



FORMACIÓN CONTINUADA

Nuevas evidencias de la actualidad bibliográfica en el trasplante renal

D. Hernández¹, D. Marrero-Miranda¹, J. M. González-Posada¹, J. Pascual², C. Quereda², Grupo Español de Nefrología Basada en la Evidencia

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. ²Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España).

INTRODUCCIÓN

Cualquier disciplina médica requiere para su adecuado desarrollo y crecimiento la incorporación puntual de las nuevas evidencias derivadas de las aportaciones científicas más relevantes. Dada la gran variabilidad que existe en el manejo clínico de los pacientes con trasplante renal (TX), este tratamiento sustitutivo necesita la integración entre la experiencia profesional de excelencia y un alto nivel de evidencia en cada uno de sus campos en aras de mejorar sus resultados. A lo largo de un año se publican en el ámbito clínico del TX unos 1.300 artículos en las diferentes revistas científicas con reconocido factor de impacto. Aunque esta cifra nos parece cuantitativamente abrumadora, en términos relativos, sin embargo, el número de ensayos clínicos publicados en la especialidad de Nefrología y en el terreno del TX está por debajo de otras subespecialidades médicas, como ha sido recientemente documentado¹. Asimismo, es muy posible que la calidad científica de los ensayos clínicos publicados sobre TX no sea la más óptima, puesto que sólo 2/3 de los mismos cumplen los criterios de calidad acorde a las normas internacionales preestablecidas². Con todo, es necesario la lectura crítica de las mejores evidencias que vayan surgiendo para incorporarlas en la práctica clínica diaria, pero esto conlleva un ingente consumo de tiempo y recursos de los que en muchas ocasiones carecemos. Con estas premisas, hemos seleccionado aquellos artículos de las diferentes fases cronológicas del TX, publicados a lo largo de un año

65 artículos seleccionados Período: octubre 2004- octubre 2005	
Temas	Revistas
• Lista de espera	• Transplantation 18
• Donante	• Am J Transplant 18
• Aspectos perioperatorios	• J Am Soc Nephrol 10
• Factores de riesgo del receptor y pronóstico	• Kidney Int 4
• Inmunosupresión inicial. Nuevos fármacos y estrategias	• Am J Kidney Dis 4
• Rechazo agudo. Nuevas perspectivas	• N Engl J Med 3
• Inmunosupresión de mantenimiento	• Cochrane database 2
• Optimización seguimiento post-trasplante	• Nefrología 2
• Complicaciones post-trasplante	• Lancet 1
• Trasplante renopancreático	• BMJ 1
• Trasplante de donante vivo	• J Am Coll Cardiol 1
• Trasplante Pediátrico	• Transpl Int 1
• Reentrada en diálisis	

Fig. 1.—Artículos seleccionados de las diferentes fases del trasplante renal publicados durante el periodo octubre 2004-octubre 2005.

(octubre 2004-octubre 2005) (fig.1), que por sus interesantes aportaciones o calidad científica creemos que pueden incrementar el nivel de evidencia en los diferentes campos de esta disciplina. En la tabla I se muestran los niveles de evidencia y recomendación modificados del centro de Oxford de Medicina basada en la Evidencia para una mejor comprensión del texto³.

LISTA DE ESPERA

Los pacientes en lista de espera para TX presentan una tasa de mortalidad global y cardiovascular mayor que los enfermos que reciben un injerto renal más allá del primer año posttrasplante^{4,5}. De este hecho, se deduce que existe una importante comorbilidad en estos pacientes durante su perma-

Correspondencia: Domingo Hernández
Urbanización San Diego, 51
38208 La Laguna (Tenerife) España
E-mail: dhmarrero@hotmail.com
domingohernandez@gmail.com

nencia en lista de espera (grado de recomendación B). Sin embargo, no es conocida la tasa de eventos cardiovasculares de estos enfermos y si las exploraciones cardiológicas no invasivas predicen la aparición de los mismos. En un estudio observacional, 604 enfermos en lista de espera para TX fueron clasificados en tres grupos de riesgo vascular a partir de la edad, presencia de diabetes o isquemia miocárdica previa. La tasa de eventos cardiovasculares permaneció constante durante los primeros tres años de seguimiento para los tres grados de riesgo, pero se disparaba dramáticamente (39/eventos/100 pacientes/año) durante la fase perioperatoria (2 semanas post-TX) en los enfermos con más riesgo cardiovascular (añosos, diabéticos, etc.) para disminuir posteriormente. Con todo, los test cardiológicos no invasivos no fueron, sorprendentemente, predictores de la aparición de tales eventos durante el seguimiento⁶ (grado de recomendación A). Por tanto, la estrategia más óptima para la evaluación cardíaca de los candidatos a TX es aún desconocida.

El grado de hipersensibilización de los enfermos en lista de espera condiciona la posibilidad de recibir un TX, así como los resultados del mismo a largo plazo. En un estudio randomizado, a doble ciego que comparó la administración de inmunoglobulinas iv frente a placebo en 101 pacientes hipersensibilizados (PRA \geq 50%), se observó que la infusión de inmunoglobulinas confería una reducción significativa de la tasa de anticuerpos frente al grupo control. La traducción clínica fue una aceptable tasa de rechazos agudos (10%) y supervivencia del injerto (80%) tras dos años de seguimiento⁷, lo cual aporta un buen nivel de evidencia a esta conducta terapéutica (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A).

DONANTE

Los análisis de agrupamiento son una herramienta estadística útil que nos permite identificar asociaciones de factores de riesgo, que de otra manera no podrían ser detectadas. En un estudio retrospectivo, se elaboró un índice pronóstico del injerto estratificado en cinco niveles a partir del análisis de agrupamiento de múltiples factores de riesgo (edad donante, raza, presencia de CMV, hipertensión, diabetes, isquemia fría e incompatibilidades) que fueron identificados mediante el análisis de Cox. La vida media estimada de los injertos disminuía significativamente a medida que aumentaba el nivel de riesgo. Asimismo, cuanto mayor era el nivel de riesgo del nuevo índice se incrementaba el riesgo rela-

tivo de pérdida de los injertos, y similares predicciones se observaron para donantes marginales y enfermos con necrosis tubular aguda⁸. Por tanto, esta nueva herramienta permite una mayor precisión pronóstica de los diferentes factores de riesgo del donante sobre la supervivencia del injerto (nivel de evidencia B).

