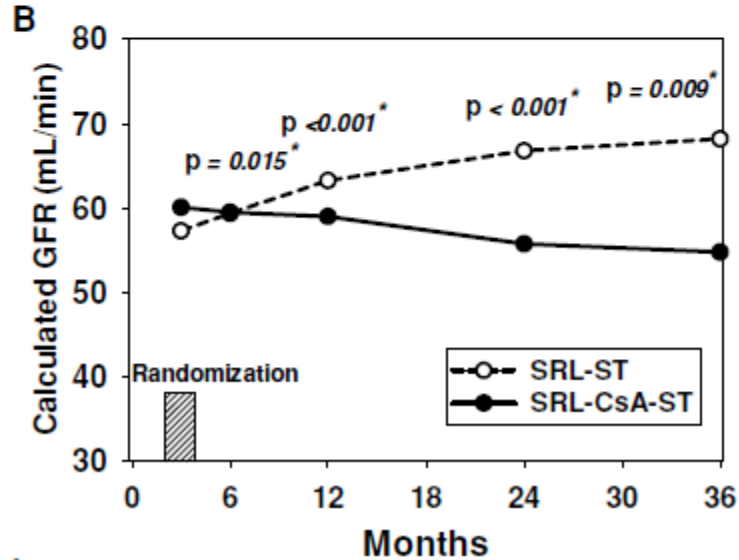
- Un estudio aleatorizado en pacientes con DCI mostró que la administración de SRL reducía notoriamente la **expresión intersticial** y vascular de moléculas **profibrogénicas**
- La conversión tardía de un ICN a un anti-mTOR (SRL o EVE), por DCI, ha mostrado sistemáticamente **mejoría o estabilidad** de la función del injerto renal



