



Perfiles evolutivos de la proteinuria en el trasplante renal. Factores predictivos de su aparición

L. A. Jiménez del Cerro, A. Franco Esteve y J. Olivares Martín

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante.

RESUMEN

La proteinuria es un factor de riesgo que acelera la progresión de la insuficiencia renal. En el trasplante renal la proteinuria se relaciona con una menor supervivencia del injerto y del paciente.

Realizamos un estudio longitudinal caso control, observacional, para evaluar la proteinuria en una serie de 100 trasplantes renales y determinar los diversos factores que influyen en su aparición. Se consideraron múltiples variables excluyendo para el análisis de los datos a 3 pacientes fallecidos con injerto funcionante.

La proteinuria en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 ha sido: $0,38 \pm 0,27$ g/día, $0,38 \pm 0,32$ g/día, $0,44 \pm 0,99$ g/día, $0,42 \pm 0,58$ g/día y $0,37 \pm 0,54$ g/día, respectivamente. Analizado cada paciente individualmente, 53 pacientes (54,6%) no desarrollaron proteinuria, 12 pacientes (12,4%) tuvieron proteinuria inicial transitoria, 23 pacientes (23,7%) presentaron proteinuria estable persistente y 9 pacientes (9,3%) desarrollaron proteinuria de incremento progresivo. Las cifras de creatinina más elevadas se evidenciaron en los pacientes con proteinuria estable persistente y en aquellos que desarrollaron proteinuria de incremento progresivo.

En el análisis univariante vemos que la edad del donante es mayor en el grupo de pacientes con proteinuria estable persistente y la incidencia de rechazo agudo es mayor en el grupo de pacientes que desarrollaron proteinuria de incremento progresivo, no existiendo diferencias en las otras variables consideradas.

El análisis multivariante confirmó que la edad del donante y la enfermedad glomerular como nefropatía de base, tienen valor predictivo de la proteinuria estable persistente y el rechazo agudo de la aparición de proteinuria de incremento progresivo.

Concluimos, que la proteinuria es frecuente en la población trasplantada existiendo diversos perfiles evolutivos. Dos tipos están asociados a mala función renal y tienen diferentes factores predictivos. La edad del donante y la enfermedad glomerular como nefropatía de base predicen la proteinuria estable persistente y el rechazo agudo la proteinuria de incremento progresivo.

Palabras clave: *Trasplante renal. Proteinuria. Factores predictivos de proteinuria. Donante añoso. Nefropatía glomerular. Rechazo agudo.*

Recibido: 18-X-2001.

En versión definitiva: 1-IV-2002.

Aceptado: 2-IV-2002.

Correspondencia: Dr. L. A. Jiménez del Cerro
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario de Alicante
Pintor Baeza, s/n.
03010 Alicante

PROFILE OF PROTEINURIA IN THE RENAL TRANSPLANT RECIPIENT. FACTORS PREDICTING ITS APPEARANCE

SUMMARY

Proteinuria is a risks factor that accelerates the progression of renal insufficiency by several mechanisms. In the renal transplant proteinuria is a predictor of progressive renal insufficiency and it is associated with poor patient and graft survival.

We have performed a longitudinal observational case-control study to detect and quantify proteinuria in a group of 100 cadaveric renal transplant recipients and to evaluate the influence of several factors on its appearance.

We have considered the variables age and sex of the donor and recipient, number of HLA-DR, A and B mismatches, cold ischemia time, basal renal disease, initial immunosuppression, immediate versus delayed graft function and acute rejection. Three patients who did with a functioning graft were excluded from the analysis of the data. All variables were analysed in a regression model of multivariate analysis.

Proteinuria in the months 1, 3, 6, 9 and 12 was: 0.38 ± 0.27 g/day, 0.38 ± 0.32 g/day, 0.44 ± 0.99 g/day, 0.42 ± 0.58 g/day and 0.37 ± 0.54 g/day, respectively. We analysed the profile of the proteinuria in each patient individually. Fifty three patients (54.6%) did not develop proteinuria, 12 patients (12.4%) had transient initial proteinuria, 23 patients (23.7%) had persistent proteinuria and 9 patients (9.3%) had progressive proteinuria.