Un inadecuado emparejamiento entre la edad del donante y receptor puede alterar los resultados del TX. Centrándonos en los injertos de donantes jóvenes (< 50 años) que son trasplantados en receptores de más edad del Registro Americano de Trasplantes, la supervivencia estimada de los injertos excedía la de los pacientes más añosos en las mismas condiciones de partida (7,4 vs 5,9 años). Más aún, la supervivencia proyectada de los injertos en la situación ideal (donante joven-receptor joven) fue de 22 años frente a sólo 15 años cuando un receptor longevo recibía un injerto de donante joven⁹. Obviando esta última situación, se habría incrementado una media de tres años la supervivencia del injerto, lo que conduce a replantear el adecuado emparejamiento entre la edad del donante y el receptor para obtener mejores resultados (grado de recomendación B).

ASPECTOS PERIOPERATORIOS

Ante grandes desproporciones entre el número de nefronas y el peso del receptor se ponen en marcha mecanismos adaptativos de hiperfiltración con albuminuria y pérdida de la masa renal funcional. En una cohorte de 1.142 pacientes se determinó el cociente entre el peso del injerto y el peso del receptor (g/kg), observándose un incremento del GFR en los injertos más pequeños que fueron trasplantados en receptores de mayor peso corporal. Por el contrario, injertos de mayor tamaño trasplantados en receptores de menor peso (> 4 g/kg) presentaron menos proteinuria. No se observó una peor supervivencia de los injertos más pequeños implantados en receptores de mayor peso, pero es posible que se requiera un mayor tiempo de seguimiento para observar una peor evolución. Este simple cociente puede ayudar a poner en marcha maniobras terapéuticas que eviten la hiperfiltración¹⁰ (nivel de evidencia 1b; grado de recomendación A).

Existe controversia sobre la utilización sistemática del catéter ureteral para preservar la anastomosis ureterovesical del TX. Un meta-análisis de 5 estudios randomizados y 44 series de casos demuestra que la incidencia de complicaciones urológicas (fuga urinaria distal o estenosis ureteral)

fue significativamente menor en los pacientes portadores de catéter ureteral (1,5 vs 9%) sin mayores complicaciones infecciosas¹¹. Esto ha sido confirmado también en una reciente revisión de la base de datos Cochrane¹². Por tanto, estos estudios aportan un alto nivel de evidencia (nivel de recomendación A) para la utilización rutinaria del catéter ureteral en el TX en aras de evitar estas complicaciones.

No hay consenso sobre el beneficio de los calcio-antagonistas para prevenir la necrosis tubular aguda post-TX. Una revisión de la base de datos Cochrane que incluyó diez ensayos controlados demostró que el uso de calcio-antagonistas durante el periodo perioperatorio se asocia con una reducción del 43% en la incidencia de necrosis tubular aguda postrasplante¹³. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela dada la gran heterogeneidad de los ensayos analizados.

FACTORES DE RIESGO DEL RECEPTOR Y PRONÓSTICO

El estudio del TX entre hermanos HLA-idénticos puede ser el mejor modelo clínico para analizar si los anticuerpos preformados no-HLA alteran el pronóstico del injerto renal. Un estudio a partir de la base de datos del International Collaborative Transplant Study demostró que el nivel de anticuerpos pretrasplante no-HLA tuvo un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto a largo plazo, ya sea en los trasplantes de vivo HLA-idénticos como en los de cadáver, pero este efecto fue más aparente tras el primer año de seguimiento. Por tanto, la respuesta inmunológica no dependiente de HLA juega un papel crítico, quizá más importante que lo que se creía, sobre la supervivencia del injerto renal a largo plazo¹⁴ (grado de recomendación B).

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo CV en portadores de injerto renal, pero no se conocía si esto condiciona una mayor morbi-mortalidad en esta población. En un estudio observacional, se observó que niveles de homocisteína > 12 $\mu\text{mol/L}$ pretrasplante, se asociaba a una peor supervivencia del paciente y del injerto y confería 2,4 veces mayor riesgo de muerte después de ajustar para otros factores confundentes. Los autores no muestran datos del hábito tabáquico, función renal o niveles de homocisteína durante el seguimiento, factores que pueden interferir con los niveles de homocisteína, pero sin duda, este hallazgo estimula una intervención terapéutica dirigida sobre este

factor¹⁵ (nivel de evidencia pronóstica 1b; grado de recomendación A).

Las calcificaciones vasculares pueden incrementar la mortalidad cardiovascular post-TX. En este estudio de cohortes de 1.117 pacientes, la presencia de calcificaciones vasculares evaluadas por una radiografía simple de abdomen se observó en el 25% de los pacientes antes del implante. Como era previsible los enfermos con calcificaciones presentaron una mayor mortalidad global y cardiovascular que aquellos sin este hallazgo. Asimismo, las calcificaciones vasculares fueron un predictor independiente de mortalidad ajustado para otros factores de riesgo, y este efecto fue más evidente en población no diabética¹⁶ (grado de recomendación B). Sin duda, esto puede ayudar a diseñar estrategias para optimizar el perfil de riesgo vascular post-TX.

El infarto agudo de miocardio (IAM) es muy frecuente tras el TX y condiciona una elevada mortalidad en estos pacientes (24% al 1 año y 50% a los 5 años), pero no se han identificado con claridad cuales son los factores de riesgo de esa entidad. En un estudio retrospectivo de más de 35.000 pacientes, se observó un incremento significativo de la tasa acumulativa de IAM (6-10 veces superior a población general). La diabetes pre y post-TX, la edad, la obesidad y otros factores comórbidos como la enfermedad cardiovascular pre-TX fueron factores independientes de riesgo de IAM, y éste incrementó significativamente el riesgo de muerte y de pérdida del injerto¹⁷ (grado de recomendación B). Los autores omiten importantes factores de riesgo durante la evolución como el tabaco, la HTA, o los marcadores de inflamación, pero este estudio aclara en parte la elevada incidencia de IAM tras el TX.

No se sabe la evolución post-TX de los pacientes con disfunción sistólica severa pre-TX, y si éstos son buenos candidatos a TX. En 103 pacientes con una fracción de eyección (FE) $\leq 40\%$ y episodios previos de fallo congestivo pre-TX, se observó un incremento significativo de la FE durante el 1º año post-TX y esto ocurrió en diferentes situaciones clínicas (diabéticos, revascularizados, o con FE < 20%). La traducción clínica fue que el 60% presentaron un leve déficit funcional (NYHA I) al final del estudio. Asimismo, una FE > 50% fue el único factor que se asoció a una menor tasa de hospitalizaciones y muerte post-TX. Finalmente, el tiempo en diálisis se asoció con menor FE pre-TX¹⁸ (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A). Por tanto, no deberíamos demorar la permanencia en diálisis de aquellos pacientes con descenso importante de la FE.

