

Inmunosupresión y función renal a largo plazo. ¿Hay evidencias?

Josep F. Crespo¹, Juan J. Amenábar², Gema Ariceta³, Carmen Bernis⁴, Natividad Calvo⁵, Laura Cañas⁶, Patricia Delgado⁷, Roberto Gallego⁸, Francesc Moreso⁹, Manuel A. Rodríguez¹⁰, M.L. Suárez¹¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya

³ Servicio de Nefrología Infantil. Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón. Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón. Barcelona

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Torrecárdenas. Almería

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):74-83

INTRODUCCIÓN

El principal objetivo en trasplante renal, una vez consolidada la supervivencia del paciente, es conseguir la mejor función renal posible.

Es una gran paradoja que algunos de los mejores inmunosupresores de que se dispone en trasplante renal, como los inhibidores de la calcineurina (ICN), la ciclosporina (CsA) o el tacrolimus (TAC), sean a su vez nefrotóxicos. Y que otros, como los inhibidores de m-TOR (ImTOR), el sirolimus (SRL) o el everolimus (EVL), sin ser directamente nefrotóxicos, en ocasiones originen problemas renales, como proteinurias importantes, incluso de rango nefrótico, que pueden alterar la función renal del injerto y, a la postre, acortar su supervivencia.

En paralelo a la evolución del trasplante renal como modalidad de terapia renal sustitutiva, a lo largo de los años se

han ido desarrollando distintas familias de inmunosupresores, tanto en inducción como en mantenimiento. Y, además, diversas estrategias de uso y combinación de estos, simultánea o secuencial.

Estamos, además, en un momento de cambio de paradigma, en que se ha pasado de pensar que el problema fundamental que limitaba la función renal y la supervivencia del injerto era la nefrotoxicidad de los ICN y, por tanto, lo más adecuado era minimizarlos al máximo, al momento actual, en que la idea dominante es que la gran amenaza para el injerto es el rechazo humoral y se tiende a pensar que lo conveniente es mantener un nivel de inmunosupresión alto, aunque conlleve nefrotoxicidad^{1,2}.

Acerca de todos estos diferentes aspectos se han ido acumulando evidencias en los últimos 15-20 años.

Todo ello justifica que el grupo PROMETEO considerara adecuado revisar las evidencias existentes con relación al efecto sobre la función renal de las diferentes estrategias utilizadas con los inmunosupresores.

Correspondencia: Josep F. Crespo Albiach
Servicio de Nefrología
Hospital Doctor Peset. Valencia.
jfcrespoa@gmail.com

METODOLOGÍA

La metodología ha sido la habitual del grupo PROMETEO: *a)* revisión bibliográfica en PubMed, Medline, Cochrane Database Syst Rev, etc.; *b)* selección bibliográfica, según criterios de calidad metodológica, antigüedad de la publicación, cobertura de los diferentes aspectos del tema revisado (en este caso, familias de inmunosupresores); *c)* revisión bibliográfica por los miembros del grupo; *d)* debate final en el grupo, y *e)* recogida final de evidencias en un consenso valorado según la escala GRADE.

RESULTADOS

Protocolo inmunosupresor

La elección del protocolo inmunosupresor condiciona los resultados a corto plazo del trasplante (tasa de rechazo agudo, supervivencia del injerto a lo largo del primer año y función renal inicial del injerto). Sin embargo, este protocolo influye menos en los resultados a largo plazo (supervivencia de injerto y del paciente después del primer año y función renal tardía después del primer año), donde intervienen otros factores como: la presencia inicial o desarrollo posterior de anticuerpos específicos frente al donante —o su ausencia—, adherencia al tratamiento, nefrotoxicidad de algunos inmunosupresores, características del donante, riesgo vascular, desarrollo o no de diabetes mellitus (DM) postrasplante, infección y cáncer del receptor¹.