The renal function differed between groups. Higher creatinine levels were found in the patients with persistent proteinuria and those with progressive proteinuria.

We analysed the patients according to several variables. The age of the donor was higher in the group of patients with persistent proteinuria and the incidence of acute rejection was higher in the group of patients who developed progressive proteinuria, with differences statistically significant. There was no difference in the univariate analysis in the other variables considered.

The multivariate analysis confirms that the age of the donor and the basal glomerular disease predict persistent proteinuria and acute rejection predicts progressive proteinuria.

According to our study, proteinuria is frequent in the renal transplant recipient with different evolutionary profiles. Two types are associated with bad renal function and have different predictive factors. We encourage the use of drugs which reduce proteinuria.

Key words: Renal transplant. Proteinuria. Predictive factors of proteinuria. Older donor. Glomerular disease. Acute rejection.

INTRODUCCIÓN

La proteinuria es un factor de riesgo que acelera la progresión de la insuficiencia renal crónica por diversos mecanismos, tales como la toxicidad mesangial o tubular, la activación de la transcripción de los genes que codifican sustancias inflamatorias, citocinas y endotelina, que provocan una reacción inflamatoria intersticial, proliferación de fibroblastos, incremento de la matriz extracelular y daño tubulointersticial progresivo¹⁻³. En el trasplante renal

estos mecanismos también pueden ser operativos⁴. Asimismo, en el trasplante sucede como en las nefropatías proteinúricas de riñones nativos, en las cuales la severidad de la proteinuria predice la rapidez de progresión a la insuficiencia renal terminal⁵⁻⁷.

La proteinuria se ha relacionado con una menor supervivencia del injerto⁸ y con el aumento del riesgo de muerte en el trasplante renal⁹. No obstante, a pesar de la importancia de la proteinuria, los factores que conducen a su aparición en el trasplante renal no están suficientemente aclarados.

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la evolución de la proteinuria y de sus diferentes perfiles, en una serie de 100 trasplantes renales, para determinar la influencia de diversos factores en su aparición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio longitudinal caso control, observacional, en 100 receptores consecutivos de un primer trasplante renal de donante cadáver, sin proteinuria nefrótica pre-trasplante. Se trataba de 54 varones y 46 mujeres, con edad media de $48,1 \pm 11,7$ años, habiendo sido seguidos durante los 12 primeros meses post-trasplante.

La etiología de las nefropatías que condujeron a insuficiencia renal fueron: glomerulonefritis 24, nefropatías intersticiales 15, poliquistosis 15, nefroangioesclerosis 9, diabetes mellitus 3, enfermedades sistémicas 2 y no filiadas 32.

Los donantes fueron 68 varones y 32 mujeres, con edad media de $43,1 \pm 15,3$ años y con un tiempo de isquemia fría de $17,5 \pm 5,8$ horas. En nuestro centro no utilizamos donantes infantiles o aquellos que presentan proteinuria.

Los pacientes recibieron diversas pautas de inmunosupresión inicial según los protocolos del servicio: ciclosporina, esteroides y micofenolato 69; ciclosporina, esteroides y azatioprina 12; anticuerpos anti-CD25, ciclosporina, esteroides y azatioprina 14; tacrólimus, esteroides y azatioprina 5.

De los múltiples controles efectuados a cada paciente se han considerado los correspondientes a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 posteriores al momento de la intervención, registrando los valores de la proteinuria, proteínas totales y creatinina sérica así como la existencia de procesos intercurrentes. En todos los pacientes evaluamos individualmente el perfil evolutivo de la proteinuria durante el primer año post-trasplante, catalogando al paciente en alguno de los siguientes grupos: no desarrollan proteinuria, proteinuria inicial transitoria, proteinuria estable persistente y proteinuria de incremento progresivo. Consideramos proteinuria significativa si es mayor de 0,25 g/día. A los injertos fallidos por insuficiencia renal se les asigna una creatinina arbitraria de 10 mg/dl en cada punto a partir del momento de su inclusión en diálisis.

Se consideraron las variables edad y sexo del donante y receptor, número de incompatibilidades DR, HLA-A y HLA-B, tiempo de isquemia fría, la existencia de enfermedad glomerular como nefropatía de base, pauta de inmunosupresión inicial, función renal inicial del injerto y la aparición de rechazo agudo previo.