Las nuevas terapias antiviricas han replanteado el TX renal en pacientes con infección por VIH. Cuarenta pacientes con VIH estables (HIV < 400 copias

Tabla I. Niveles de evidencia y recomendación científica modificados del Centro de Oxford de Medicina basada en la Evidencia¹

Recomendación	Nivel de Evidencia	Tratamiento-Prevención	Pronóstico	Diagnóstico
A	1a	Revisiones sistemáticas (con homogeneidad*) de ECR	Revisiones sistemática de estudios de cohortes prospectivas (con homogeneidad*); Reglas de decisión clínica § validadas en diferentes poblaciones	Revisión sistemática de estudios de cohortes prospectivas (con homogeneidad*); Reglas de decisión clínica § validadas en diferentes centros y poblaciones
A	1b	ECR (con reducido intervalo de confianza)	Estudio de una cohorte prospectiva con un seguimiento ≥ 80%; Guías de decisión clínica § validadas en una sola población	Estudio de cohortes validando test diagnósticos específicos a partir de la experiencia previa con buenos** estándares de referencia; Guías de decisión clínica validadas § en un solo centro
B	2a	Revisiones sistemáticas (con homogeneidad*) de estudios de cohortes	Revisión sistemática (con homogeneidad*) de estudios de cohortes retrospectivas (cohortes históricas) o grupos control no tratados de ECR	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios diagnósticos con nivel > 2
B	2b	Estudio de una cohorte individual (incluyendo ECR de baja calidad)	Estudios de cohortes retrospectivas o seguimiento de pacientes de un grupo control no tratado de un ECR. Reglas de decisión clínica validadas en muestras separadas	Estudio de cohorte exploratorio con buenos** estándares de referencia; Reglas de decisión clínica validadas sobre partes separadas de una base de datos o de una población
B	3a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de casos y controles		Revisión sistemática de 3b y mejores estudios
B	3b	Estudio individual de casos y controles		Estudio de serie no consecutiva o sin aplicación consistente de los estándares de referencia
C	4	Serie de casos y estudio de cohortes o casos-control de pobre calidad científica §§	Serie de casos (y estudios pronósticos de cohortes de baja calidad científica***)	Estudio de casos-control con estándares de pobres o no independientes
D	5	Opinión de expertos sin explícita valoración crítica, basado en principio fisiológicos, o estudios experimentales	Opinión de expertos sin explícita valoración crítica, basado en principio fisiológicos, o estudios experimentales	Opinión de expertos sin explícita valoración crítica, basado en principio fisiológicos, o estudios experimentales

*: Que no existen grandes variaciones o heterogeneidad entre los resultados de los diferentes estudios individuales.
ECR, ensayo clínico randomizado.

§: Reglas de decisión clínica: algoritmos o sistemas de puntuación que conducen a una estimación pronóstica o categoría diagnóstica.

** : Los buenos estándares de referencia son independientes del test y pueden aplicarse de manera ciega.

§§: Un estudio de cohortes de baja calidad alude a uno que no define claramente los grupos comparadores y/o no consigue medir la exposición o los resultados de la misma manera en los individuos expuestos y no expuestos y/o no consigue controlar adecuadamente los factores de confusión y/o no consigue un seguimiento largo y completo de los pacientes. Un estudio de casos-controles de baja calidad representa uno que no define claramente los grupos comparadores y/o no consigue medir la exposición o los resultados en la misma manera en los casos y controles y/o no consigue identificar los factores de confusión.

***: Un estudio de cohortes pronóstica de baja calidad incluye una muestra sesgada a favor de los pacientes que ya presentan la variable objetiva o bien que la medición de la variable objetiva se realizó en menos del 80% de los pacientes del estudio.

1. Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation [online]. 2001. Available from: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels (referencia bibliográfica número 3).

de RNA, CD4 > 200 células/μL y tratamiento intenso antiviral), recibieron un injerto renal bajo tratamiento con basiliximab y dosis bajas de esteroides, ciclosporina (CsA) y sirolimus (SRL). A los 2 años se observó una aceptable supervivencia del injerto y paciente (71 y 82%, respectivamente) con una tasa de rechazos del 20% y buena función renal. Sorprendentemente, todos los enfermos presentaron unos CD4 > 400 células/μL y en ninguno se detectó RNA vírico al final del seguimiento¹⁹ (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A). Estos resultados dejan una puerta abierta para el TX en estos enfermos.

La infección por el virus de la hepatitis C incrementa el riesgo de morbi-mortalidad pos-TX, y la diabetes mellitus pudiera ser el nexo de unión para explicar esta mayor mortalidad. En un estudio retrospectivo de miles de pacientes la aparición de diabetes fue significativamente más frecuente en aquellos pacientes que recibieron un donante seropositivo. Asimismo, ambas condiciones fueron factores predictores independientes de muerte post-TX, pero el cálculo de vida estimada fue muy inferior en aquellos enfermos seropositivos que desarrollaron diabetes mellitus²⁰. Dos meta-análisis posteriores han confirmado estos hallazgos. La presencia de anticuerpos contra el

virus de la hepatitis C incrementa el riesgo para desarrollar diabetes postrasplante y empeora la supervivencia del paciente y del injerto renal^{21,22} (grado de recomendación A).

Obviamente, estos y otros factores comórbidos aumentan la mortalidad post-TX, pero no se conocía el valor predictivo de un índice pronóstico de mortalidad tras el TX. En un estudio de cohortes de 1.293 pacientes y tras la aleatorización de la muestra en dos subpoblaciones (población modelo y población a testar) se elaboró un índice pronóstico en función de 8 variables clínicas (edad, la presencia de diabetes, calcificaciones, HVI, tiempo en diálisis, enfermedad cardiovascular pre-TX, NTA y Cr sérica al alta > 2,5 mg/dl) que en la población modelo se asociaron a mayor mortalidad mediante el análisis de Cox. Así, los pacientes fueron asignados a tres grupos de riesgo de manera que a medida que se incrementa el riesgo aumenta significativamente la mortalidad²³ (nivel de evidencia pronóstica 1b). Por tanto, este índice puede ser útil para predecir a la cabecera del paciente la supervivencia, y en consecuencia activar las medidas terapéuticas oportunas para mejorar el pronóstico.