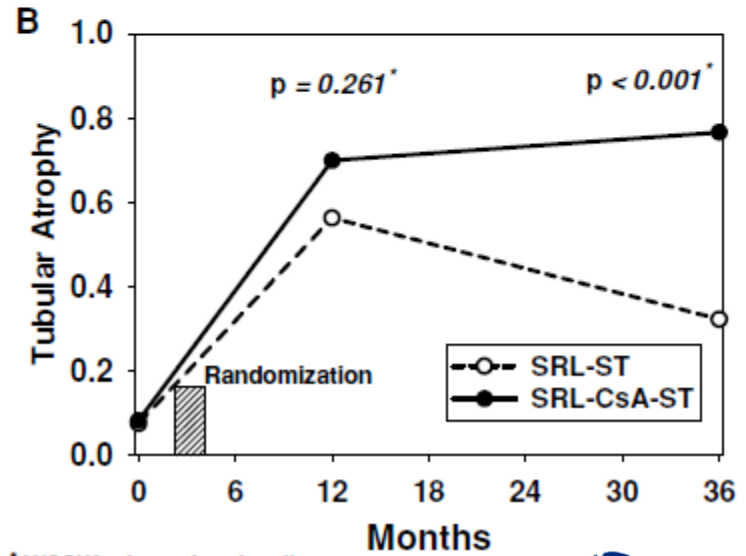
\* ANCOVA; change from baseline



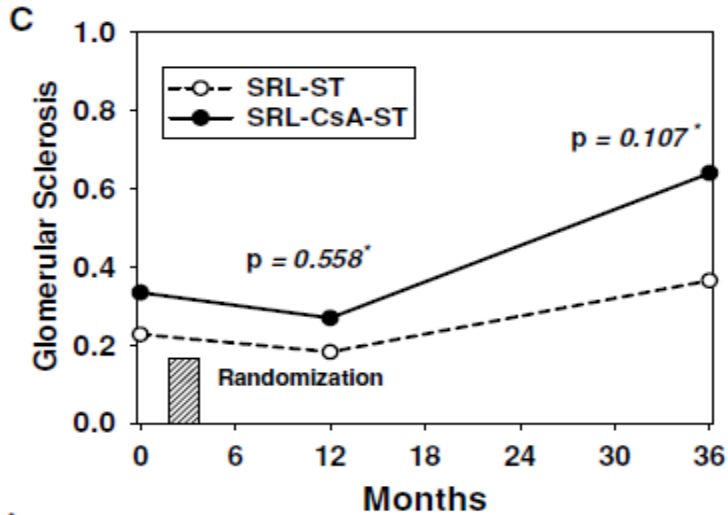
\* ANCOVA; change from baseline



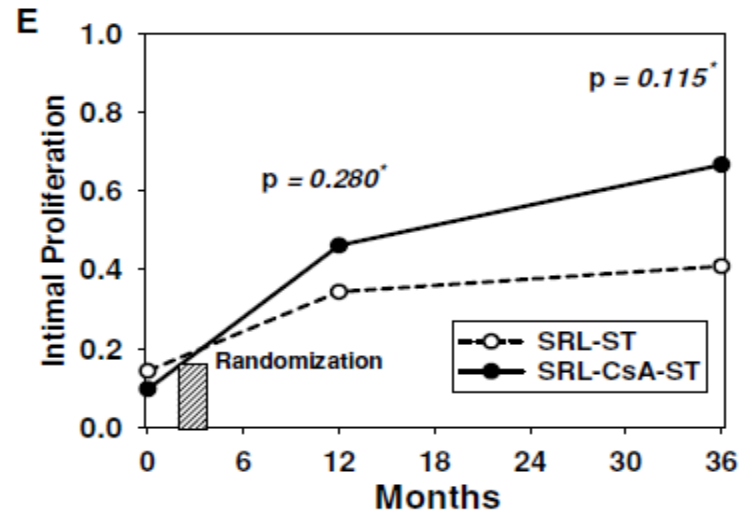
\* ANCOVA; change from baseline



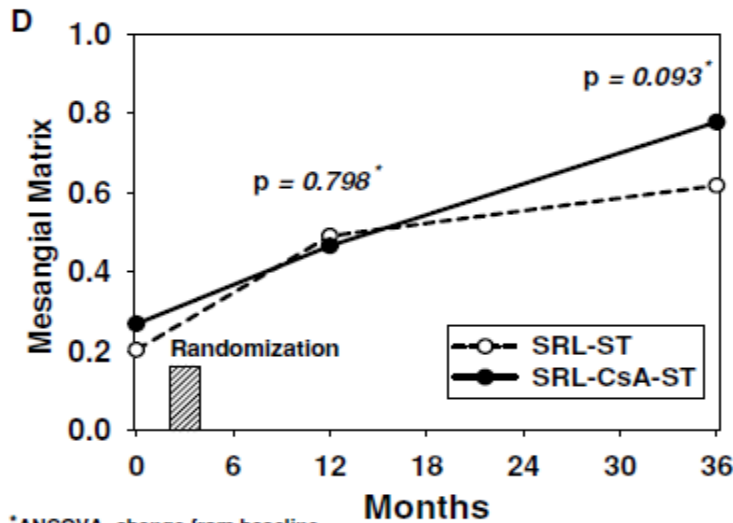
\* ANCOVA; change from baseline



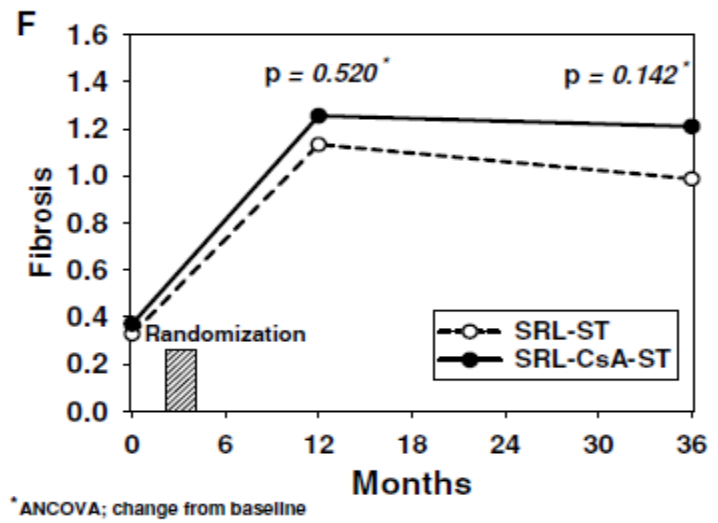
\*ANCOVA; change from baseline



\*ANCOVA; change from baseline



\*ANCOVA; change from baseline



\*ANCOVA; change from baseline

# Por lo tanto...



- ✓ Las guías KDIGO sólo «sugieren» (pero no recomiendan contundentemente) este cambio terapéutico en pacientes con DCI.
- ✓ Los anti-mTOR preservan la producción de interferón-gamma, ***molécula con importante actividad antivírica***, lo cual puede prevenir también la aparición de ***nefropatía crónica por poliomavirus BK***

# Evidencias en relación al Uso de los inhibidores mTOR

- ✓ PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA PRECOZ Y PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL
- ✓ PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO
- ✓ **EFFECTOS CARDIOVASCULARES**
- ✓ DIABETES POST TRASPLANTE
- ✓ NEOPLASIAS DE NOVO

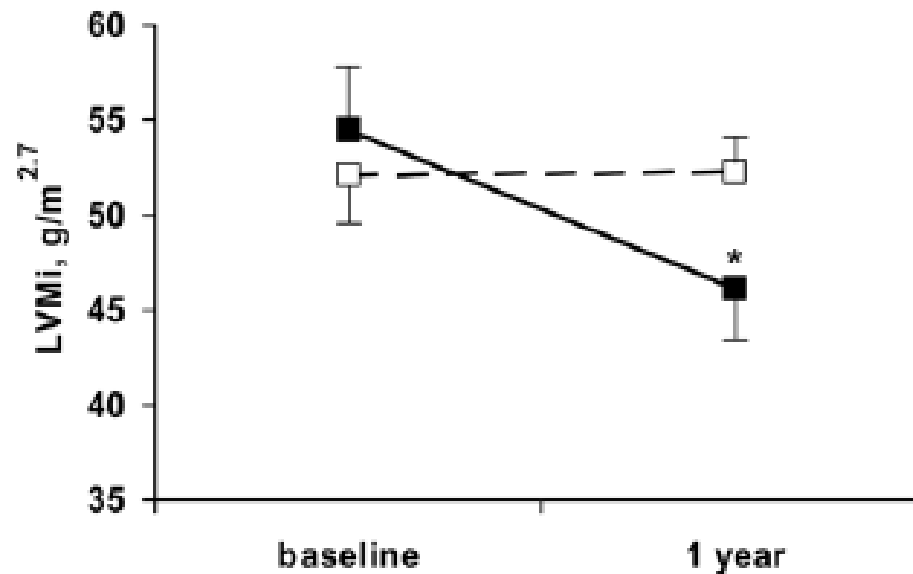


# EFFECTOS CARDIOVASCULARES

- En el corazón, SRL inhibe la proteína mTOR, la cual regula la síntesis proteica intracelular que interviene en el desarrollo de hipertrofia ventricular cardíaca
- estudios observacionales muestran que la conversión clínica de un ICN a SRL disminuye significativamente la masa ventricular izquierda (aproximadamente un 30%)

## Changes in Echocardiographic Data From Baseline to 12 Months and Between-Group Comparison of Change in 13 Renal Transplant Recipients on SRL Therapy and 26 Controls

	Difference Between Final and Baseline Values		Controls v SRL	
	SRL	Controls	Effect	<i>P</i>
EDD (mm)	-1.2 ± 3.7 (0.2)	-0.1 ± 4.0 (0.6)	1.1 ± 1.3 (-1.6 to 3.8)	0.4
IVS <sub>d</sub> (mm)	-1.5 ± 1.6 (0.007)	-0.04 ± 1.6 (0.9)	1.53 ± 0.6 (0.3 to 2.6)	0.01
PW <sub>d</sub> (mm)	-0.8 ± 1.0 (0.02)	0.1 ± 1.8 (0.7)	0.9 ± 0.5 (0.2 to 1.9)	0.1
RWT	-0.02 ± 0.06 (0.5)	-0.01 ± 0.11 (0.7)	0.03 ± 0.06 (-0.05 to 0.1)	0.8
FS (%)	1.4 ± 3.7 (0.3)	0.1 ± 4.1 (0.9)	-1.3 ± 1.5 (-1.7 to 4.2)	0.4
LVMi (g/m <sup>2.7</sup> )	-8.5 ± 7.7 (0.002)	0.2 ± 6.6 (0.8)	8.6 ± 2.4 (3.8 to 13.4)	<0.001
LVMi decrease (yes/no)	12/1 (92/18)	10/16 (38/62)		0.002





# Evidencias en relación al Uso de los inhibidores mTOR

- ✓ PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA PRECOZ Y PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL
- ✓ PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO
- ✓ EFECTOS CARDIOVASCULARES
- ✓ **DIABETES POST TRASPLANTE**
- ✓ NEOPLASIAS DE NOVO



