



Experiencia con micofenolato mofetil (MMF) en la nefropatía crónica del trasplante renal

R. López Hidalgo, M. A. Gentil, J. Fernández Alonso*, M. Gili**, G. Rodríguez Algarra, P. Pereira, M. Naranjo y J. Mateos

Servicios de Nefrología, Anatomía Patológica* y Medicina Preventiva**. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

Estudiamos 32 trasplantados renales de más de 6 meses de evolución con disfunción crónica del injerto. El diagnóstico histológico realizado en 24 de ellos fue: rechazo crónico en 14 casos, toxicidad por ciclosporina en 7 y mixto en 3.

Objetivo del estudio: analizar si tras introducir MMF existe algún cambio en la evolución de la función renal. Para ello medimos la creatinina sérica mensualmente desde 1 año antes de introducir MMF hasta un tiempo medio de seguimiento postMMF de $11,6 \pm 6,6$ meses.

Resultados: a) Durante el período preMMF, la creatinina evoluciona aumentando progresivamente, siendo la media en el tiempo cero de 2.7 mg/dl ($p < 0,05$); tras introducir MMF el ascenso de creatinina continua, pero ya sin significación estadística. b) Un análisis de regresión lineal del inverso de la creatinina contra el tiempo demuestra que preMMF la recta tiene una pendiente negativa: $b = -0,38 \times 10^{-3}$, $r = 0,91$ ($p < 0,01$), que deja de ser significativa postMMF $b = -0,04 \times 10^{-3}$, $r = 0,35$ ($p = 0,2$). c) Dividimos a los pacientes según los hallazgos histológicos en grupo A (rechazo crónico) y grupo B (toxicidad por ciclosporina), observando que mientras en el grupo A la creatinina sigue un ascenso continuo con $p < 0,05$ al mes +12, en el grupo B sufre un descenso llamativo con $p < 0,05$ a partir del mes +2.

La dosis de ciclosporina se redujo de forma significativa en todos los casos, siendo ésta reducción del 31% en el grupo B.

Cinco pacientes evolucionan a insuficiencia renal avanzada precisando diálisis, 4 de ellos tenían en el tiempo cero una creatinina superior a 3 mg/dl.

Conclusión: tras introducir MMF observamos un cambio en la evolución del deterioro de la función renal que tiende a enlentecerse o estabilizarse, con mejoría evidente en los pacientes con toxicidad por ciclosporina.

Palabras clave: **Micofenolato mofetil (MMF). Rechazo crónico. Nefropatía crónica del trasplante renal.**

Recibido: 22-VII-98
En versión definitiva: 6-XI-98
Aceptado: 15-XI-98

Correspondencia: Dra. Raquel López Hidalgo
Juan Antonio Cavestany, 1 - 1.º F
41003 Sevilla

MYCOPHENOLATE MOFETIL IN RENAL ALLOGRAFT CHRONIC DYSFUNCTION

SUMMARY

We studied 32 renal transplant recipients with allograft survival longer than 6 months with chronic renal allograft failure. The aim of this study was to analyze the influence of mycophenolate mofetil in these patients chronic renal dysfunction.

Twenty-four patients were examined by percutaneous renal biopsy before the introduction of MMF. The histologic diagnosis was: chronic rejection in 14 patients, cyclosporin A nephrotoxicity in 7 patients and both of these in 3 patients. Serum creatinine was measured monthly from 12 months pre-treatment. Mean follow-up time was 11.6 ± 6.6 months.

Progressive increase was observed in serum creatinine from 12 months pre-treatment to time zero (t_0) ($p < 0.05$). The average creatinine at the initiation of the treatment was 2.7 mg/dl. After the introduction of MMF we observed a progressive decline in renal function with a rise in mean serum creatinine, however, it was not statistically significant. In a least-squares linear regression model, the slope of the reciprocal of creatinine versus time was: before the change in immunosuppression: $b = -0.38 \times 10^{-3}$, $r = 0.91$ ($p = 0.01$) and after MMF: $b = -0.04 \times 10^{-3}$, $r = 0.35$ ($p = 0.2$).