Tratamiento de inducción

En un metaanálisis de 71 estudios³, los antagonistas del receptor de la interleucina 2 (IL2Ra), basiliximab y daclizumab, demostraron reducción de pérdida de injerto incluyendo muerte de un 25% a 6 meses postrasplante, sin disponer de datos de función renal. Cuando se comparaba a estas mismas sustancias con globulinas antilinfocitarias de diferentes especies animales (ATG), un subestudio del mismo metaanálisis con 18 estudios mostró que no había diferencias en pérdida de injerto o tasa de rechazo agudo diagnosticado clínicamente a 6 ni a 12 meses. Pero los pacientes tratados con IL2Ra presentaban mejor función renal a 6 meses. En

varios de esos estudios, esa diferencia no se mantenía en momentos temporales posteriores. No aparecían diferencias significativas en los resultados según se utilizara asociado CsA o TAC, azatioprina o micofenolato. Tampoco aparecían diferencias según el riesgo de rechazo agudo basal de la población en estudio, ni tampoco según la ATG utilizada, fuera de origen equino o de conejo. De igual manera, tampoco se demostraron diferencias entre basiliximab y daclizumab³.

Sin embargo, múltiples publicaciones apoyan la preferencia por la inducción con ATG en los pacientes de alto riesgo inmunológico recogida en guías clínicas precedentes, como las KDIGO de 2009⁴, tanto por su mayor potencia como por sus mayores efectos secundarios.

Inmunosupresor principal

En el año 2007 se publicó el estudio Symphony⁵. En él, con metodología de ensayo clínico, estudio aleatorizado y ciego, se distribuyó a 1.645 pacientes en 4 regímenes inmunosupresores. Todos ellos recibieron inducción con daclizumab, además de micofenolato de mofetilo (2 g/día) (MMF) y esteroides (EST). En cada uno de los 4 grupos variaba el inmunosupresor base o sus concentraciones sanguíneas (CS) objetivo. Así, los 4 grupos eran: un grupo control con CsA en dosis estándar (CS: 150-300 ng/ml 3 meses y luego 100-200 ng/ml) y 3 grupos de estudio: dosis bajas de CsA (CS: 50-100 ng/ml), dosis bajas de TAC (CS objetivo: 3-7 ng/ml) y bajas dosis de SRL (CS: 4-8 ng/ml). El objetivo primario era la función renal al año. También se analizó la tasa de rechazo agudo y la supervivencia del injerto en el mismo período.

El grupo que incluía dosis bajas de TAC obtuvo mejor función renal al año (65,4 ml/min, en tanto que los otros grupos se situaban entre 45 y 60 ml/min), menor tasa de rechazo agudo y mejor supervivencia del injerto.

En este grupo se constató que las CS realmente alcanzadas estuvieron en una banda de 6-8 ng/ml y no en el objetivo marcado inicialmente de 3-7 ng/ml.

Sin embargo, no se incluyó en este ambicioso comparativo un grupo con dosis más elevadas de TAC o SRL, o cam-

bios en inducción o en el fármaco inmunosupresor asociado al principal, todo lo cual, en alguna medida, limita el valor de su conclusión.

Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus

Un metaanálisis de 30 estudios aleatorizados publicado en el año 2009⁶ concluyó que TAC era superior a CsA en tasa de rechazo agudo, tanto diagnosticado clínicamente como mediante biopsia. Además reducía hasta en un 55% la tasa de rechazo agudo corticorresistente a 6 meses con relación a CsA. La tasa de pérdida de injerto, censurada muerte, a 6 meses y 3 años se reducía en un 44 y 29%, respectivamente. La única medida existente de función renal era la creatinina sérica (Crs). Siete de estos estudios habían comparado la función renal, y resultó favorecido también TAC con una Crs a 6 meses inferior en 15,88 $\mu\text{mol/l}$, estadísticamente significativa, con relación a CsA. Después de los 6 meses se mantenía la diferencia favorable a TAC, pero era menor y no llegaba a ser estadísticamente significativa. Por el contrario, el riesgo relativo (RR) de desarrollar DM de novo en los pacientes tratados con TAC era de 2,56 a 6 meses, 1,86 a 1 año y 3,86 a 3 años. También aumentaba de manera parecida la proporción de pacientes que requerían insulina. Otros efectos secundarios que se incrementaban con TAC eran la proporción de pacientes que acusaban neurotoxicidad, manifestada como temblor o cefalea, o toxicidad digestiva, manifestada como diarrea o vómitos. No había diferencias en infecciones o tumores.