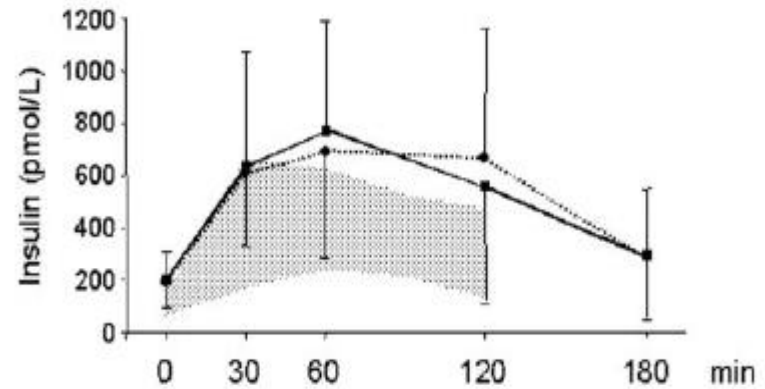
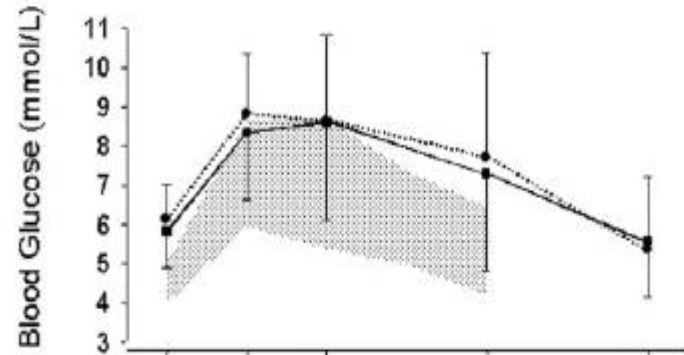
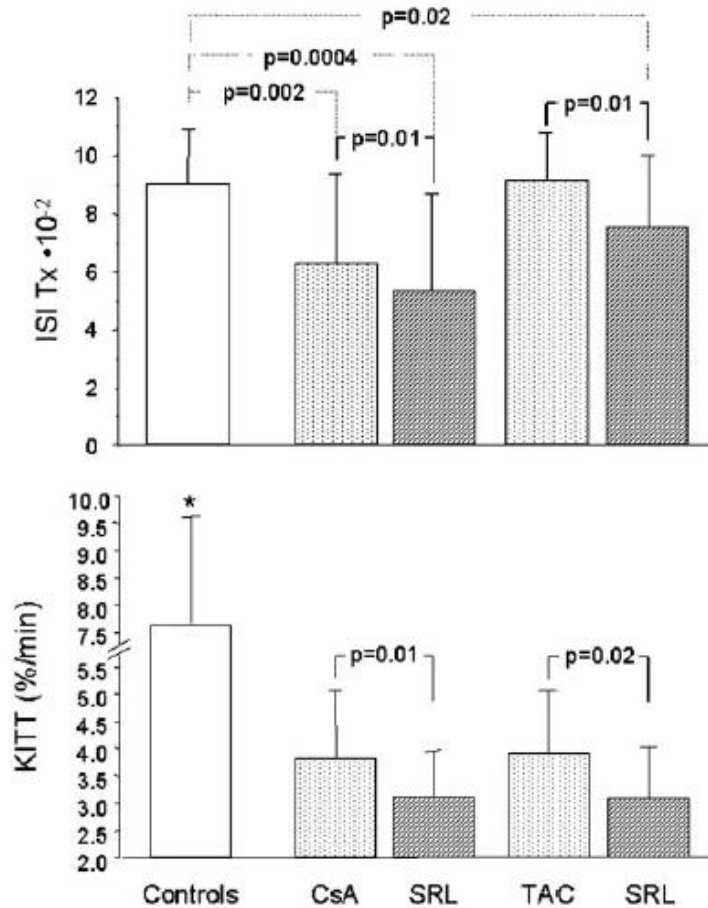
# DIABETES POST TRASPLANTE

- La proteína mTOR regula la proliferación de la célula beta e interviene en la cadena de señalización intracelular de la insulina
- En pacientes estables con DCI, la conversión de CsA a SRL genera resistencia a la insulina expresada por una mayor expresión de los receptores insulínicos celulares IRS-1 e IRS-2