INMUNOSUPRESIÓN INICIAL. ENSAYANDO NUEVOS FÁRMACOS

FTY720 es un inmunomodulador que reduce la infiltración linfocitaria del injerto a través de un redistribución de estas células hacia los nódulos linfáticos. Un estudio randomizado, multicéntrico y abierto comparó la eficacia y seguridad de 4 dosis de FTY720 más CsA con la terapia convencional de Pred + CsA + MMF. El objetivo principal compuesto (muerte del injerto o paciente más rechazo agudo) fue significativamente menor en el grupo que recibió las dosis más alta de FTY720 (2,5 mg) frente a los otros grupos de tratamiento con una tasa de efectos adversos similar, pero la frecuencia cardíaca y el recuento linfocitario fueron significativamente menores en los que recibieron FTY720²⁴ (grado de recomendación A). Este fármaco, por tanto, muestra un buen perfil de eficacia y seguridad pero se necesitan estudios a más largo plazo para confirmar estos hallazgos.

El bloqueo de la co-estimulación linfocitaria con belatacept (LEA29Y) pudiera mejorar los resultados en TX. Un ensayo clínico, controlado, multicéntrico comparó la eficacia y seguridad de dos regímenes de belatacept (intenso y menos intenso) contra CsA en pacientes que recibieron basiliximab, prednisona y MMF. La tasa de rechazos agudos fue si-

milar en los 3 grupos terapéuticos, pero el GFR fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron belatacept. Asimismo, la proporción de nefropatía crónica del injerto fue significativamente menor con LEA29Y frente a CsA con similares efectos secundarios, pero los pacientes con LEA29Y recibieron menos hipolipemiantes e hipotensores²⁵ (grado de recomendación A). Aunque la administración iv puede limitar su uso, belatacept muestra una eficacia similar a la CsA y puede mejorar el pronóstico.

Everolimus es un anti-mTOR con una eficacia similar al SRL para prevenir el rechazo agudo. Sin embargo, no se conoce con exactitud la pauta terapéutica más idónea para alcanzar tal objetivo. Un estudio randomizado, multicéntrico europeo, a doble ciego, comparó la eficacia y seguridad de dos dosis de everolimus (1,5 y 3 mg), frente a MMF en pacientes que recibieron Pred + CsA. La tasa de rechazos fue similar en los tres brazos terapéuticos con aceptable función renal a los 12 meses de seguimiento en pacientes con y sin everolimus²⁶. Con un diseño idéntico, un estudio randomizado americano mostró resultados similares a más largo plazo (3 años)²⁷. En ambos ensayos se observó una similar supervivencia del injerto a los 36 meses de seguimiento entre los enfermos tratados con everolimus a dosis de 1,5 mg/día y MMF²⁶⁻²⁸. Finalmente, otro ensayo clínico comparó la eficacia del SRL con dosis plenas de CsA frente a dosis reducidas de la misma. El fallo de la eficacia compuesta (fallo del injerto, muerte o rechazo) fue significativamente menor en aquellos que recibieron dosis reducidas de CsA, y esto se acompañó de una mejor función renal a los 6 y 12 meses del inicio. Obviamente, los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de dosis plenas de CsA²⁹. Por tanto, everolimus puede ser una buena alternativa terapéutica inicial en el TX (grado de recomendación A), pero queda por aclarar su potencial papel protector en la nefropatía crónica del injerto a largo plazo.

INMUNOSUPRESIÓN INICIAL. ENSAYANDO NUEVAS ESTRATEGIAS

La comparación de la eficacia de un régimen libre de esteroides utilizando daclizumab, tacrolimus y MMF frente a esteroides + tacrolimus + MMF en un estudio randomizado, abierto y multicéntrico demostró que la tasa de rechazos agudos fue idéntica en ambos brazos terapéuticos sin diferencias significativas en la pérdida de injertos renales a los seis meses de seguimiento. Como era previsible, también se objetivó una optimización del perfil lipídico en

el brazo libre de esteroides, lo cual pudiera contribuir a mejorar los resultados a largo plazo³⁰ (grado de recomendación A). En esta línea, la combinación de tacrolimus con SRL ha sido poco explorada a tal efecto. Un ensayo clínico controlado comparó la eficacia y seguridad de un régimen utilizando SRL + tacrolimus frente a una terapia convencional con MMF y tacrolimus. La supervivencia del injerto y la tasa de rechazos agudos fueron similares entre los grupos. No obstante, los pacientes con función renal retrasada que recibían MMF presentaron mejor supervivencia con una optimización de la función renal, confirmando que esta combinación (SRL + tacrolimus) puede potenciar la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos³¹ (nivel de evidencia terapéutica 1b, grado de recomendación A).

Los ácidos grasos omega-3 tienen efectos inmunomoduladores en diferentes enfermedades inmunológicas, pero existe controversia sobre su efectividad en el TX³². Una meta-análisis y revisión sistemática de 16 ensayos clínicos que incluyó más de 800 pacientes no mostró un claro beneficio de estas sustancias sobre la supervivencia de los injertos, tasa de rechazos agudos o función renal. Sólo se comprobó una mejoría discreta del nivel de triglicéridos, lo cual despeja muchas dudas sobre la utilidad de estas sustancias en el campo del TX³³ (grado de recomendación A).

RECHAZO AGUDO. NUEVAS PERSPECTIVAS

El rechazo vascular en pacientes sin anticuerpos donante-específicos puede ser mediado por la activación de receptores AT1 de la angiotensina II (AII), causando lesión endotelial severa. En 33 pacientes con rechazo vascular refractario sin anticuerpos donante-específicos se observó que aquellos con anticuerpos agonistas de los receptores AT1 de la AII tenían una peor supervivencia del injerto. Asimismo, el losartán inhibió *in vitro* la respuesta a la estimulación de este receptor y los pacientes que recibieron losartán mostraron una mejor supervivencia que aquellos que no recibieron este tratamiento específico. Estos sorprendentes resultados dejan entrever que la administración precoz de bloqueantes del receptor AT1 de la angiotensina II desde etapas precoces del trasplante pudiera ser beneficioso para prevenir o mitigar la disfunción inmunológica del injerto renal³⁴ (grado de recomendación B).

Con todo, ha descendido la tasa de rechazos agudos en la década de los 90 y esto ha contribuido a mejorar la función renal ajustando para otros factores confundentes como la edad del donante. Esta

mejoría no ha sido gradual y fue más importante entre los años 1994-1997, coincidiendo con la introducción de los nuevos inmunosupresores. Asimismo, la magnitud de la mejoría del filtrado glomerular fue similar en los pacientes con y sin rechazo agudo independientemente de la era del TX. En cualquier caso, esto no se tradujo en una mayor supervivencia del injerto a largo plazo³⁵ (grado de recomendación B). En esta línea, un estudio multicéntrico de más de 10.000 pacientes trasplantados entre 1984-2002, evaluó el perfil de la función renal sobre el pronóstico del injerto. La supervivencia de los injertos mejoró en los últimos 4 años (1999-2002) con respecto a épocas previas (reducción del riesgo del 33%), y esto se acompañó de un menor deterioro de la función renal, potencialmente debido a una menor tasa de rechazos agudos y mayor estabilidad de la función renal³⁶ (grado de recomendación B).

INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO: EVITANDO ESTEROIDES O MINIMIZANDO ANTICALCINEURÍNICOS

Retirar esteroides puede contribuir a mejorar la supervivencia de pacientes con injerto renal pero esta actitud no se ha generalizado. Un meta-análisis sobre suspensión de esteroides en enfermos que recibieron triple terapia —prednisona, un anticalcineurínico y micofenolato—, demostró que esta conducta incrementaba globalmente la tasa de rechazos agudos (8%), pero esto no tuvo un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto³⁷ (nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A). En esta línea, un estudio más reciente europeo, multicéntrico, randomizado en tres brazos terapéuticos, comparó la eficacia del tratamiento combinado con esteroides, tacrolimus y MMF frente a la retirada de esteroides o de MMF. La tasa de rechazos agudos en los primeros 6 meses fue similar entre los grupos con una menor incidencia de efectos adversos en aquellos pacientes sin esteroides o sin MMF³⁸ (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A). Obviamente, se necesita un seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos.

Existe controversia sobre la eficacia de los fármacos anticalcineurínicos (CsA y tacrolimus) debido, principalmente, a la escasez de estudios con alto nivel de evidencia^{39,40} (grado de recomendación B). Un meta-análisis reciente de 123 estudios derivados de 30 ensayos randomizados que comparaban tacrolimus con CsA, demostró que el riesgo de pérdida de injerto y rechazo agudo fue significativamente inferior con tacrolimus (reducción

de 44 y 55%, respectivamente a los 6 meses post-TX) frente a CsA, efectos que perduraron hasta los tres años de seguimiento⁴¹ (grado de recomendación A). No obstante, muchos de los pacientes incluidos en este meta-análisis recibieron la antigua formulación de CsA o no fueron monitorizados con niveles C2, lo cual puede cuestionar los resultados del mismo. En cualquier caso, ambos anticalcineurínicos son responsables en gran medida del desarrollo de nefropatía crónica del injerto. De ahí que una política de suspensión o minimización de ambos fármacos pudiera mejorar los resultados a largo plazo en términos de supervivencia. En esta línea, la retirada precoz de la CsA (3 meses) y sus sustitución por un antimetabolito (azatioprina) se asoció a una mejoría de la función renal y mayor supervivencia del injerto a largo plazo, como lo demostró un estudio controlado randomizado australiano de 15 años de seguimiento⁴² (grado de recomendación A). Asimismo, en regímenes de partida con triple terapia (Pred + SRL + CsA), la retirada de CsA a los tres meses post-TX, se asoció a una mejoría de la supervivencia del injerto a los 48 meses post-TX frente a los que continuaron con los tres fármacos⁴³ (grado de recomendación A). El sustrato histológico puede descansar en una menor incidencia y severidad de la nefrotoxicidad inducida por fármacos anticalcineurínicos, que se acentúa con la introducción de fármacos antiproliferativos (SRL o everolimus) como se observó en el subanálisis de retirada precoz de CsA en pacientes que recibían SRL⁴⁴. Adicionalmente, estos agentes pueden disminuir el riesgo de desarrollar neoplasias de novo postrasplante⁴⁵ (grado de recomendación B), lo que los convierte en una esperanzadora estrategia terapéutica. El precio a pagar por la retirada de los anticalcineurínicos puede ser un incremento en el número de rechazos, pero una revisión sistemática de 6 estudios randomizados que incluyó 1.047 pacientes demostró que, aunque se incrementa el riesgo de rechazo entre 6-8%, esto no se asocia con mayores pérdidas del injerto. Paralelamente, la sustitución de CsA por SRL se acompañó de una mejoría en la tensión arterial y de un incremento en el filtrado glomerular de 7 ml/min⁴⁶ (nivel de evidencia 1a). Alternativamente a esta conducta, la monitorización de la concentración plasmática de CsA mediante niveles de C2 pudiera ser una opción válida para alcanzar estos objetivos. En pacientes estables (> 1 año), niveles C2 > 661 ng/ml se asociaban a una mejor función renal y menor tasa de aparición de nefropatía crónica del injerto tras tres años de seguimiento, si bien no todos los enfermos recibían triple terapia con MMF⁴⁷ (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación B). Con

todo, no se sabe si esto se asocia con menores lesiones de NCI durante la evolución. Finalmente, en 144 pacientes con nefropatía crónica del injerto, la sustitución de la CsA por MMF en un ensayo abierto, randomizado y multicéntrico se asoció a mejoría o estabilización de la función renal tras 6 meses de tratamiento sin mayor riesgo de rechazo agudo. Al mismo tiempo se evidenció una optimización del perfil lipídico en los pacientes que recibieron MMF⁴⁸ (grado de recomendación A). Esto, sin duda, aporta más evidencias al empleo de fármacos antiproliferativos para minimizar la nefropatía crónica del injerto tras el TX. Es posible que esta medida se deba acompañar de otros tratamientos coadyuvantes como la administración conjunta de pravastatina y losartán a la luz de que ambos fármacos reducen significativamente la fibrosis intersticial y la arteriopatía a través de un descenso del transforming growth factor como se observó en un elegante trabajo en el modelo animal de nefrotoxicidad crónica por CsA⁴⁹ (grado de recomendación D).

OPTIMIZACIÓN DEL SEGUIMIENTO POSTRASPLANTE: FUNCIÓN RENAL Y/O BIOPSIAS DE PROTOCOLO

Quizá la función renal y las biopsias de protocolo sean algunas de las mejores herramientas clínicas para la individualización de la inmunosupresión y su seguimiento. En un intento de identificar la mejor ecuación para la estimación de la función renal, se determinó el GFR en 81 pacientes estables inmunosuprimidos con Pred + CsA + MMF mediante 12 ecuaciones conocidas a los 6,9 y 21 meses post-TX, utilizando como control el aclaramiento con ioexol. Aunque todas mostraron una sobreestimación del GFR, la fórmula de Walser y el MDRD fueron las que presentaron mayor precisión a la hora de determinar el GFR⁵⁰. Similares predicciones del GFR fueron observadas en pacientes estables con las fórmulas del MDRD y Jelliffe², empleando en este caso como control el aclaramiento con I-Talamato después de ajustar para edad, sexo e índice de masa corporal⁵¹ (grado de recomendación B).