Para mayor claridad del estudio se deducía el número de pacientes que era necesario tratar para obtener un determinado efecto positivo o negativo. Así, en pacientes de bajo riesgo inmunológico se requería tratar a 16 de ellos con TAC, en lugar de con CsA, para prevenir un único episodio de rechazo agudo. Para prevenir una pérdida de injerto serían necesarios 100 tratamientos. Si estos pacientes eran de alto riesgo inmunológico bastarían 6 tratamientos para prevenir un rechazo agudo y 33 para prevenir una pérdida de injerto.

Debía considerarse, no obstante, que por cada 20 pacientes tratados en estas condiciones aparecía un caso extra de DM.

El análisis de las CS de TAC de los diferentes estudios sugería que el riesgo de diabetes era dependiente de la dosis-concentración y, por tanto, la manera de optimizar la utilización de TAC era apuntar a CS moderadamente, pero no excesivamente, elevadas.

Los autores del metaanálisis, finalmente concluían que con los elementos apuntados anteriormente debía individualizarse la elección del ICN en cada caso concreto.

Inhibidores de m-TOR

En un primer estudio con 430 pacientes publicado en el año 2004⁷ (estudio RMR), después de 3 meses de terapia triple inicial en ambas ramas de tratamiento con CsA, SRL y EST, se aleatorizaba a los pacientes a seguir con este régimen o a suspender la CsA y seguir con SRL y EST exclusivamente (sin micofenolato). Lo que resultó en una mejor función renal en el grupo que no llevaba CsA (47,3 frente a 59,4 ml/min; $p < 0,001$, a 36 meses) y una mejor supervivencia del injerto (el 81,4 frente al 91,2%; $p = 0,015$, a 54 meses). Y ello a pesar de un mayor número de episodios de rechazo agudo comprobado por biopsia después de la aleatorización a los 3 meses en el grupo sin CsA, que no llegaba a ser significativo (el 5,6 frente al 10,2%; $p = 0,107$). La pendiente de descenso en el tiempo del filtrado glomerular (FG) era también muy inferior en el grupo sin CsA, y la pendiente llegó a hacerse positiva (-3,6 frente a +0,8 ml/min). La figura 1 recoge la evolución del FG en las 2 ramas a lo largo del tiempo.

Otra estrategia que se intentó con este grupo de fármacos fue la conversión tardía de pacientes tratados con un régimen que no incluía un ImTOR, intentando conseguir mejorías de función renal. Así, el estudio CONVERT⁸ incluyó a 830 pacientes de 6 a 120 meses postrasplante, aleatorizados a seguir con su régimen o sustituir el ICN por SRL. La conclusión fundamental de este estudio fue el efecto negativo de la conversión cuando la función renal era reducida, por debajo de 40 ml/min, ya que no solo no mejoraba en estos casos la función renal sino que, en muchos casos, empeoraba. Todo ello desaconsejaba la conversión en esa circunstancia. En el subgrupo de FG > 40 ml/min, el máximo beneficio se obtenía si la ratio pro-

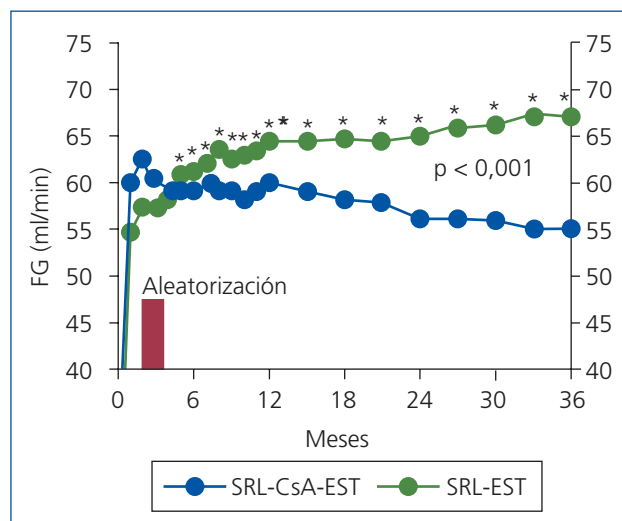


Figura 1. Estudio RMR. Evolución del filtrado glomerular (FG) en el tiempo en las 2 ramas.