We divided the patients into two groups in relation to the histologic findings: group A (chronic rejection) and group B (CsA nephrotoxicity). In the group A significant increase in serum creatinine was observed up +12 months ($p < 0.05$), while in group B a significant decrease in serum creatinine was observed at +2, +3, +4 and +15 months ($p < 0.05$). The average dose of CsA was reduced by 27%; this reduction was highest in group B. 5 patients the study on return to dialysis. At the time of starting MMF, serum creatinine was < 3 mg/dl in 4 of these patients.

Conclusion: Our initial results suggest that MMF may decrease the severity of the evolution of chronic renal allograft nephropathy. That evolution was better in group B, valued could be due to the decreased, dose of CsA.

Key words: **Mycophenolate mofetil. Chronic renal allograft nephropathy. Chronic rejection in renal transplant.**

INTRODUCCION

Los avances en inmunosupresión conseguidos en los últimos años, fundamentalmente tras la introducción de la ciclosporina A (CsA), han logrado un aumento en la supervivencia del injerto a corto plazo^{1,2}. No obstante, la supervivencia a largo plazo ha permanecido invariable³, siendo el rechazo crónico una de las causas más frecuentes de pérdida tardía del trasplante⁴⁻⁶. La etiología y fisiopatología del rechazo crónico no es bien conocida, si bien se postula un conjunto cada vez mayor de factores implicados en su desarrollo. Estos factores son tanto inmunológicos como no inmunológicos, lo que justifica la denominación más amplia de nefropatía crónica del trasplante^{7,8}.

Ningún inmunosupresor disponible en la actualidad, ha demostrado clínicamente su utilidad en la prevención y/o control del rechazo crónico. Sin embargo, estudios experimentales en diferentes modelos animales, sugieren que el MMF puede influir en el proceso fisiopatológico del rechazo crónico. Según éstos, el MMF influiría previniendo o retrasando su aparición así como estabilizando su progresión, e incluso, induciendo la regresión si el rechazo crónico está establecido⁹⁻¹². No obstante, esta última hipótesis se basa en cuadros de rechazo crónico establecido pero no muy evolucionados.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia con el empleo de MMF en pacientes trasplantados con disfunción crónica del injerto.

MATERIAL Y METODOS

Entre junio de 1996 y marzo de 1998, estudiamos 32 trasplantados renales con disfunción crónica del injerto, entendida como un deterioro lento y progresivo de la función renal a partir del 6.º mes posttrasplante.

Histología

Veinticuatro de los 32 pacientes fueron biopsiados obteniendo los siguientes diagnósticos histológicos: rechazo crónico en 14 casos (11 de grado II y 3 de grado III de Banff), toxicidad por CsA en 7 casos y datos de rechazo crónico más toxicidad por CsA en 3 casos.

Dividimos a los pacientes en dos grupos según los datos histológicos predominantes: grupo A (pacientes con rechazo crónico) y grupo B (pacientes con toxicidad por CsA con o sin rechazo crónico asociado).

Los datos histológicos diferenciadores entre ambos diagnósticos se basaron sobre todo en las lesiones vasculares: en el rechazo crónico, presencia de lesiones en arterias de mediano calibre consistentes en arterioesclerosis concéntrica con estrechamiento de la luz del vaso, proliferación de la capa muscular lisa y ruptura de la lámina elástica interna, y para el diagnóstico de toxicidad por CsA, la presencia a nivel arteriolar de depósitos nodulares hialinos, lesiones de microangiopatía trombótica y vacuolización isométrica de células tubulares. Además de los cambios a nivel glomerular y túbulointerstitial, a menudo comunes a ambos.

Características de los pacientes

La edad media de los pacientes era de 36,2 años (rango 18-63), 16 varones y 16 mujeres con un tiempo medio de evolución del trasplante de 61,6 meses (rango 7-170).

El injerto era de donante cadáver en 31 casos y donante vivo en uno. Veintiséis pacientes eran receptores de un primer trasplante renal y 6 de un segundo trasplante.

Veinte enfermos habían presentado previamente uno o más episodios de rechazo agudo.

La inmunosupresión inicial utilizada fue cuádruple secuencial con ATG en 27 casos y triple con prednisona, CsA y azatioprina en 5; la inmunosupresión de mantenimiento al inicio del estudio fue con prednisona + CsA + azatioprina en 23 pacientes, prednisona + CsA en 6 y prednisona + azatioprina en 3 pacientes.