Las biopsias de protocolo (BP) pueden identificar precozmente las lesiones de nefropatía crónica del injerto⁵² y los TX de donante vivo no podían ser una excepción. BP realizadas durante dos años en 245 TX de donantes de vivo, demostraron que las lesiones de nefropatía crónica aumentaban progresivamente durante el seguimiento de manera similar a los donantes de cadáver, y esto afectó negativamente la supervivencia del injerto⁵³. Las BP pueden de-

tecar también la presencia de C4d en capilares peritubulares, marcador muy sensible de rechazo humoral mediado por anticuerpos. Un estudio retrospectivo multicéntrico mostró que la presencia de C4d difuso o focal se observaba en el 2% de las BP, mientras que esto ocurrió en el 12 y 8,5%, respectivamente de las biopsias con indicación clínica. La magnitud del depósito se correlacionó con la tasa de anticuerpos antilinfocitarios pre-TX, y la presencia de C4d se asoció con datos de rechazo vascular como capilaritis peritubular o glomerulitis. Con todo, la presencia de C4d no tuvo un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto⁵⁴ (grado de recomendación B).

COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

La pérdida de masa ósea es frecuente post-TX, pero ninguna intervención terapéutica conocida ha demostrado disminuir la incidencia de fracturas tras el TX⁵⁵ (grado de recomendación A). En esta línea, 90 pacientes que recibían dosis bajas de esteroides y suplementos cálcicos fueron randomizados en un estudio controlado a recibir vitamina D o suplementos cálcicos. El tratamiento con vitamina D no contribuyó a una mejoría de la pérdida de masa ósea tras un año de seguimiento, pero sí se observó una correlación negativa entre los niveles de PTHL y colecalciferol, lo cual pudiera optimizar el metabolismo fosfocálcico a más largo plazo⁵⁶.

El fallo cardíaco congestivo de novo post-TX es frecuente (18% a los 3 años de seguimiento) y factores asociados a una mayor comorbilidad en el donante y receptor (edad, enfermedad cardiovascular, función renal retrasada, etc.) contribuyen a su desarrollo. Esta disfunción ventricular incrementa de manera independiente el riesgo de muerte y de pérdida del injerto, por lo que la identificación de potenciales factores de riesgo modificables pudieran mejorar el pronóstico en estos enfermos⁵⁷ (grado de recomendación B).

La nefropatía por virus BK puede conducir a la pérdida del injerto en la mayoría de los casos. Como parte de un ensayo clínico controlado, la monitorización estrecha de la viruria (semanal hasta 4º mes y mensual hasta 12º mes) fue capaz de detectar virus BK en 35% de los pacientes. La combinación de tacrolimus + MMF confería 2,5 más riesgo de esta complicación, pero la reducción de la inmunosupresión condicionó la desaparición de la viremia en el 95% de los casos y ningún paciente desarrolló nefropatía por este virus⁵⁸ (grado de recomendación A).

SRL puede tener actividad antineoplásica inhibiendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo cual pudiera ser útil en el sarcoma de Kaposi. En 15 pacientes portadores de un TX y diagnosticados de esta complicación se suspendió el MMF y se sustituyó la CsA por SRL manteniendo niveles plasmáticos entre 6-10 ng/ml. Tres meses después se observó una mejoría clínica de las lesiones cutáneas y, sorprendentemente, una ausencia de lesiones histológicas a los 6 meses de seguimiento⁵⁹ (nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B).

La diabetes mellitus puede contribuir a la elevada morbi-mortalidad post-TX. En 490 receptores de un TX sin diabetes pre-TX, que recibieron esteroides y anticalcineurínicos, se observó que 1/3 de los pacientes presentaban glucemias anómalas en ayunas o tenían datos de diabetes después de un año del TX. Asimismo, un 12% de los enfermos sufrieron eventos cardiovasculares y éstos fueron más frecuentes en los pacientes con diabetes post-TX. Por último, esta complicación fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares post-TX⁶⁰ (nivel de evidencia 2b), hecho éste que fue también observado previamente en pacientes europeos⁶¹ (grado de recomendación pronóstica A). La sustitución de los anticalcineurínicos por SRL pudiera ser una alternativa para evitar esta complicación, pero datos recientes han mostrado que este fármaco lejos de mejorar esta alteración metabólica puede incrementar la resistencia a la insulina y generar más diabetes mellitus post-TX⁶² (grado de recomendación B).

TRASPLANTE DE DONANTE VIVO, TRASPLANTE RENO-PANCREÁTICO Y TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

Aunque es conocido que el TX de donante vivo tiene una mayor supervivencia que el trasplante de cadáver, sorprendentemente el TX de donante vivo no emparentado mostró mejor supervivencia que el TX con injertos procedentes de padres o de hijos en ciertas entidades como la hialinosis focal y segmentaria, la poliquistosis renal o la diabetes mellitus. Aunque los autores de este estudio retrospectivo no clarifican las posibles causas de este fenómeno, es posible que la edad del donante pueda ejercer un efecto negativo sobre la supervivencia del injerto⁶³ (grado de recomendación B).

El trasplante simultáneo reno-pancreático puede mejorar los resultados en pacientes diabéticos tipo 1 con insuficiencia renal crónica avanzada. En efec-

to, un estudio de la base de datos americana de 8.323 pacientes que recibieron un injerto renal o un doble trasplante reno-pancreático entre 1998-2002, mostró un incremento significativo de la supervivencia del injerto renal en los trasplantes dobles frente al TX aislado. Esto se tradujo en un descenso del 37% en el riesgo de pérdida del injerto renal a lo que habría que añadir un 17% adicional si el trasplante doble se realiza de forma anticipada⁶⁴. Por tanto, el trasplante doble reno-pancreático se vislumbra como la mejor opción terapéutica en pacientes con nefropatía por diabetes mellitus tipo 1 (grado de recomendación B).

Si bien la supervivencia de los injertos pediátricos y sus complicaciones post-TX han mejorado en los últimos años, no se han identificado con claridad los factores de riesgo de pérdida de los injertos en estos enfermos. Un análisis multivariante de los datos de la UNOS demostró que la edad del receptor y la isquemia fría fueron factores de riesgo de las pérdidas precoces, mientras que la raza negra, el periodo de adolescencia y la hialinosis focal y segmentaria fueron los factores asociados a pérdidas tardías. En estos casos, se tendrían que extremar las medidas profilácticas para evitar esta situación⁶⁵ (grado de recomendación B).