CsA: ciclosporina A; EST: esteroides; SRL: sirolimus.

Adaptada de Kreis H et al⁷.

teinuria/creatininuria era $< 0,11$, o sea, si la proteinuria era mínima.

Se observaba un incremento de la proteinuria después de la conversión.

Este último dato también se ha observado en otros estudios⁹, en los que la proteinuria previa a la conversión resultaba ser un predictor del éxito de esa misma conversión. El valor de proteinuria que desaconsejaría la conversión, según diferentes estudios, oscilaría entre 500 y 800 mg/día.

Vistas las limitaciones de la conversión tardía, otros estudios han explorado conversiones más precoces, con alguna semejanza con el primer estudio RMR.

Uno de ellos, el CONCEPT¹⁰, con 192 pacientes, a los 3 meses postrasplante mantuvo una rama en triple terapia CsA-MMF-EST, a la otra rama la convirtió a SRL, y mantuvo MMF y EST (SRL-MMF-EST), con la previsión de suspender EST a los 8 meses. Al año, la función renal fue significativamente mejor en el grupo SRL (68,9 frente a 64,4 ml/min; $p = 0,017$), con una tendencia a una mayor tasa de rechazos agudos (el 17 frente al 8%; $p = 0,071$) en el grupo SRL y sin diferencias en supervivencia de injer-

to o paciente. En la discusión, los autores atribuyen esa elevada tasa de rechazo en el grupo SRL a la ausencia de inducción con ATG y a no haber llevado el SRL desde el inicio, lo cual habría permitido que estos pacientes se seleccionaran haciendo un rechazo precoz que habría proscrito la suspensión tardía de EST, que en muchos casos actuaba de desencadenante del rechazo.

Otros autores, en el estudio ZEUS¹¹, obtuvieron resultados similares con conversión precoz a EVL.

Se podría concluir esta parte indicando que la conversión precoz (segundo trimestre postrasplante) de un ICN a un ImTOR condiciona una mejoría de función renal. La tasa de rechazos agudos fue mayor en la rama sin ICN, aunque sin diferencias en la supervivencia del injerto ni del paciente. Por el contrario, la conversión tardía (después de los 6 meses postrasplante) solo es beneficiosa en función renal en el subgrupo de pacientes con buena función renal (FG > 40 ml/min) y con mínima proteinuria (< 500 mg/día).

En cuanto a EVL, los estudios de desarrollo¹² de este en trasplante renal fueron diferentes a los de SRL. En ellos se testaron regímenes triples combinando 1 de los 2 ICN, a dosis plenas o bajas, con EVL, inicialmente a dosis fijas de 1,5 o 3 mg/día, fraccionado en 2 dosis, posteriormente con la banda de CS que se definió entre 3 y 8 ng/ml, y con EST frente a una pauta triple estándar de ICN, MMF y EST, en algunos estudios con inducción con algún IL-2Ra. Estos estudios iniciales confirmaron la equipotencia de EVL con micofenolato, apuntaron la conveniencia de monitorizar EVL y definieron un rango de CS de 3 a 8 ng/ml. Dejaron abierta la posibilidad de reducir la dosis del ICN para reducir nefrotoxicidad. Por otro lado, monitorizando EVL, sin dosis de carga inicial y con un objetivo de CS de este prudente en las primeras etapas postrasplante, se aseguraba la eficacia sin que los efectos secundarios en la herida quirúrgica (eventración, linfocele, etc.) fueran un problema relevante.

Hay datos preliminares (estudio ASSET¹³) y con algún ensayo clínico en marcha (TRANSFORM), que pretenden demostrar la superioridad de un régimen con TAC minimizado, EVL y EST¹⁴ frente a una triple terapia convencional (TAC, MMF y EST).

Belatacept

Un ensayo clínico en fase II y 2 en fase III han estudiado la eficacia de belatacept (BEL), el BENEFIT¹⁵ con donantes estándar y el BENEFIT-EXT¹⁶ con donantes con criterios extendidos. Los resultados en todos ellos son muy parecidos. En ambos se enfrentan 2 regímenes con diferentes dosis de BEL, uno más intensivo (MI) y otro menos intensivo (LI) con CsA.