Se introdujo MMF a dosis inicial de 2.000 mg diarios previa supresión de azatioprina y se procedió a una reducción moderada en la dosis de CsA (sin fijar *a priori* un porcentaje) y sin modificar la dosis de esteroides.

El tiempo medio de seguimiento fue de 11,6 meses (rango 1-20) tras introducir MMF.

Parámetros analizados

1. *Función renal.* Mediante la creatinina sérica y su inverso determinados mensualmente desde un año previo a la introducción del micofenolato hasta el cierre del estudio.

2. *Hematológicos.* Hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos y neutrófilos en los días 0, 7, 15, 30, 60, 90, 180 y 365 y dosis de eritropoyetina antes y después del MMF.

3. *Bioquímicos.* Urea, glucosa, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, GGT, bilirrubina total, CPK, proteínas totales, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos y proteinuria pre y postMMF.

4. *Dosis y niveles de CsA* al inicio, en un punto intermedio y al final del estudio.

5. *Otros:* peso y tensión arterial pre y postMMF.

6. *Efectos adversos del MMF.* Gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal u otros), infecciosos y neoplasias.

Análisis estadístico

– Test de Wilcoxon para muestras pareadas, para comparación de creatininas en cada punto de corte.

– Regresión lineal para analizar la pendiente de la recta del inverso de la creatinina a lo largo del tiempo y el test Z (método de comparación de pendientes de Kleinbaum y Kupper) para demostrar la ausencia de paralelismo entre las rectas de regresión pre y postMMF (lo que implicaría un cambio significativo entre las pendientes).

– Test T de Student para muestras pareadas, para comparar datos bioquímicos pre y postMMF.

Para aquellos casos que se pierden por paso a diálisis, tomamos la última creatinina antes de su pérdida y la extrapolamos hasta el tiempo que en teoría llevaría en seguimiento si no hubieran salido del estudio. Se trata de evitar el sesgo introducido por la exclusión de los fracasos del tratamiento, que va seleccionando a los casos más favorables en el seguimiento a largo plazo.

El reducido tamaño de la muestra nos ha limitado para poder aplicar otros tipos de análisis estadístico.

RESULTADOS

Evolución general y dosis de CsA

No falleció ningún paciente del estudio. De los 32 pacientes, 5 se perdieron por insuficiencia renal avanzada con vuelta a diálisis (2 rechazos crónicos, 1 rechazo + toxicidad por CsA y 2 no biopsiados). De estos 5 casos, 4 tenían una creatinina superior a 3 mg/dl al iniciar el tratamiento con MMF.

La dosis de CsA se redujo en todos los pacientes aunque en mayor proporción en el grupo B según se muestra en la tabla I. Esta reducción resultó estadísticamente significativa en todas las comparaciones.

Función renal

La creatinina, durante el año previo a la introducción del MMF, evoluciona con un aumento progresivo, siendo estadísticamente significativo al compararla en el tiempo 0 con cada uno de los 12 meses previos (fig. 1).

Tras la introducción del MMF y hasta el momento final del seguimiento, la creatinina continua ascendiendo. Sin embargo, este ascenso pierde la significación estadística al comparar la creatinina del tiempo 0 con la de cada uno de los meses posteriores (fig. 1).

Al estudiar mediante regresión lineal las pendientes de las rectas del inverso de la creatinina contra el tiempo, antes y después del MMF, comprobamos que ambas son negativas siendo el grado de pendiente mucho mayor antes del MMF y perdiendo tras su introducción la significación estadística (fig. 2).

Al aplicar el test Z (método de comparación de pendientes de Kleinbaum y Kupper) encontramos

Tabla I. Variación en la dosis de ciclosporina A

		Dosis CsA (mg/kg)	Nivel CsA (ng/ml)	Reducción final (%)
Todos	PreMMF	2,7	157	27%
	Intermedio	2,9	112	
	PosMMF	2,8	94	
Grupo A R. crónico	PreMMF	3,4	161	22%
	Intermedio	2,8	125	
	PosMMF	2,8	102	
Grupo B Tox. CsA	PreMMF	3,9	157	31%
	Intermedio	2,9	119	
	PosMMF	2,6	72	

CsA: ciclosporina A, MMF: micofenolato mofetil, R: rechazo, Tox: toxicidad.