La catalogación de la función inicial del injerto se realizó en base a la evolución en la primera semana post-trasplante, considerando injertos inicialmente no funcionantes aquellos casos que precisaron la realización de diálisis en dicho período de tiempo.

El diagnóstico de los episodios de rechazo agudo se basó en criterios clínicos con confirmación histológica en todos los casos. En el tratamiento inicial de los episodios de rechazo agudo se utilizaron bolus de 6-metil-prednisolona. Los rechazos corticorresistentes fueron tratados con anticuerpos monoclonales (OKT3).

El tratamiento antihipertensivo se basó en el uso de los antagonistas del calcio tipo dihidropiridinas, utilizando los IECA en indicaciones muy concretas.

Para la realización del estudio estadístico se ha utilizado el paquete estadístico SPSS. El test de estudio normalidad de las variables cuantitativas ha sido la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas independientes se han analizado mediante tablas de contingencia con el estadístico asociado chi-cuadrado.

Para las comparaciones entre los diferentes grupos de las variables cuantitativas independientes se han utilizado como pruebas paramétricas, el test de la *t*-Student (2 muestras) y el test ANOVA con método de comparaciones múltiples de Scheffé (> 2 muestras). Como prueba no paramétrica, el test de Kruskal-Wallis (> 2 muestras).

El análisis estadístico multivariante realizado mediante regresión logística con método de máxima verosimilitud y estrategia de selección de las variables hacia delante («forward»). Han sido incluidas en el modelo como variables continuas la edad del donante y del receptor, el tiempo de isquemia fría, el número de incompatibilidades DR, HLA-A y HLA-B. Como variables categóricas: el sexo donante y receptor, la función renal inicial del injerto, la aparición de rechazo agudo previo, la existencia de enfermedad glomerular como nefropatía de base y la pauta de inmunosupresión inicial. Se consideran como eventos finales los perfiles evolutivos asociados a peor función renal.

Los resultados se expresan como media y desviación estándar. Todas las pruebas de significación han sido bilaterales. Se considera significativa una comparación si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se excluyeron para el análisis de los datos 3 pacientes fallecidos con injerto funcional, resultando 97 pacientes, 53 varones (54,6%) y 44 mujeres (45,4%), con edad media $47,9 \pm 11,7$ años, base del

estudio. Los donantes habían sido 67 varones (69,1%) y 30 mujeres (30,9%), con edad media de $42,70 \pm 15,4$ años y con un tiempo de isquemia fría de $17,5 \pm 5,8$ horas. Veintinueve pacientes (29,9%), tenían como nefropatía de base alguna enfermedad glomerular, primaria o secundaria.

La función renal inicial del injerto fue buena en 78 pacientes (80,4%) y 19 casos (19,6%) cumplieron criterios de función renal diferida.

No presentaron episodios de rechazo agudo 69 pacientes (71,1%) y 28 pacientes (28,9%) tuvieron algún episodio. Cuatro pacientes (4,1%), perdieron el injerto y tuvieron que ser incluidos en diálisis durante el período de estudio.

La evolución de la proteinuria en la población de estudio en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 ha sido: $0,38 \pm 0,27$ g/día, $0,38 \pm 0,32$ g/día, $0,44 \pm 0,99$ g/día, $0,42 \pm 0,58$ g/día y $0,37 \pm 0,54$ g/día, respectivamente.

Valorada la evolución de la creatinina sérica, las cifras en los meses respectivos son: $1,86 \pm 1,26$ mg/dl, $1,63 \pm 0,85$ mg/dl, $1,82 \pm 1,19$ mg/dl, $1,87 \pm 1,52$ mg/dl y $2,02 \pm 1,85$ mg/dl.

Analizando el perfil evolutivo de la proteinuria en cada paciente individualmente, vemos que 53 pacientes (54,6%) no desarrollaron proteinuria, 12 pacientes (12,4%) tuvieron proteinuria inicial transitoria, 23 pacientes (23,7%) presentaron proteinuria estable persistente y 9 pacientes (9,3%) desarrollaron proteinuria de incremento progresivo. Se muestran en la fig. 1 y tabla I la evolución de la proteinuria según el perfil evolutivo correspondiente.