Am Soc Nephrol 16: 3128–3135, 2005

Dr. C. León

# DIABETES POST TRASPLANTE

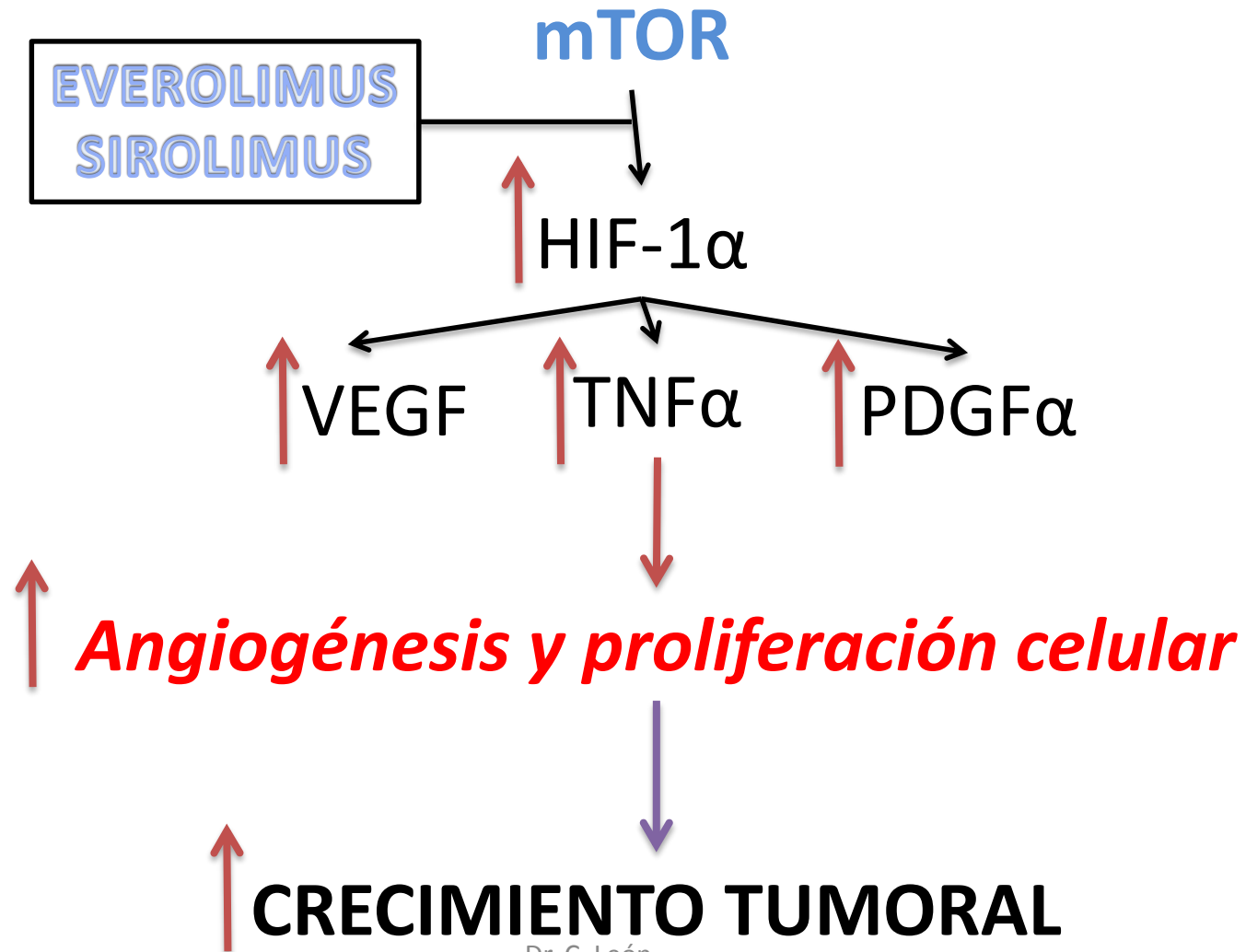


# Evidencias en relación al Uso de los inhibidores mTOR

- ✓ PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA PRECOZ Y PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL
- ✓ PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO
- ✓ EFECTOS CARDIOVASCULARES
- ✓ DIABETES POST TRASPLANTE
- ✓ **NEOPLASIAS DE NOVO**



# NEOPLASIAS DE NOVO



# NEOPLASIAS DE NOVO

- La proteína mTOR estimula la producción de factores de crecimiento (VEGF, PDGF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) que incrementan la angiogénesis, la Proliferación celular y el crecimiento tumoral
- De ahí que SRL y EVL puedan frenar potencialmente el desarrollo y el crecimiento de las células neoplásicas
- SRL puede retrasar el desarrollo de nuevas neoplasias e inducir regresión de lesiones preexistentes frente a aquellos enfermos que recibieron CsA

# Por lo tanto...



- ✓ la guías KDIGO sugieren el empleo de fármacos anti-mTOR en enfermos sometidos a TX con Sarcoma de Kaposi u otras lesiones tumorales cutáneas.
- ✓ En cualquier caso, se requieren estudios controlados que confirmen el beneficio de los anti-mTOR en el tratamiento de los procesos tumorales

# AGENDA



- ✓ MECANISMO DE ACCION DE LOS INHIBIDORES mTOR
- ✓ SITUACION ACTUAL DE LOS INHIBIDORES mTOR EN TRASPLANTE RENAL
- ✓ **FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO**
- ✓ ESTRATEGIAS PARA EL USO OPTIMIZADO DE INHIBIDORES DE mTOR
- ✓ CONCLUSIONES



# FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO

- Mala experiencia inicial en IS *de novo*:
- Como sustituto de los CNI:
  - *Dosis y niveles iniciales demasiado elevados*
  - *Efectos adversos inesperados y precoces: colecciones e infección de la herida quirúrgica, hernias, fístulas, linfoceles*
  - *Mucositis, acné*
  - *Resultados del ensayo clínico Elite-Symphony*
- Asociado a los CNI
  - Potencia su nefrotoxicidad

Se recomienda retrasar su empleo hasta el tercer mes y retirar el CNI a partir de ese momento

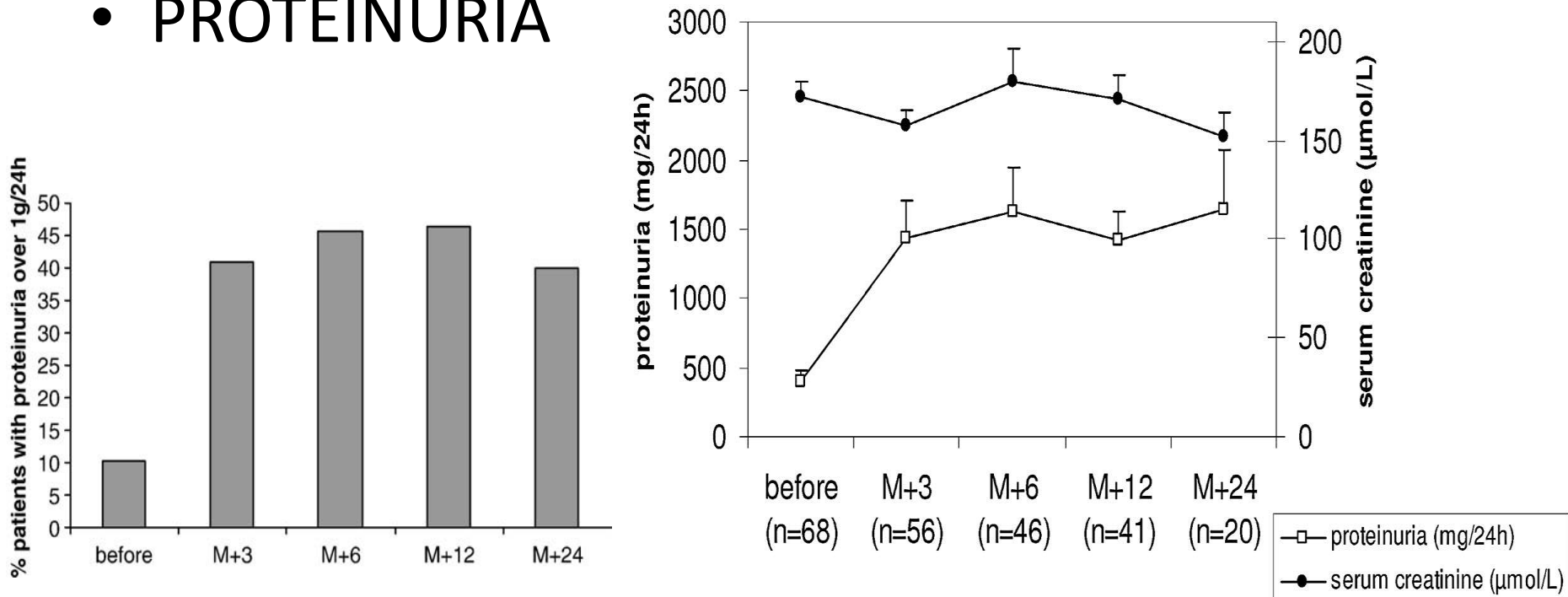
# FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO

- excreción urinaria MASIVA de proteínas se ha observado después de la conversión de IC a inhibidores mTOR, especialmente , en receptores de trasplante renal con nefropatía crónica del injerto
- La proteinuria es un marcador directo de mal pronóstico y causa de pérdida del injerto

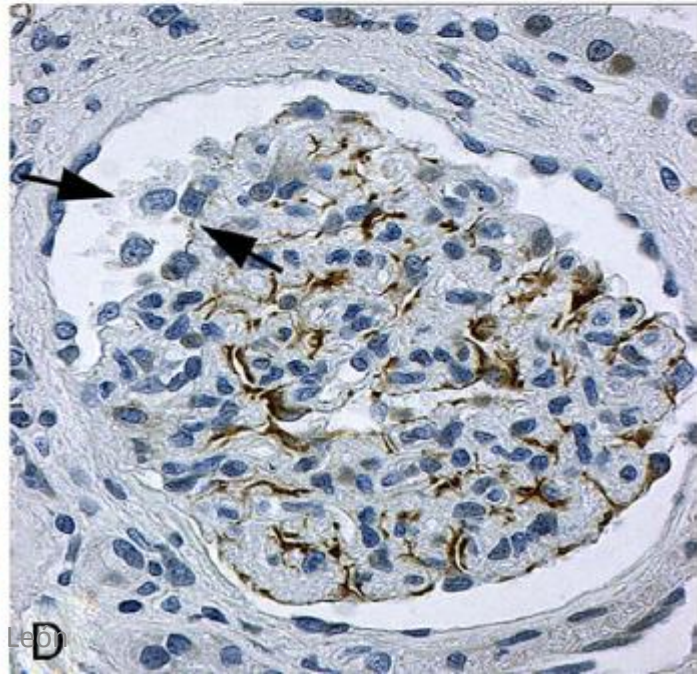
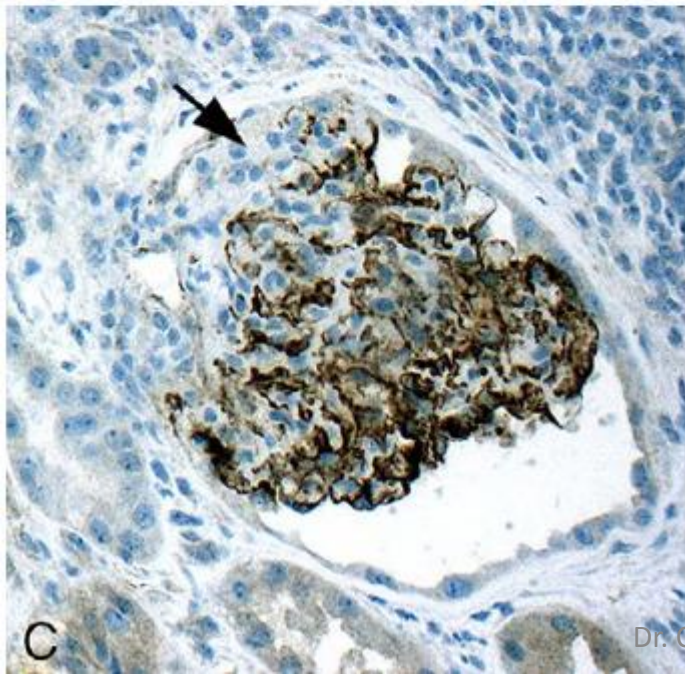
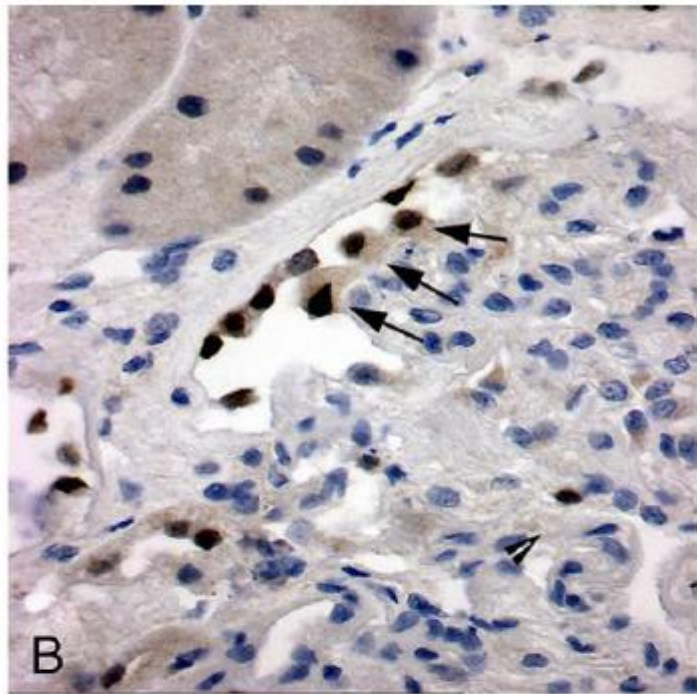
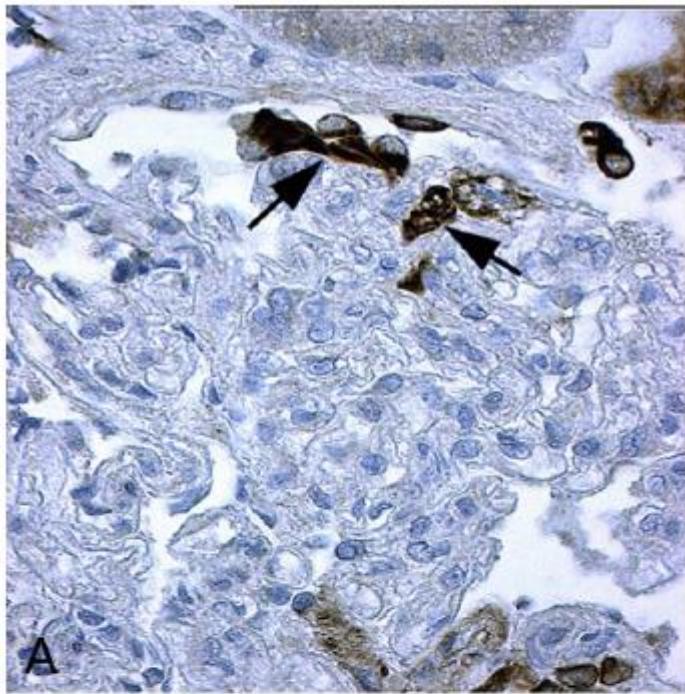
Transplantation Volume 80, Number 9, November 15, 2005

# FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO

## • PROTEINURIA



De 68 pacientes , 10,3 % tenían un proteinuria más de un gramo / 24h antes de la conversión y respectivamente 41.1 % , 45,7 % , 46,3 % y 40 % en 3 , 6 , 12 y 24 meses



# FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO

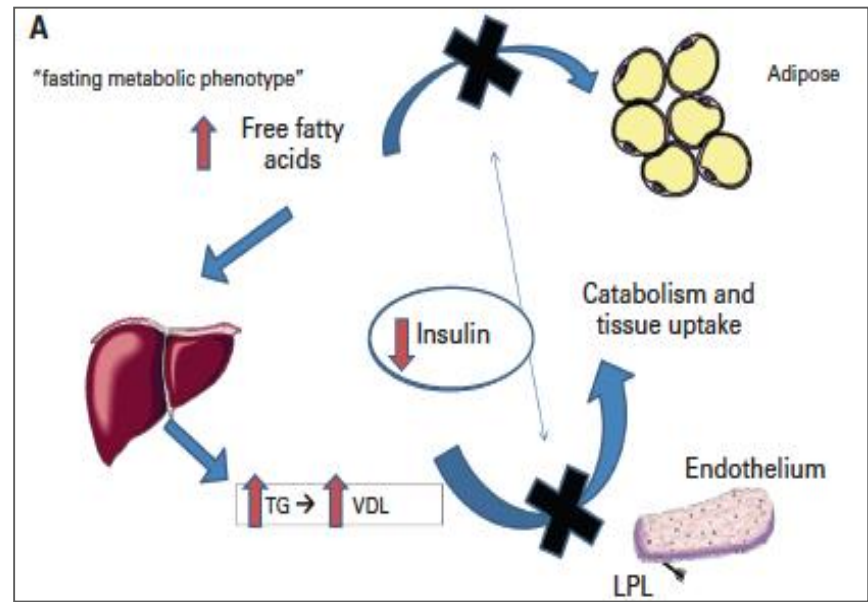
## HIPERLIPIDEMIA

- Incidencia : 3 %
- Patrón: ↑CL total, LDL y TG.
- Frecuencia de ↑ LDL desconocida.  
(NO presente en CTCAE ver. 4).

- **Mecanismo:**

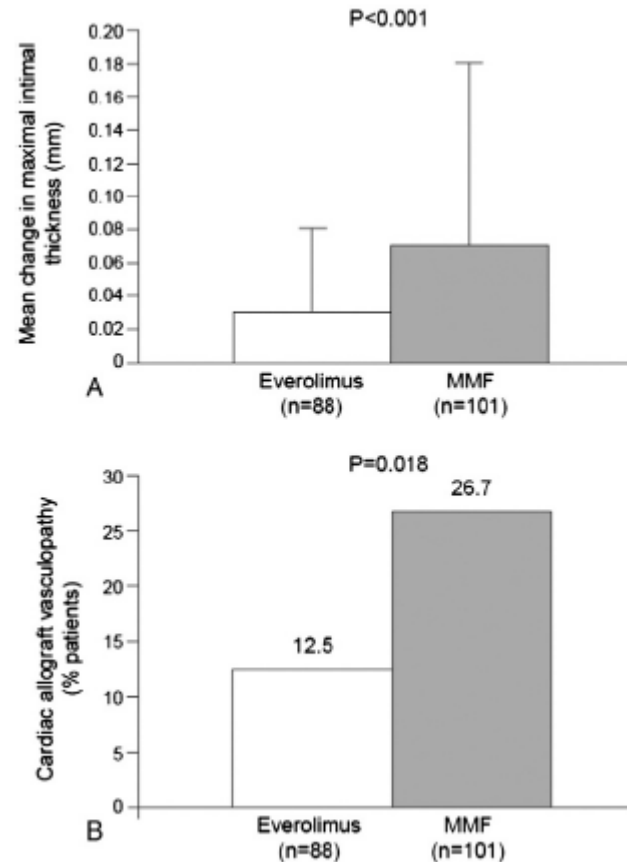
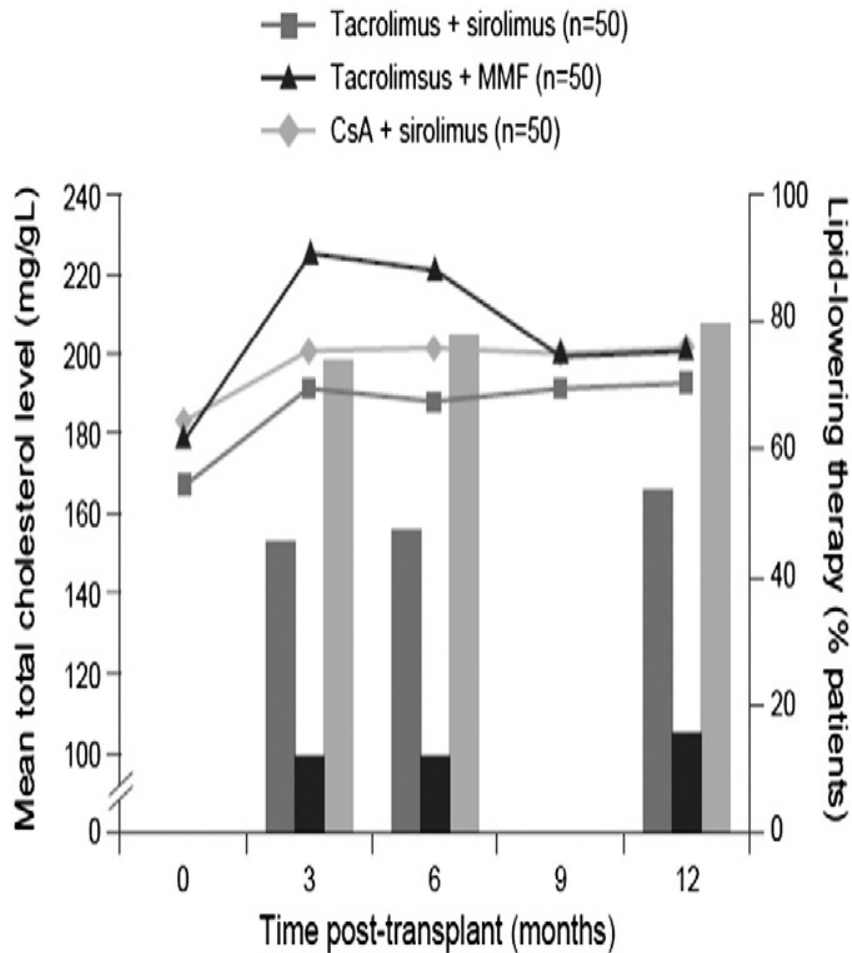
Fenotipo Metabólico “de ayuno”