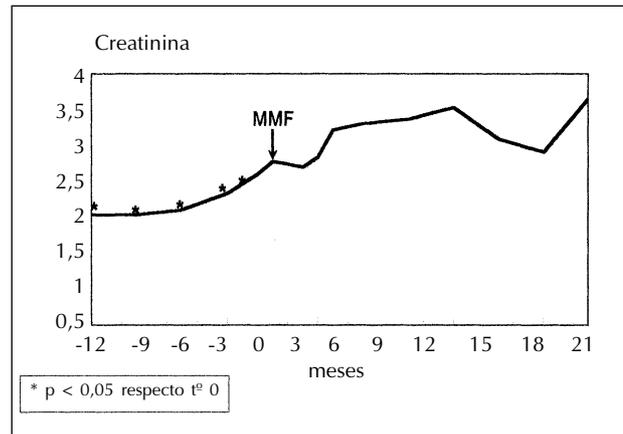


Fig. 1.—Evolución de la creatinina. MMF: micofenolato mofetil.

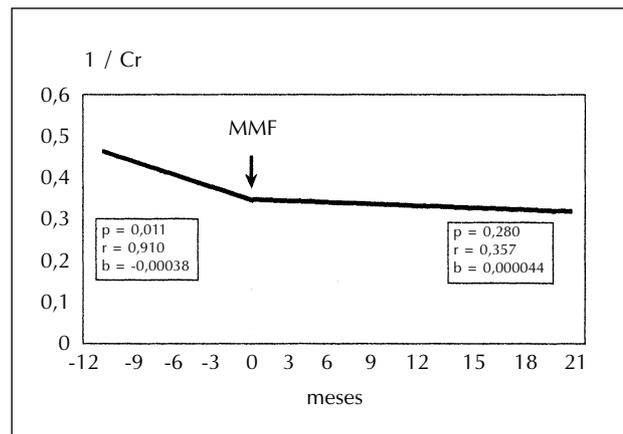


Fig. 2.—Rectas de regresión lineal del inverso de la creatinina. MMF: micofenolato mofetil.

que el cambio de la pendiente de las rectas de regresión pre y postMMF no alcanza significación estadística ni para el conjunto de los pacientes, ni para cada uno de los grupos.

Analizamos la evolución de la creatinina en los dos grupos histológicos por separado, observando un comportamiento diferente. Así, mientras en el grupo A (rechazo crónico) la creatinina continua un ascenso progresivo que se hace significativo a los meses 12 y 15, en el grupo B (toxicidad por CsA) desciende significativamente a los meses 2, 3, 4 y 15 (fig. 3). En el grupo de pacientes no biopsiados la evolución de la función renal sigue un comportamiento similar al grupo A.

Los datos obtenidos del estudio de regresión lineal para los grupos A, B y no biopsiados se muestran en la tabla II.

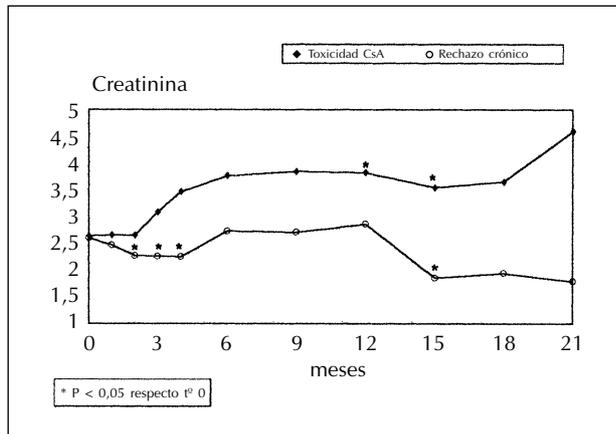


Fig. 3.—Evolución de la creatinina según histología.