Analizada la función renal de la población de estudio según el tipo de perfil evolutivo de la proteinuria, aquella es diferente en cada grupo, presentando cifras de creatinina más elevadas los pacientes con proteinuria estable persistente y aquellos que desarrollan proteinuria de incremento progresivo (fig. 2 y tabla II).

Ninguno de los pacientes del grupo con proteinuria estable persistente desarrolló síndrome ne-

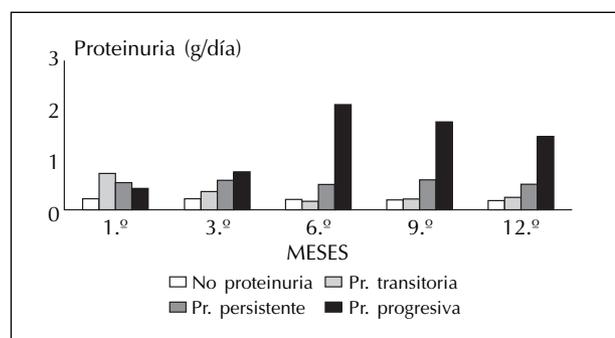


Fig. 1.—Evolución de la excreción de proteínas (g/día) según el perfil evolutivo de la proteinuria (Pr. = proteinuria).

frótico. Una paciente del grupo de los que desarrollaron proteinuria de incremento progresivo presentó síndrome nefrótico, con hallazgos histológicos en la biopsia compatibles con rechazo crónico.

Tres de los 4 pacientes que tuvieron que ser reincluidos en diálisis pertenecen a estos grupos. Dos pacientes (8,7%) de los que presentaron proteinuria estable persistente y un paciente (11,1%) de aquellos que desarrollaron proteinuria de incremento progresivo, necesitaron reiniciar diálisis.

Distribuida la población de estudio en diferentes grupos según el perfil evolutivo de la proteinuria, analizamos las diversas variables consideradas para determinar su posible influencia en la aparición y tipo de proteinuria. La edad del donante es mayor en el grupo de pacientes con proteinuria estable persistente y la incidencia de rechazo agudo es mayor en el grupo de pacientes que desarrollaron proteinuria de incremento progresivo, con diferencias estadísticamente significativas. No existen diferencias en la edad del receptor, tiempo de isquemia fría, la existencia de enfermedad glomerular como nefropatía de base y la función renal inicial del injerto (tabla III).

Tabla I. Evolución de la excreción de proteínas (g/día) según el perfil evolutivo de la proteinuria (test de Kruskal-Wallis)

Mes Evolutivo	No proteinuria (n = 53)	Proteinuria transitoria (n = 12)	Proteinuria persistente (n = 23)	Proteinuria progresiva (n = 9)	p
1.º	0,22 ± 0,11	0,73 ± 0,31	0,54 ± 0,26	0,42 ± 0,17	0,000
3.º	0,22 ± 0,20	0,36 ± 0,18	0,59 ± 0,37	0,75 ± 0,31	0,000
6.º	0,20 ± 0,17	0,16 ± 0,06	0,49 ± 0,29	2,10 ± 2,79	0,000
9.º	0,19 ± 0,12	0,20 ± 0,09	0,59 ± 0,38	1,75 ± 1,16	0,000
12.º	0,18 ± 0,18	0,24 ± 0,28	0,49 ± 0,29	1,45 ± 1,25	0,000

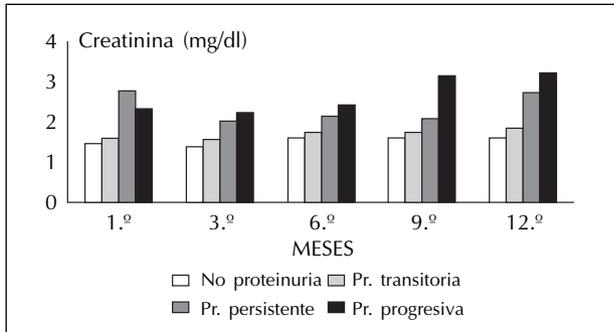


Fig. 2.—Evolución de la función renal según el perfil evolutivo de la proteinuria (Pr. = Proteinuria).