Vía mTOR-S6K1 y la activación Receptor nuclear PPAR $\gamma^2$ .



Wullschleger S, Loewith R, Hall M. TOR signaling in growth and metabolism. Cell 2006; 124: 471-484.

# FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO



# FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO

- OTROS MENOS FRECUENTES

## ***MUCOSITIS*** :

Incidencia: 20 -70 %

**Dosis dependiente.** Disminuye a < dosis  
Aparecen tempranamente en el 1º ciclo.

**Inicio:** 1ª semana.



# FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO

- OTROS MENOS FRECUENTES

***FALLA EN EL CIERRE DE LA HERIDA***

***OPERATORIA :***

Incidencia de 10 a 20%

Aparición de Linfocele





# FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO

- OTROS MENOS FRECUENTES

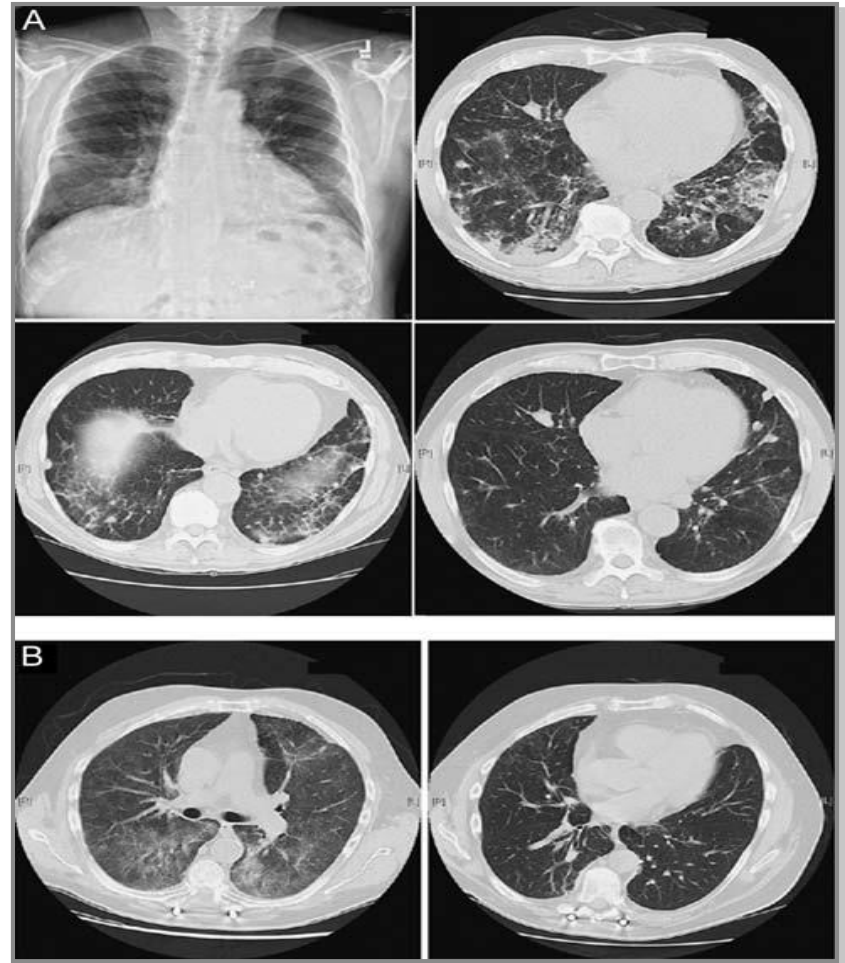
## **NEUMONITIS :**

**Incidencia:**

Everolimus hasta 38%

**Dosis dependiente.** Disminuye a < dosis  
Aparecen tempranamente en el 1º ciclo.

**Inicio:** 1 y 5ª semana.



# FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO

Adverse event	Everolimus (0.75 or 1.0 mg BID with reduced- or standard-dose TAC or CsA) <sup>a</sup>	Sirolimus (2 or 5 mg with CsA ± corticosteroids)
<b>Dermatologic disorders</b>		
Acne	5%–14%	10%–25%
Stomatitis/oral ulcers	3%–8%	10%–19% <sup>b</sup>
Rash	NR	5%–10%
<b>Wound-healing disorders</b>		
Any wound-healing event	11%–35%	3%–36%
Lymphocele	7%–16% <sup>c</sup>	5%–20%
Wound dehiscence	1.5%	NR
Incisional hernia	3%	18%
<b>Metabolic disorders</b>		
Hyperglycemia	12%–14%	NR
New-onset diabetes mellitus	5%–32%	20%–27%
Hyperlipidemia	21%–24%	30%–64%
Hypertriglyceridemia	4%	21%–57%
Hypercholesterolemia	16%–17%	20%–46%
Dyslipidemia	15%	NR
<b>Renal disorders</b>		
Proteinuria	3%–36% <sup>c</sup>	9%–10%
Nephrotic syndrome	NR	2%
<b>Pulmonary disorders</b>		
Pneumonitis	0%–7%	0%–5%
<b>Blood and lymphatic disorders</b>		
Anemia	8%–26%	11%–27%
Leucopenia	3%–12%	5%–12%
Thrombocytopenia	5%	6%–23%
<b>Hemodynamic disorders</b>		
Hypertension	17%–30%	21%–38%

# AGENDA



- ✓ MECANISMO DE ACCION DE LOS INHIBIDORES mTOR
- ✓ SITUACION ACTUAL DE LOS INHIBIDORES mTOR EN TRASPLANTE RENAL
- ✓ FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO
- ✓ **ESTRATEGIAS PARA EL USO OPTIMIZADO DE INHIBIDORES DE m TOR**
- ✓ CONCLUSIONES