RETORNO A DIÁLISIS

Tras la pérdida del injerto puede desarrollarse un síndrome de intolerancia cuyo perfil clínico y tratamiento no están bien establecidos. De 149 pacientes que perdieron el injerto, un 37% desarrollaron un síndrome de intolerancia caracterizado por fiebre, dolor local, hematuria y aumento de tamaño del injerto. La embolización química fue la primera opción terapéutica con excelentes resultados en el 65% de los casos, si bien algunos enfermos necesitaron una segunda embolización. Con todo, 11 pacientes (22%) requirieron trasplantectomía por la ineficacia de esta técnica para controlar el síndrome de intolerancia o por infección sobreañadida del injerto⁶⁶ (grado de recomendación B).

La vuelta a diálisis tras el TX puede incrementar la mortalidad. De una cohorte de 4.743 pacientes del registro de trasplantes canadiense, 411 fallecieron de los cuales 103 fue después de la pérdida del injerto. La tasa de muerte en enfermos con injerto funcional fue de 2/100 pacientes/año y se incrementó a 5/100 pacientes/año tras la pérdida del TX. El fallo del injerto confería 3 tres veces más riesgo de morir, después de ajustar para variables confundentes, incluida la comorbilidad expresada en el índice de Charlson, y este riesgo se mantuvo en el tiempo

por encima de aquellos con injerto funcional. Este hecho pone en evidencia la urgente necesidad de iniciar las medidas profilácticas oportunas tras la pérdida del injerto para mejorar el pronóstico⁶⁷ (grado de recomendación B).

CONCLUSIONES

Durante los últimos años las nuevas estrategias terapéuticas de inducción y mantenimiento en el trasplante renal han contribuido a disminuir las tasa de rechazo agudo y mejorar los resultados a más largo plazo, principalmente la función renal. Al mismo tiempo, disponemos de buenas herramientas clínicas (biopsias de protocolo y la monitorización estrecha de la función renal) para el seguimiento y la individualización de la inmunosupresión. Se ha optimizado el manejo de las complicaciones post-TX lo que redundará en una menor morbi-mortalidad de esta población. Finalmente, ante situaciones clínicas específicas existen otras alternativas terapéuticas al TX de cadáver (TX de vivo, TX reno-pancreático, etc.) que pudieran mejorar los resultados en estos enfermos. Todo ello, apunta a que en un futuro próximo se perfilará la opción terapéutica más idónea en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Consejería de Educación, Cultura y Deportes del Gobierno de Canarias (PI2003/008) y el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 02/1350) y las Redes Temáticas de Trasplante (C03/03) del Ministerio Español de Sanidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strippoli GF, Craig JC, Schena FP: The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 15: 411-9, 2004.
2. Fritsche L, Einecke G, Fleiner F, Dragun D, Neumayer HH, Budde K: Reports of large immunosuppression trials in kidney transplantation: room for improvement. *Am J Transplant* 4: 738-43, 2004.
3. Centre for Evidence Based Medicine: Levels of Evidence and Grades of Recommendation [online]. 2001. Available from: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels.
4. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B: Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 4: 1662-8, 2004.
5. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL: Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16: 1859-65, 2005.

6. Gill JS, Ma I, Landsberg D, Johnson N, Levin A: Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16: 808-16, 2005.
7. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, Toyoda M, Davis C, Shapiro R, Adey D, Milliner D, Graff R, Steiner R, Ciancio G, Sahney S, Light J: Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 15: 3256-62, 2004.
8. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU: The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 5: 757-65, 2005.
9. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Gaston RS, Wadstrom J, Kaplan B: Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am J Transplant* 5: 1725-30, 2005.
10. Giral M, Nguyen JM, Karam G, Kessler M, Hurault de Ligny B, Buchler M, Bayle F, Meyer C, Foucher Y, Martin ML, Daguin P, Souillou JP: Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 16: 261-8, 2005.
11. Mangus RS, Haag BW: Stented versus nonstented extravascular ureteroneocystostomy in renal transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 4: 1889-96, 2004.
12. Wilson C, Bhatti A, Rix D, Manas D: Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD004925, 2005.
13. Shilliday IR, Sherif M: Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD003421, 2005.
14. Opelz G: Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 365: 1570-6, 2005.
15. Winkelmayr WC, Kramar R, Curhan GC, Chandraker A, Endler G, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G: Fasting plasma total homocysteine levels and mortality and allograft loss in kidney transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 16: 255-60, 2005.
16. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, Torres A: Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 67: 2015-20, 2005.
17. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA: Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16: 496-506, 2005.
18. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, Drachenberg C, Papadimitriou J, Brisco MA, Blahut S, Fink JC, Fisher ML, Bartlett ST, Weir MR: Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 45: 1051-60, 2005.
19. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, McAlack RF, Heifets M, Moritz MJ, Alvarez D, Kumar A: Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 67: 1622-9, 2005.
20. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, Agodoa LY, Koff JM, Holtz-muller KC, Schnitzler MA: Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus. *J Am Soc Nephrol* 15: 3166-74, 2004.
21. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G: Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 5: 1452-61, 2005.
22. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G: Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 5: 2433-40, 2005.
23. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A: A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients alter hospitalization. *Transplantation* 79: 337-43, 2005.
24. Tedesco-Silva H, Mourad G, Kahan BD, Boira JG, Weimar W, Mulgaonkar S, Nashan B, Madsen S, Charpentier B, Peltet P, Vanrenterghem Y: FTY720, a novel immunomodulator: efficacy and safety results from the first phase 2A study in de novo renal transplantation. *Transplantation* 79: 1553-60, 2005.
25. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanche G, Lang P, Grinyo J, Halloran PF, Solez K, Hagerty D, Levy E, Zhou W, Natarajan K, Charpentier B: Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 353: 770-81, 2005.
26. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, Jappe A, Cretin N: RAD B201 Study Group. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 78: 1532-40, 2004.
27. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Méndez R, Rajagopalan PR, Kahan B, Sollinger H, Li Y, Cretin N, Tedesco H: B251 Study Group. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 80: 244-52, 2005.
28. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, Oyen O, Viljoen HG, Filiptsev P, Sadek S, Li Y, Cretin N, Budde K: RAD B201 Study Group: Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 5: 2521-30, 2005.
29. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T; 156 Study Group; Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 78: 1332-40, 2004.
30. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, Margreiter R, Capdevilla L, Lang P, Vialtel P, Ortuno-Mirete J, Charpentier B, Legendre C, Sánchez-Plumed J, Oppenheimer F, Kessler M, CARMEN Study Group: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 79: 807-14, 2005.
31. Méndez R, Gonwa T, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S, Prograf Study Group: A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. *Transplantation* 80: 303-9, 2005.
32. Hernández D, García S, González A, Rufino M, Salido E, Torres A: Efficacy of omega-3 fatty acids on renal diseases: are they justified? *Nefrología* 25: 221-32, 2005.
33. Tatsioni A, Chung M, Sun Y, Kupelnick B, Lichtenstein AH, Perrone R, Chew P, Lau J, Bonis PA: Effects of fish oil supplementation on kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 16: 2462-70, 2005.
34. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelha M, Dechend R, Kintscher U, Rudolph B, Hoebeke J, Eckert D, Mazak I, Plehm R, Schonemann C, Unger T, Budde K, Neumayer HH, Luft FC, Wallukat G: Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 352: 558-69, 2005.
35. Keith DS, DeMattos A, Golconda M, Prather J, Cantarovich M, Paraskevas S, Tchervenkov J, Norman DJ: Factors asso-