El sexo del donante y receptor, el número de incompatibilidades DR, HLA-A y HLA-B y la pauta de inmunosupresión inicial, que no se presentan en la tabla por simplificar, tampoco muestran diferencias significativas.

Se realiza análisis multivariante mediante regresión logística, considerando como evento final los perfiles evolutivos asociados a la peor función renal. Al evaluar la población utilizando como evento final la proteinuria estable persistente, resulta que dos de las variables consideradas tienen

valor predictivo de dicho perfil evolutivo de la proteinuria, la edad del donante y la existencia de enfermedad glomerular como nefropatía de base (tabla IV). Estas dos variables no van asociadas pues la edad del donante en el grupo de pacientes con enfermedad glomerular previa es $41,31 \pm 16,04$ años y en el grupo de pacientes con otras enfermedades es $43,29 \pm 15,17$ años ($p = 0,564$, test de la *t*-Student).

Cuando consideramos como evento final el desarrollo de proteinuria de incremento progresivo, el análisis multivariante confirma al rechazo agudo como variable predictiva de la aparición de proteinuria de incremento progresivo (tabla V).

DISCUSIÓN

En este estudio hemos valorado la evolución de la proteinuria y de sus diferentes perfiles en el primer año post-trasplante renal y estudiado la influencia de diversos factores en su aparición. Los pacientes fallecidos con injerto funcioante son excluidos en el momento del análisis de los datos porque no pueden ser correctamente catalogados, respecto al perfil evolutivo de la proteinuria, al no cumplir un año de evolución.

Tabla II. Evolución creatinina sérica (mg/dl) según el perfil evolutivo de la proteinuria (test de Kruskal-Wallis)

Mes Evolutivo	No proteinuria (n = 53)	Proteinuria transitoria (n = 12)	Proteinuria persistente (n = 23)	Proteinuria progresiva (n = 9)	p
1.º	1,46 ± 0,53	1,60 ± 0,64	2,75 ± 2,08	2,30 ± 1,12	0,019
3.º	1,38 ± 0,66	1,56 ± 0,62	2,01 ± 1,10	2,22 ± 0,88	0,005
6.º	1,60 ± 1,28	1,73 ± 0,59	2,13 ± 1,14	2,41 ± 1,13	0,015
9.º	1,61 ± 1,45	1,72 ± 0,54	2,06 ± 1,00	3,14 ± 2,89	0,012
12.º	1,57 ± 1,28	1,83 ± 0,70	2,70 ± 2,47	3,19 ± 2,93	0,011

Tabla III. Datos demográficos de los pacientes según el perfil evolutivo de la proteinuria

	No proteinuria (n = 53)	Proteinuria transitoria (n = 12)	Proteinuria persistente (n = 23)	Proteinuria progresiva (n = 9)	p
Isquemia (horas)	16,92 ± 6,26	19,92 ± 6,32	18,00 ± 4,40	16,78 ± 5,40	0,411
Edad donante (años)	37,57 ± 6,04	44,58 ± 9,66	50,13 ± 11,80	46,67 ± 11,32	0,001
Edad receptor (años)	46,47 ± 12,42	46,42 ± 10,19	52,00 ± 12,98	52,33 ± 8,43	0,382
FR diferida (n/%)	7 (13,2%)	1 (8,3%)	8 (34,8%)	3 (33,3%)	0,079
Rechazo agudo (n/%)	9 (17,0%)	3 (25,0%)	10 (43,5%)	6 (66,7%)	0,006
Nefr. Glomerular (n/%)	12 (22,6%)	5 (41,7%)	11 (47,8%)	1 (11,1%)	0,066

Tabla IV. Factores predictivos de la proteinuria persistente en el trasplante renal (regresión logística)

Variable	Coefficiente β	Error típico	Significación	Estadístico R	Exp (β)
Constante	-4,18	1,07	0,000		
Edad donante	0,07	0,02	0,001	0,28	1,07
Nefr. glomerular	1,36	0,56	0,015	0,19	3,91

Tabla V. Factores predictivos de la proteinuria de incremento progresivo en el trasplante renal (regresión logística)

Variable	Coefficiente β	Error típico	Significación	Estadístico R	Exp (β)
Constante	-2,19	0,37	0,000		
Rechazo agudo	1,79	0,75	0,017	0,25	6,00

La mayoría de los trabajos que estudian la proteinuria en el trasplante renal lo hacen utilizando la determinación de la excreción de proteínas en algún punto evolutivo, no tomando en consideración la evolución de la proteinuria en cada paciente^{10,11}. Esto tiene el inconveniente de considerar proteinurias transitorias como permanentes o no valorar la proteinuria de aparición más tardía.