En ambos se demuestra un beneficio en función renal en los grupos con BEL (en BENEFIT, 65 MI, 63 LI y 50 ml/min el grupo CsA, y en BENEFIT-EXT, 52 MI, 49 LI y 45 ml/min CsA), sin diferencias en supervivencia de injerto o paciente y con una tasa de rechazo agudo mayor en los grupos de BEL en el BENEFIT, que no aparecía en el BENEFIT-EXT.

En los grupos con BEL no aparecían efectos secundarios metabólicos. Y se daba un mayor número de casos de linfoma, en especial en los receptores con serología para virus de Epstein-Barr (VEB) negativa pretrasplante, lo cual llevaba a contraindicar el tratamiento con BEL en este subgrupo de pacientes.

En definitiva, un fármaco prometedor para determinados subgrupos de pacientes, pero que no está comercializado actualmente en España.

Suspensión de esteroides

Dados los importantes efectos secundarios metabólicos de los EST, diversos estudios se han dirigido a comprobar la seguridad de la suspensión de EST, precoz o tardía, o protocolos con muy bajo número de dosis de EST los primeros días postrasplante^{17,18}.

Hay varios metaanálisis publicados con conclusiones bastante parecidas¹⁹⁻²¹. Un metaanálisis de 30 ensayos clínicos aleatorizados²¹ demostró que, en general, las estrategias de suspensión o ahorro de EST no tenían efecto sobre la mortalidad o la pérdida del injerto incluyendo muerte. Y tienen beneficios claros en: reducción de fármacos antihipertensivos, reducción de colesterolemia, reducción de

fármacos hipolipemiantes, reducción de diabetes de novo postrasplante y cataratas¹⁹⁻²¹.

Sin embargo, sí que se produce un incremento de la tasa de rechazo agudo postsuspensión, con relación a los pacientes que continúan con EST²¹ (RR: 1,27; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,14-1,40), más frecuente en los pacientes tratados con CsA que en los tratados con TAC. Y un riesgo ligeramente elevado de pérdida de injerto censurando muerte (RR: 1,23; IC del 95%, 1,00-1,52), que se eleva mucho cuando el paciente no lleva otro inmunosupresor sumado al ICN (MMF, micofenolato de sodio o EVL) (RR: 1,70; IC del 95%, 1,00-2,90).

En general, todos los protocolos de bajo número de dosis de EST o suspensión precoz en los primeros 7-14 días llevan inducción con anticuerpos mono o policlonales, porque, en caso contrario, la tasa de rechazo agudo es inasumible.

Descendiendo al detalle se puede resumir que los protocolos sin EST o con su suspensión muy precoz (antes de los 7-14 días postrasplante) son bastante seguros a nivel de función renal y supervivencia del injerto si se apoyan en inducción con anticuerpos mono o policlonales y una combinación de un ICN y un micofenolato; es más segura con TAC que con CsA²¹. Con relación a los protocolos de suspensión tardía de EST, en general a partir de los 3-6 meses postrasplante, estos se pueden hacer de manera bastante segura si se apoyan en la combinación de un ICN con un micofenolato; a diferencia de los anteriores, no requieren inducción con anticuerpos mono o policlonales; también en este último caso es más segura con TAC que con CsA.

En general, si se intenta la suspensión en pacientes tratados con CsA, sin apoyo de otro inmunosupresor es poco segura²¹.

Hay menos experiencia de suspensión de EST en combinaciones de un ICN con un ImTOR²¹.

Es una obviedad final decir que en todos los casos hay que pagar un pequeño tributo en rechazo agudo para obtener los beneficios de la suspensión. Si la suspensión se plantea

Tabla 1. Suspensión de esteroides: beneficios frente a riesgos

HTA: mejor control y menor número de fármacos	Rechazo agudo postsuspensión (riesgo ligero)
Colesterolemia: mejor control y menor número de fármacos	
Menos casos de DM de novo postrasplante	Pérdida injerto (riesgo ligero)
Menos cataratas	

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

en las condiciones adecuadas (p. ej., TAC + micofenolato), este tributo se minimiza.

En la tabla 1 se resumen los beneficios y riesgos de la suspensión de EST.