# ESTRATEGIAS PARA EL USO OPTIMIZADO DE INHIBIDORES DE m TOR

- La mayor parte de efectos adversos se pueden evitar o minimizar con un uso correcto de dosis y niveles, selección de pacientes o administrando tratamiento eficaz
- Reducción significativa del riesgo de algunos tipos de cáncer en los estudios controlados (incluso asociado a CNI)
- Reducción significativa del riesgo de infecciones víricas (CMV, BK) en los estudios controlados
- Mejoría constante de la función renal, también cuando se asocia a dosis bajas de CNI, en los estudios controlados

Transplantation Reviews 28 (2014) 126–133

# ESTRATEGIAS PARA EL USO OPTIMIZADO DE INHIBIDORES DE m TOR

- Los ensayos clínicos más recientes demuestran que se puede utilizar mTORi de forma eficaz en pacientes de novo, asociado a dosis bajas de CNI, sin mayores complicaciones y manteniendo el perfil beneficioso (función renal, CMV, cáncer)
- Estudios recientes muestran en biopsias de protocolo que la combinación mTORi + CNI a dosis bajas se asocia a una mejor función renal y menor inflamación y fibrosis
- También los ensayos clínicos más recientes demuestran que se puede utilizar mTORi de forma eficaz en conversión, con mejoría de la función renal y menor incidencia de cáncer
- De los errores se aprende: actualmente se conoce mejor a qué pacientes no hay que convertir, cómo convertir y cómo manejar los efectos adversos si aparecen

Transplantation Reviews 28 (2014) 126–133

# ESTRATEGIAS PARA EL USO OPTIMIZADO DE INHIBIDORES DE m TOR

- En inmunosupresión de novo se debe administrar cuanto antes, preferentemente desde el primer día del trasplante, asociado a dosis bajas de CNI  
La mayoría de pacientes no presentan contraindicaciones para un uso temprano, lo que evita las conversiones posteriores
- Las biopsias de protocolo deben ayudar a decidir cuándo retirar el CNI o el mTORi, especialmente en presencia de nefrotoxicidad o rechazo subclínico

Transplantation Reviews 28 (2014) 126–133

# AGENDA



- ✓ MECANISMO DE ACCION DE LOS INHIBIDORES mTOR
- ✓ SITUACION ACTUAL DE LOS INHIBIDORES mTOR EN TRASPLANTE RENAL
- ✓ FACTORES QUE HAN CONTRIBUIDO A LIMITAR SU USO
- ✓ ESTRATEGIAS PARA EL USO OPTIMIZADO DE INHIBIDORES DE m TOR
- ✓ **CONCLUSIONES**

# CONCLUSIONES



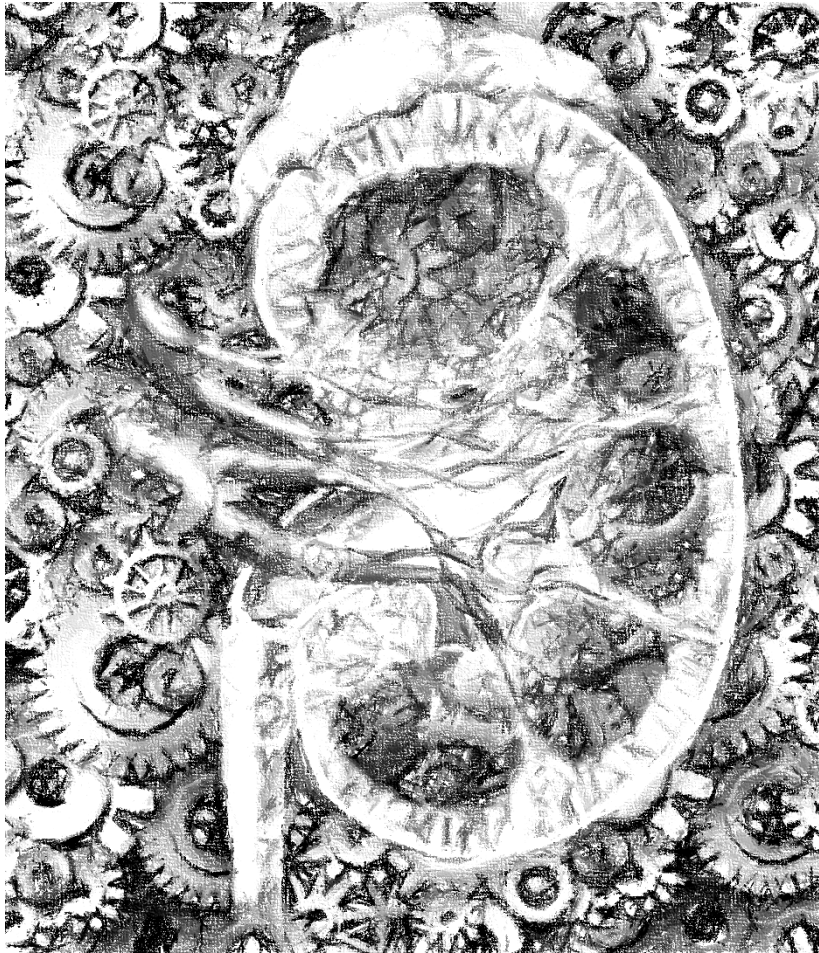
- ✓ El uso *de novo* de un anti-mTOR sin un ICN confiere mayor riesgo de rechazo y complicaciones de la herida quirúrgica tras el TX.
- ✓ La combinación inicial de dosis bajas de un anti-mTOR y un ICN proporciona una aceptable protección inmunológica a corto plazo.
- ✓ La conversión precoz de un ICN a SRL/EVE puede ofrecer, al menos, estabilidad de la función renal. Si esta maniobra terapéutica evita la disfunción crónica del injerto todavía se desconoce.



# CONCLUSIONES



- ✓ Con un bajo nivel de evidencia, los anti-Mtor reducen la masa ventricular izquierda y pueden, potencialmente, frenar la ateromatosis tras el TX.
- ✓ Los anti-mTOR pueden incrementar el riesgo de diabetes post-TX, especialmente en individuos predispuestos.
- ✓ SRL y EVE reducen la incidencia de incidencia de neoplasias de novo post-TX.



GRACIAS

[cristian.leon.r@upch.pe](mailto:cristian.leon.r@upch.pe)