En nuestro estudio evaluamos la evolución a lo largo del primer año, minimizándose la posibilidad de clasificar incorrectamente al paciente. Este abordaje nos parece fundamental dada la marcada variabilidad de la proteinuria, parámetro que puede verse modificado por innumerables factores.

La mayoría de los pacientes no desarrollan proteinuria durante el seguimiento, o bien aquella es transitoria, desapareciendo con el tiempo. Ambas circunstancias condicionan una evolución favorable de la función renal con escasa incidencia de insuficiencia renal crónica¹².

Por el contrario, en 32 pacientes (33%), aparecen dos perfiles evolutivos diferentes de la proteinuria que asocian una peor función renal, la proteinuria estable persistente y la proteinuria de incremento progresivo. La proteinuria estable persistente es más habitual y, afortunadamente, con mejor pronóstico en cuanto al desarrollo de insuficiencia renal progresiva. El descenso en la excreción de proteínas que observamos en los meses 9 y 12 del grupo con proteinuria de incremento progresivo, debemos relacionarlo con el empeoramiento de la función renal, que reduce la pérdida de proteínas, y con el artefacto matemático de no considerar las proteinurias de los pacientes incluidos en diálisis al fracasar el injerto, que son precisamente los casos con mayores pérdidas de proteínas.

Tras analizar las diversas variables consideradas, encontramos en el análisis univariante que los pacientes que desarrollan proteinuria estable persistente tienen injertos procedentes de los donantes de más edad, circunstancia que se confirma en el análisis multivariante, en el cual también aparece el antecedente de enfermedad glomerular como nefropatía de base como variable predictiva de dicho perfil evolutivo de la proteinuria. Dado que la edad de los donantes no es diferente en el grupo de pacientes con enfermedad glomerular previa comparado con el grupo de otras nefropatías, las dos variables, la edad de los donantes y la enfermedad glomerular previa, no van asociadas y tienen ambas valor predictivo.

Como no era objetivo de nuestro trabajo estudiar la etiología de la proteinuria, no podemos discriminar que proporción de pacientes tienen proteinuria estable persistente por hiperfiltración debida a la edad avanzada del donante^{13,14}, y que proporción debida a glomerulonefritis recurrente o de novo¹⁵. La realización de biopsia renal en pacientes con proteinuria que no desarrollan síndrome nefrótico no está contemplada en nuestros esquemas de actuación clínica.

La hipotética participación de los riñones nativos en el origen de este tipo de proteinuria nos parece poco probable al no haber incluido pacientes con proteinuria importante pre-trasplante y la rápida pérdida de la función renal residual después de la intervención en los casos con diuresis residual.

Es de reseñar, que diversos trabajos referidos al diagnóstico histológico de la proteinuria, no contemplan entre las causas de la misma a la esclerosis glomerular debida a hiperfiltración^{16,17}.

El hecho de que la edad avanzada del donante predisponga a la aparición de proteinuria se suma a

otros factores para explicar el impacto negativo que representa la edad avanzada del donante en la evolución del trasplante renal^{18,19}, cuestión importante en el momento actual en que el espectro de donantes potenciales ha sido ampliado, aceptando riñones de donantes de edades avanzadas²⁰.

La proteinuria de incremento progresivo se relaciona en nuestro trabajo con el antecedente de haber presentado rechazo agudo, como se confirma en el análisis multivariante. Este perfil evolutivo de la proteinuria es el que se acompaña de peor función renal y, por tanto, de un pronóstico funcional más desfavorable, en consonancia con lo expuesto por muchos autores que relacionan la peor supervivencia del injerto a las proteinurias de mayor cuantía^{21,22}.