No adherencia e individualización

Diversos estudios han demostrado que hay un elevado índice de no adherencia al tratamiento inmunosupresor entre los trasplantados renales^{22,23} y que esta puede ser una causa de rechazo, con gran frecuencia mediado por anticuerpos, y pérdida de injerto²²⁻²⁴. En uno de estos estudios, el de Sellarés et al²⁴, se parte de 315 pacientes sometidos a biopsia por indicación clínica en cualquier momento postrasplante, pero centra el estudio en los 60 que evolucionan a pérdida del injerto en un período de 31,4 meses. El 50% de los cuales pierde el injerto por un rechazo mediado por anticuerpos (RMA) concluyente, a los que hay que sumar un 14% más de rechazo mixto o RMA probable, totalizando un 64% del total. De ese 64% con rechazo, el 47% estaba calificado de no adherente por sus médicos con anterioridad a la biopsia y la pérdida (fig. 2).

Hay diversos modelos de no adherencia: omisión de tomas aisladas, omisión sistemática de alguna toma (p. ej., la de la noche), omisión de tomas durante un largo período, omi-

sión de tomas en períodos psicológicamente complicados, omisión un tiempo con toma intensiva unos días antes del control analítico, omisión del fármaco al que se le atribuye un efecto secundario (p. ej., disfunción eréctil), que se deben reconocer y buscar en la práctica clínica, pues todos ellos son deletéreos a más corto o más largo plazo^{22,25}.

Esto debe prevenir frente a estrategias de minimización excesiva de los inmunosupresores, que podrían conllevar riesgo de rechazo o pérdida de injerto en cuanto se omitieran algunas dosis. Y hace obligada la individualización del tratamiento inmunosupresor^{26,27} según el riesgo inmunológico de cada paciente y, en especial, considerando la presencia de anticuerpos específicos frente al donante. Esta individualización incluirá: la selección del protocolo inmunosupresor inicial y posibles cambios de este, así como el rango de dosis y CS de los inmunosupresores y su frecuencia de monitorización.

Finalmente, se adjunta una tabla de CS o dosis del inmunosupresor fundamental en los protocolos inmunosupresores más corrientes, que ha sido elaborada por los autores (tabla 2).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