Tabla II. Estudio de regresión lineal

Grupo	b	r	p
A preMMF	$-6,025 \times 10^{-4}$	0,420	0,0003
A postMMF	$-2,033 \times 10^{-4}$	0,237	0,01
B preMMF	$-5,444 \times 10^{-4}$	0,300	0,03
B postMMF	$+1,402 \times 10^{-4}$	0,143	0,18
No biopsiados PreMMF	$-4,297 \times 10^{-4}$	0,497	0,001
No biopsiados PostMMF	$-1,262 \times 10^{-4}$	0,018	0,88

Grupo A = rechazo crónico; Grupo B = toxicidad CsA; b = pendiente de la recta de l/creatinina; r = coeficiente de correlación; p = significación estadística.

Otros parámetros

En la tabla III se muestran los resultados de las distintas variables bioquímicas analizadas, antes y después del MMF, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en el sodio, glucosa y bilirrubina pero sin relevancia clínica alguna.

En la tabla IV se muestran los resultados de otros parámetros analizados como: peso, tensión arterial, hematocrito, leucocitos, plaquetas, número de pacientes en tratamiento con eritropoyetina y dosis media de la misma, encontrando diferencia estadísticamente significativa solo en el peso.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales, predominando los siguientes: diarrea

Tabla III. Parámetros bioquímicos

	PreMMF	PosMMF	P
Urea (mg/dl)	123	133	n.s.
Glucosa (mg/dl)	100	92	0,049
Acido úrico (mg/dl)	9,3	9,8	n.s.
Sodio (mEq/L)	136	138	0,022
Potasio (mEq/L)	4,4	4,3	n.s.
Calcio/Fósforo (mg/dl)	9,6/4,5	9,8/4,3	n.s.
GOT/GPT (UI/L)	20/22	18/22	n.s.
GGT/F. alcalina (UI/L)	34/168	70/162	n.s.
Bilirrubina total (mg/dl)	0,66	0,47	0,001
CPK (UI/L)	91	71	n.s.
Colesterol/Trigl (mg/dl)	252/204	227/180	n.s.
HDLcol/LDLcol (mg/dl)	66/142	60/131	n.s.
Proteínas totales (g/dl)	7,3	7,1	n.s.
Proteinuria (g/24 h)	1,13	1,16	n.s.

MMF: micofenolato mofetil; Trigl: triglicéridos; Col: colesterol; n.s. = no significativa. p = significación estadística.

Tabla IV. Otros parámetros

Parámetro	PreMMF	PostMMF	p
Peso (kg)	68,3	66,4	0,01
Tensión arterial (mmHg)	141/80	142/79	n.s.
Hematocrito (%)	35	36	n.s.
Leucocitos	7.838	6.982	n.s.
Plaquetas	221.000	198.000	n.s.
N/EPO (U semana)	6/5.250	10/7.750	n.s.

N = número de pacientes con EPO; EPO = eritropoyetina; n.s. = no significativa; p = significación estadística.

(n = 16), náuseas (n = 8), vómitos (n = 7) y dolor abdominal (n = 7). Precisaron reducción de dosis de MMF 12 pacientes motivados por: clínica digestiva en 4 casos, anemia y/o leucopenia en 4 casos y por ambas causas en 4 casos. Sólo hubo una suspensión temporal del fármaco por leucopenia que tras recuperarse volvió a la dosis inicial de 2 gramos diarios. No hubo ningún episodio de rechazo agudo, neoplasias o enfermedad linfoproliferativa tras la introducción de MMF. Tampoco hubo aumento en el número de episodios infecciosos ni hubo ningún caso de enfermedad por citomegalovirus u otras infecciones oportunistas.

DISCUSION

El rechazo crónico del trasplante renal constituye una de las principales causas de pérdida tardía del injerto junto con la muerte del paciente con injerto funcionante⁴⁻⁶.