- ciated with improvement in deceased donor renal allograft function in the 1990s. *J Am Soc Nephrol* 16: 1512-21, 2005.
36. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, Rush D: Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant* 5: 1405-14, 2005.
 37. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D; Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation: Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 78: 1548-1556, 2004.
 38. Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, Squifflet JP, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, Pascual J, Ekberg H, Sicilia LS, Boletis JN, Grinyo JM, Rodríguez MA, European Tacrolimus/MMF Renal Transplantation Study Group: Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 5: 87-95, 2005.
 39. Woodward RS, Kutinova A, Schnitzler MA, Brennan DC: Renal graft survival and calcineurin inhibitor. *Transplantation* 80: 629-33, 2005.
 40. Hernández D, González-Posada JM: Evidences in immunosuppression in the maintenance of renal transplantation. *Nefrología* 25: 369-80, 2005.
 41. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC: Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 331: 810, 2005.
 42. Gallagher MP, Hall B, Craig J, Berry G, Tiller DJ, Eris J; Australian Multicenter Trial of Cyclosporine Withdrawal Study Group and the ANZ Dialysis and Transplantation Registry: a randomized controlled trial of cyclosporine withdrawal in renal-transplant recipients: 15-year results. *Transplantation* 78: 1653-60, 2004.
 43. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, Russ G, Grinyo JM, Stallone G, Hartmann A, Pinto JR, Chapman J, Burke JT, Brault Y, Neylan JF: Rapamune Maintenance Regimen Study Group: Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int* 18: 22-8, 2005.
 44. Ruiz JC, Campistol JM, Grinyo JM, Mota A, Prats D, Gutiérrez JA, Henriques AC, Pinto JR, García J, Morales JM, Gómez JM, Arias M: Early cyclosporine withdrawal in kidney-transplant recipients receiving sirolimus prevents progression of chronic pathologic allograft lesions. *Transplantation* 78: 1312-8, 2004.
 45. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD: Maintenance Immunosuppression with Target-of-Rapamycin Inhibitors is Associated with a Reduced Incidence of De Novo Malignancies. *Transplantation* 80: 883-889, 2005.
 46. Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA: Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 5: 1748-56, 2005.
 47. Di Paolo S, Teutonico A, Schena A, Infante B, Stallone G, Grandaliano G, Ditunno P, Battaglia M, Schena FP: Conversion to C2 monitoring of cyclosporine A exposure in maintenance kidney transplant recipients: results at 3 years. *Am J Kidney Dis* 44: 886-92, 2004.
 48. Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C, Silva HT Jr, Mycophenolate Mofetil Creeping Creatinine Study Group: Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the «creeping creatinine» study. *Transplantation* 79: 466-75, 2005.
 49. Li C, Sun BK, Lim SW, Song JC, Kang SW, Kim YS, Kang DH, Cha JH, Kim J, Yang CW: Combined effects of losartan and pravastatin on interstitial inflammation and fibrosis in chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Transplantation* 79: 1522-9, 2005.
 50. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, Gherardi G, Gotti E, Segoloni G, Salvadori M, Rigotti P, Valente U, Donati D, Sandrini S, Sparacino V, Remuzzi G, Perico N, M.Y.S.S. Study Investigators: Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant* 4: 1826-35, 2004.
 51. Bosma RJ, Doorenbos CR, Stegeman CA, Van der Heide JJ, Navis G: Predictive performance of renal function equations in renal transplant recipients: an analysis of patient factors in bias. *Am J Transplant* 5: 2193-203, 2005.
 52. Schwarz A, Mengel M, Gwinner W, Radermacher J, Hiss M, Kreipe H, Haller H: Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: a protocol biopsy study. *Kidney Int* 67: 341-8, 2005.
 53. Cosío FG, Grande JP, Larson TS, Gloor JM, Velosa JA, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD: Kidney allograft fibrosis and atrophy early after living donor transplantation. *Am J Transplant* 5: 1130-6, 2005.
 54. Mengel M, Bogers J, Bosmans JL, Seron D, Moreso F, Carrera M, Gwinner W, Schwarz A, De Broe M, Kreipe H, Haller H, ESPRIT group: Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. *Am J Transplant* 5: 1050-6, 2005.
 55. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO: Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 45: 638-49, 2005.
 56. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D: Controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 79: 108-15, 2005.
 57. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Burroughs TE, Irish W, Brennan DC: De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis* 46: 720-33, 2005.
 58. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, Torrence S, Schuessler R, Roby T, Gaudreault-Keener M, Storch GA: Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 5: 582-94, 2005.
 59. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G: Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 352: 1317-23, 2005.
 60. Cosío FG, Kudva Y, Van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD: New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67: 2415-21, 2005.
 61. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM: Post-transplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 79: 438-43, 2005.
 62. Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S: Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 16: 3128-35, 2005.
 63. Futagawa Y, Waki K, Gjertson DW, Terasaki PI: Living-unrelated donors yield higher graft survival rates than parental donors. *Transplantation* 79: 1169-74, 2005.
 64. Israni AK, Feldman HI, Probert KJ, Leonard M, Mange KC: Impact of simultaneous kidney-pancreas transplant and timing of transplant on kidney allograft survival. *Am J Transplant* 5: 374-82, 2005.

D. HERNÁNDEZ y cols.

65. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy BE: Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation* 2005 Aug 27; 80(4): 466-70, 2005.
66. Delgado P, Díaz F, González A, Sánchez E, Gutiérrez P, Hernández D, Torres A, Lorenzo V: Intolerance syndrome in failed renal allografts: incidence and efficacy of percutaneous embolization. *Am J Kidney Dis* 46: 339-44, 2005.
67. Knoll G, Muirhead N, Trpeski L, Zhu N, Badovinac K: Patient survival following renal transplant failure in Canada. *Am J Transplant* 5: 1719-24, 2005.