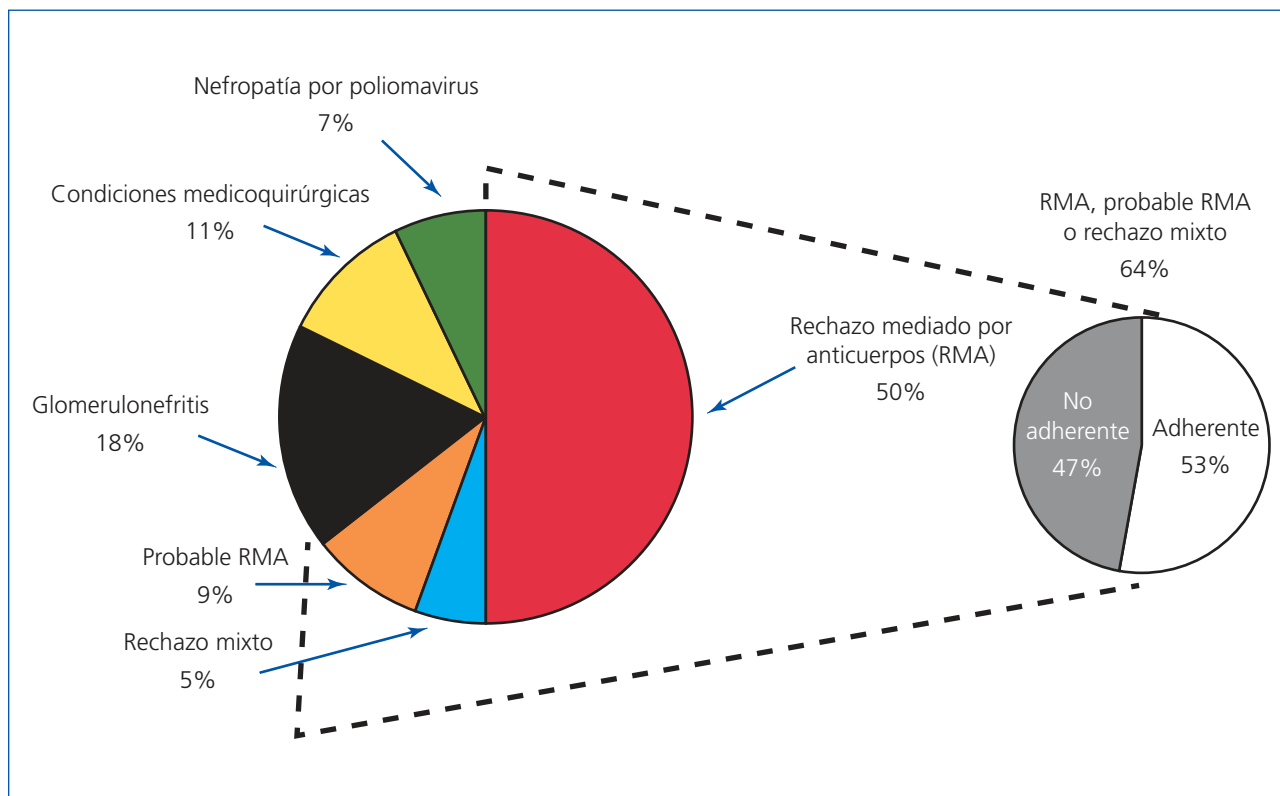


Figura 2. Causas histológicas de pérdida del injerto en el estudio de Sellarés (progresión a fracaso después de una biopsia por indicación clínica). Papel preponderante del rechazo mediado por anticuerpos (RMA) y la no adherencia. Adaptada de Sellarés et al²⁴.

Tabla 2. Concentraciones sanguíneas o dosis del inmunosupresor fundamental

Período postrasplante renal	Primer mes	Segundo y tercer meses	Segundo trimestre	Segundo semestre	> Primer año
Tac + MF ± EST	8-12	8-10	7-10	5-10	5-8
Tac ± EST	NUH	NUH	8-10	7-10	5-10
Tac + ImTOR ± EST	7-10/3-6	7-9/3-6	6-8/4-6	5-7/5-7	4-6/5-8
CsA + MF ± EST	150-250	150-200	150-200	100-150	75-125
CsA ± EST	NUH	NUH	175-225	150-200	100-150
CsA + mTOR ± EST	150-200/3-6	150-200/3-6	100-150/4-6	75-125/5-7	50-100/5-8
SRL + MF ± EST	8-12	8-10	7-10	5-10	5-8
EVL + MF ± EST	8-10	6-8	6-8	5-7	3-6
SRL ± EST	NUH	NUH	8-10	7-10	6-10
EVL ± EST	NUH	NUH	6-10	6-8	5-8
MF ± EST	NUH	NUH	NUH	2.000/1.440	2.000/1.440

CsA: ciclosporina A; EST: esteroides; EVL: everolimus; MF: micofenolato de mofetilo o de sodio; ImTOR: inhibidor m-TOR, sirolimus o everolimus; NUH: no usado habitualmente en esa etapa postrasplante; SRL: sirolimus; Tac: tacrolimus. Unidades en ng/ml salvo dosis de MF en mg.