Hace algunos años se utilizaba el término rechazo crónico como denominador común a un grupo de entidades de diferente etiología. En 1992, en la 4.^a conferencia de Alexis Carrel sobre rechazo crónico y arteriosclerosis acelerada en órganos trasplantados, se propone una definición de rechazo crónico del trasplante renal, basada en los datos histológicos de la biopsia renal y datos clínicos consistentes en pérdida gradual y progresiva de la función renal¹³. Más recientemente, se opta por el término nefropatía crónica del trasplante en la clasificación de Banff^{7,14} partiendo de la hipótesis de que las lesiones histológicas son el resultado de la actuación de factores tanto inmunológicos (incompatibilidad HLA, episodios de rechazos agudos, etc.) como no inmunológicos (isquemia fría, hiperlipidemia, hipertensión arterial, infección por CMV, fármacos como la CsA, etc.). Así desde el punto de vista histológico este término se emplea para referirse a la presencia de cambios crónicos histológicos solo a nivel túbulointersticial, mientras el término rechazo crónico implica además la presencia a nivel vascular de arteriosclerosis concéntrica de novo^{7,13,14}. Esta lesión arteriosclerótica del rechazo crónico se caracteriza por una proliferación de células musculares lisas en la íntima del vaso con estrechamiento de la luz vascular, ruptura de la lámina elástica interna y un infiltrado inflamatorio perivascular. Sin embargo, la distinción entre rechazo crónico y nefropatía crónica por CsA resulta a menudo dificultosa ya que ambos afectan a la estructura vascular, glomerular y túbulointersticial, siendo el principal hallazgo diferenciador el tamaño del vaso afectado. Así el rechazo crónico afecta a las arterias produciendo las lesiones antes mencionadas (además de afectar a vasos de otro calibre), mientras la nefrotoxicidad por CsA afecta a las arteriolas en forma de depósitos proteínicos nodulares y focales en la media del vaso. Por tanto, la presencia en la muestra histológica de vasos de diferente tamaño es imprescindible para un correcto diagnóstico¹⁵.

En la actualidad no se dispone de ningún fármaco que haya probado su eficacia en la prevención y/o tratamiento del rechazo crónico. El MMF es un agente inmunosupresor relativamente nuevo en el campo del trasplante renal del que se ha postulado un posible papel beneficioso en la prevención y/o regresión del rechazo crónico. Esta teoría se apoya en: a) estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* que demuestran que al ácido micofenólico (componente activo del MMF) en concentraciones terapéuticas inhibe la proliferación de células musculares lisas de arterias humanas en cultivo¹⁶, y ejerce un efecto inhibitorio sobre los linfocitos B así como sobre la producción de moléculas de adhesión a la superficie celular¹⁷. Todo ello iría a favor de esta teoría cono-

ciendo el potencial papel de los anticuerpos anti-tiendotelio circulantes en el desarrollo de la arteriopatía crónica del trasplante; b) varios estudios experimentales en modelos animales: Morris y cols. describen en ratas con trasplante cardíaco y enfermedad coronaria del injerto que la extensión y grado de rechazo se correlaciona con la severidad de la enfermedad coronaria y cuando administran MMF postrasplante reducen la incidencia de enfermedad coronaria del injerto⁹. Steele y cols. describen que el MMF inhibe la proliferación intimal en ratas receptoras de injerto aórtico¹⁰. O'hair y cols. estudian en un modelo de xenotrasplante cardíaco en primates el efecto del MMF sobre el rechazo crónico, encontrando que en los tratados con terapia triple convencional existía al año una intensa proliferación intimal en la biopsia mientras que en los que se introduce el MMF los vasos coronarios al año son normales y la supervivencia del injerto aumenta¹¹. Por último, Azuma y cols. encuentran que en las ratas con trasplante renal a las que añaden MMF al tratamiento, los datos tanto morfológicos como inmunohistológicos del rechazo crónico disminuyen respecto a aquellas a las que no añaden MMF¹²; y c) tres ensayos clínicos (europeo, americano y tricontinental)¹⁸⁻²⁰, en los que el MMF parece reducir la incidencia de episodios de rechazos agudos recurrentes, con un posible impacto positivo en la prevención del rechazo crónico^{21,22}. Aunque este impacto aún no se ha confirmado por el diseño de estos estudios y el corto tiempo de seguimiento.

En nuestro estudio, considerando los 32 casos en conjunto, no se produjo una detención en la disfunción crónica del trasplante tras la introducción de MMF, pues la función renal continuó deteriorándose. No obstante este deterioro sí parece progresar de forma más lenta respecto al período preMMF como muestra la regresión lineal del inverso de la creatinina contra el tiempo, donde tras introducir el MMF la pendiente de la recta se hace menor y pierde la significación estadística. Al dividir los casos según la histología, se comprueban comportamientos evolutivos claramente diferentes. Así, mientras el grupo con rechazo crónico sufre un continuo deterioro de la función renal de manera significativa, en el grupo componente tóxico por CsA se comprueba una mejoría prolongada de la función. Este último hecho podría explicarse más por la reducción en la dosis de CsA que por el propio MMF; sin embargo el MMF jugaría un importante papel en cuanto a que proporcionaría una inmunosupresión lo bastante eficaz como para permitir reducir los niveles de CsA sin aparición de rechazo. Como se ha demostrado en varios estudios, la retirada de CsA incluso en trasplantados renales con función estable, conlleva una rápida mejoría de la función renal²³, lo que nos llevó

a disminuir la dosis de CsA también en aquellos pacientes con disfunción crónica del injerto sin toxicidad por CsA. De todas formas es de resaltar que con el método estadístico aplicado (test Z) no hemos logrado demostrar un cambio significativo en las tendencias del inverso de la creatinina en ninguna de las comparaciones. Dada la gran variabilidad individual en la evolución de la nefropatía crónica del trasplante, probablemente sea necesaria una muestra mucho mayor que la manejada en nuestro estudio para llegar a conclusiones definitivas.

Entre los escasos trabajos existentes en la literatura acerca del empleo de MMF en rechazo crónico en humanos destacan los de Weir y cols. que emplean MMF en 28 trasplantados con nefropatía crónica del injerto con reducción de la dosis de CsA en un 50% en todos ellos, de los cuales sólo 7 tenían datos histológicos de toxicidad por CsA, obteniendo mejoría de función renal en 21 de los 28 pacientes con estabilización en 6 y deterioro en uno²⁴. Smith y cols. encuentran en 20 pacientes trasplantados con deterioro crónico de función renal no biopsiados, que tras la introducción de MMF la pendiente de la recta de regresión del inverso de la creatinina que previamente era negativa, se vuelve positiva pero sin diferencia estadísticamente significativa²⁵. También Schurter y cols. realizan un estudio con 28 trasplantados diagnosticados histológicamente de rechazo crónico a 14 de los cuales les sustituye la azatioprina por MMF y comparan con los 14 restantes la evolución de la creatinina, no encontrando diferencia estadística entre ambos grupos²⁶.

En nuestro grupo, 5 pacientes salen del estudio por insuficiencia renal terminal con paso a hemodiálisis, de ellos, 4 tenían una creatinina superior a 3 mg/dl en el momento de introducir el MMF, lo que podría sugerir la existencia de un punto de no retorno en la progresión de la nefropatía crónica del trasplante. Es notable que en los 3 trabajos mencionados anteriormente la creatinina media al introducir el MMF fue superior a 3 mg/dl²⁴⁻²⁶.

En resumen, concluimos que el MMF en el conjunto global de nuestros pacientes no produjo una regresión o detención de la disfunción crónica del injerto. La principal aportación del MMF quizá consista en que asegura una inmunosupresión eficaz que nos permite disminuir los niveles de CsA en aquellos casos con datos de toxicidad por este fármaco, lo que conllevó en nuestros pacientes a una mejoría estable de su función. Desde este punto de vista, incluso se podría plantear la asociación de MMF con dosis bajas de CsA desde la fase de inducción. Dado el diferente comportamiento según la histología de base, destacamos la importancia de realizar un diagnóstico histológico previo a la introducción de MMF siempre que sea posible.

Estas conclusiones las extraemos con gran cautela dada nuestra gran limitación, por el reducido tamaño de la muestra, para hacer afirmaciones definitivas.