CONCEPTOS CLAVE

1. En un ensayo clínico que comparó como inmunosupresor principal dosis bajas de TAC, dosis bajas de CsA, dosis bajas de SRL y dosis estándar de CsA, los mejores resultados en función renal y otros resultados de eficacia correspondieron a la rama de dosis bajas de TAC (evidencia alta, recomendación fuerte).
2. En los estudios comparativos entre TAC y CsA, TAC obtiene mejor función renal, menor tasa de rechazo agudo y menos pérdida de injerto que CsA (evidencia alta, recomendación fuerte). Si bien con TAC aparece una mayor incidencia de DM, neurotoxicidad y toxicidad digestiva que con CsA (evidencia alta).
3. Un régimen secuencial con SRL-CsA-EST los primeros 3 meses postrasplante y SRL-EST después del tercer mes obtuvo mejor función renal y supervivencia de injerto que la triple terapia SRL-CsA-EST mantenida indefinidamente (evidencia alta, recomendación fuerte).
4. La conversión precoz (segundo trimestre postrasplante) de un ICN a un ImTOR se sigue de una mejoría de función renal en todos los pacientes (evidencia alta, recomendación fuerte). En cambio, la conversión tardía (después de los 6 meses postrasplante) solo es beneficiosa para el subgrupo de pacientes con buena función renal ($FG > 40$ ml/min) y con proteinuria mínima (< 500 mg/día), y se desaconseja en el resto (evidencia alta, recomendación fuerte). En la conversión precoz se desaconseja la suspensión de EST posconversión por riesgo de rechazo agudo (evidencia moderada, recomendación fuerte).
5. En pacientes de riesgo inmunológico no elevado, los regímenes con BEL comparados con regímenes con ICN obtienen mejor función renal, tanto en donantes estándar como en donantes con criterios extendidos (evidencia alta, recomendación fuerte). Están contraindicados regímenes con BEL en pacientes VEB negativos pretrasplante, por el alto riesgo de linfomas (evidencia moderada, recomendación fuerte).
6. Los regímenes sin EST o suspensión precoz de estos (primeros 7-14 días) para ser seguros requieren: inducción con anticuerpos mono o policlonales y una combinación de un ICN con un micofenolato (evidencia alta, recomendación fuerte). La suspensión tardía de EST (después de los 3-6 meses) requiere igualmente la combinación ICN-micofenolato, sin requerir inducción (evidencia alta, recomendación fuerte). Ambas son más seguras con TAC que con CsA (evidencia moderada). La suspensión de EST con CsA y sin micofenolato es poco segura (evidencia moderada).
7. La no adherencia al tratamiento inmunosupresor es un problema creciente con riesgo de RMA y pérdida de injerto (evidencia moderada). Esto hace desaconsejable la minimización excesiva de la inmunosupresión (evidencia moderada). La selección y aplicación práctica del régimen inmunosupresor debe ser individualizada según las características del paciente (evidencia moderada).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Legendre C, Canaud G, Martínez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014;27:19-27.
2. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, et al. Donor-specific antibodies affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:2061-72.
3. Webster AC, Ruster LP, MsGee RG, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003897.
4. Kasiske BL, Zeier MG; KDIGO Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. Induction therapy. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S6-9.
5. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
6. Webster AC, Taylor RRS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003961.
7. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, et al; Rapamune Maintenance Regimen Trial. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporin withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:809-17.
8. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, Del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al; Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87:233-42.
9. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant*. 2004;4:1869-75.
10. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Therivet E, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: Concept study. *Am J Transplant*. 2009;9:1115-23.
11. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al; ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;377:837-47.
12. Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2009;2:9-21.
13. Pascual J, Hené R, Langer R, et al. Preservation of renal function with everolimus and very low tacrolimus exposure in de novo renal transplant recipients (RTxR) at 12 months: The ASSET study. American Transplant Congress, San Diego, USA. May 30-June 3, 2010;10 Suppl 4:502 [Abstract].
14. Pascual J. Necesidad de nuevas estrategias preventivas para prevenir la disfunción crónica del injerto renal. *Nefrología Supl Ext*. 2011;2:1-5.
15. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*. 2010;10:536-46.
16. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplant from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010;10:547-57.
17. Woodle ES, Roy First M, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P; Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008;248:564-77.
18. Vincenti F, Schena FP, Peraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J; FREEDOM Study Group. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal for kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8:307-16.
19. 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*. 2004;78:1548-56.
20. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1910-7.
21. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD005632.
22. Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1305-11.
23. Folkmane I, Adamsone I, Bicans J, et al. Clinical impact of non-compliance after renal transplantation. *Acta Medica Lituanica*. 2008;15:216-21.

24. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and non adherence. *Am J Transplant*. 2012;12:388-99.
25. Tielen M, Van Exel J, Laging M, Beck DK, Khemai R, Van Gelder T, et al. Attitudes to medication after kidney transplantation and their association with medication adherence and graft survival: a 2-year follow-up study. *J Transplant*. 2014;2014:675301.
26. Scherer MN, Manas B, Mantouvalou K, Schnitzbauer A, Obed A, Krämer BK, et al. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392:511-23.
27. Roy First M. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 1:i3-6.