Para poder confirmar nuestros resultados, serán necesarios estudios prospectivos y multicéntricos a más largo plazo y con un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Gjertson DW: Survival trends in long-term first cadaver-donor Kidney transplants. En: Terasaki PI and Cecka JM (eds.). *Clinical Transplants*, 1991. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 225, 1992.
2. Opelz G for the Collaborative Transplant Study: Collaborative Transplant Study-10 year report. *Transplant Proc* 24: 2342-2355, 1992.
3. Teradaki PI, Yuge J, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S, Cho Y: Thirty-year trends in clinical kidney transplantation. En: Terasaki PI and Cecka JM (eds.). *Clinical Transplants*, 1993. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 553, 1994.
4. Dunn J, Golden D, Van Buren CT, Lewis RM, Lawen J, Kahan BD: Causes of graft loss beyond two years the cyclosporine era. *Transplantation* 49: 349-353, 1990.
5. Hostetter TH: Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 46: 266-279, 1994.
6. Bergmann L, Roper L, Bow LM, Hull D, Bartus SA, Schweizer RT: Late graft loss in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 24: 2718-2719, 1992.
7. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF y cols.: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff Working Classification of Kidney Transplantation Pathology. *Kidney Int* 44: 411-422, 1993.
8. Tullius SG, Tilney NL: Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 59: 313-318, 1995.
9. Morris RE, Wang J, Blum JR, Flavin T, Murphy MP, Almquist SJ, Chu N, Tam YL, Kaloostian M, Allison AC, Eugui EM: Immunosuppressive effects of the morpholinoethyl ester of mycophenolic acid (RS- 61443) in rat and nonhuman primate recipients of heart allografts. *Transplant Proc* 23 (Supl. 2): 19-25, 1991.
10. Steele DM, Hullet DA, Bechstein WO, Kowalski J, Smith LS, Kennedy E, Allison AC, Sollinger HW: Effects of immunosuppressive therapy on the rat aortic allograft model. *Transplant Proc* 25: 754-755, 1993.
11. O'hair DP, McManus RP, Komorowski R: Inhibition of chronic vascular rejection in primate cardiac xenografts using mycophenolate mofetil. *Ann Thorac Surg* 58: 1311-1315, 1994.
12. Azuma H, Binder J, Heemann U, Schmid C, Tullius SG, Tilney NL: Effects of RS- 61443 on functional and morphological changes in chronically rejecting rat kidney allografts. *Transplantation* 59: 460-466, 1995.
13. Paul LC, Häyry P, Foegh M, Gennis MJ, Mihatsch MJ, Larson E, Fellström B: Diagnostic criteria for chronic rejection/accelerated graft atherosclerosis in heart and kidney transplants: joint proposal from the Fourth Alexis Carrel Conference on chronic rejection and accelerated arteriosclerosis in transplanted organs. *Transplant Proc* 25: 2022-2023, 1993.

14. Solez K y cols.: Report of the Third Banff Conference on allograft pathology (july 20-24, 1995) o classification and lesion scoring in renal allograft pathology. *Tranplant Proc* 28: 441-444, 1996.
15. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudet F: The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 48 (Supl. 52): S63-S69, 1995.
16. Allison AC, Eugui EM: Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolate acid and predicted long-term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc* 26: 3205-3210, 1994.
17. Allison AC, Eugui EM: The design and development of an immunosuppressive durg, mycophenolate mofetil. *Springer Semin Immunopathol* 14: 353-380, 1993.
18. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-1325, 1995.
19. Sollinger HW for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
20. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Trial Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1029-1037, 1996.
21. Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D, Tufveson G, Persson H, Persson NH: The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1,347 primary renal transplants treated by three cyclosporine regimens. *Transplantation* 56: 307-315, 1993.
22. Vanrenterghem YFCh: Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 1): 29-31, 1994.
23. Van Buren DH, Burke JF, Lewis RM: Renal function in patients receiving long-term cyclosporine therapy. *J Am Soc Nephrol* 4: S17, 1994.
24. Weir MR, Anderson L, Fink JC, Gabregiorgish K, Schweitzer EJ, Hoehn-Saric E, Klasen DK, Cangro ChB, Johnson LB, Kuo PC, Lim JY, Bartlett ST: A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 64: 1706-1710, 1997.
25. Smith MT, Newby BS, Rao RN, Mulloy LL, Humphries AL, Wynn JJ: Response to MMF in patients with chronic renal allograft rejection. 16TH Annual Meeting of the Am Soc Transplant Physicians, Chicago (Illinois), Mayo 1997. *Abstract Book* 16: 134 (197 A), 1997.
26. Schurter G, Glicklich D, Greenstein SM, Schreiber T, Mallis M, Clemetson S, Schechner RS, Tellis VA: Mycophenolate mofetil therapy for chronic rejection in renal transplant recipients. 16TH Annual Meeting of the Am Soc Transplant Physicians, Chicago (Illinois), Mayo 1997. *Abstract Book* 16: 133 (196 A), 1997.