Es lógico pensar que el substrato morfológico de esta nefropatía crónica del injerto sea el rechazo crónico y se deba a mecanismos inmunológicos. Pero podemos plantear como hipótesis que la proteinuria generada tras la agresión inmunológica inicial puede colaborar conjuntamente con los factores inmunes en el desarrollo de la nefropatía crónica o actuar como un factor independiente en el caso de que aquellos fueran favorablemente influidos por el tratamiento inmunosupresor. En esta circunstancia tendrían mayor implicación los mecanismos no inmunológicos similares a los que actúan en las nefropatías proteinúricas de riñones nativos. De ser de este modo, habría que incluir la proteinuria entre los mecanismos no inmunológicos causantes del fracaso del injerto, factor hasta ahora no contemplado^{23,24}.

A la vista del impacto negativo que sobre la función renal representa la existencia de proteinuria, independientemente de cual sea el mecanismo²⁵, es importante intentar rebajar la cuantía de la misma mediante la utilización de fármacos que rebajan la proteinuria, como los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o los antagonistas del calcio, en monoterapia o en combinación, si son bien tolerados²⁶⁻³⁰.

Concluimos, que la proteinuria es frecuente en el trasplante renal, existiendo diversos perfiles evolutivos. Dos tipos están asociados a mala función renal y tienen diferentes factores predictivos. La edad del donante y la enfermedad glomerular previa tienen valor predictivo de la proteinuria estable persistente y el rechazo agudo de la aparición de proteinuria de incremento progresivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burton C, Harris KP: The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 27: 765-775, 1996.

2. Remuzzi G, Perna A, Benigni A: Proteins abnormally filtered throughout glomerular capillary have an intrinsic renal toxicity. *Contrib Nephrol* 118: 164-172, 1996.
3. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
4. Rosenkranz AR, Mayer G: Proteinuria in the transplanted patient. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1290-1292, 2000.
5. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A: Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 11: 461-467, 1996.
6. Luño J, García de Vinuesa S, Gómez-Campderá F, Lorenzo I, Rodríguez P, Dall'Anese C, Rodríguez A, Valderrábano F: Factores predictivos en la progresión de la enfermedad renal. *Nefrología* 19: 523-531, 1999.
7. Jiménez del Cerro LA, Franco Esteve A, Rivera Hernández F, Olivares Martín J: Evolución de la función renal en el trasplante renal. Factores predictivos del deterioro funcional. *Nefrología* 21: 295-304, 2001.
8. Peddi VR, Dean DE, Hariharan S, Cavallo T, Schroeder TJ, First MR: Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome. *Transplant Proc* 29: 101-103, 1997.
9. Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, Van Riemsdijk IC, Van Gelder T, Zietse R, Ijzermans JN, Weimar W: Proteinuria and death risk in the renal transplant population. *Transplant Proc* 33: 1170-1171, 2001.
10. Vathsala A, Veranis R, Schoenberg L, Lewis RM, Van Buren CT, Kerman RH, Kahan BD: Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 49: 35-41, 1990.
11. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Valdés F: Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. *Transplantation* 67: 561-568, 1999.
12. Hohage H, Kleyer U, Bruckner D, August C, Zidek W, Spieker C: Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 75: 160-165, 1997.
13. Brenner BM, Milford EL: Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 21 (Supl. 2): 66-72, 1993.
14. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 57: 1450-1454, 1994.
15. Chung J, Park SK, Park JS, Kim SC, Hans DJ, Yu E: Glomerulonephritis is the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: histopathologic findings of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant* 14: 499-504, 2000.
16. Castelao AM, Grino JM, Seron D, Andrés E, Gil Vernet S, Bover J, Carrera M, Torras J, Alsina J: Pathological differential diagnostics of proteinuria and late failure after renal transplantation. *Transplant Proc* 24: 110-112, 1992.
17. Kim HC, Park SB, Lee SH, Park KK, Park CH, Cho WH: Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause and prognostic importance. *Transplant Proc* 26: 2134-2135, 1994.
18. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW: Impact analysis: a method for evaluating the impact of factors in clinical renal transplantation. *Clin Transpl* 12: 437-441, 1998.
19. Pérez Calderón R, Del Castillo D, Rodríguez Portillo, Berdud I, Martín Malo A, González-Burdiel L, Aljama P: La edad del donante modifica la supervivencia del trasplante renal. *Nefrología* 12: 512-516, 1992.
20. Felipe C, Miranda B: Características del donante cadáver al final de los 90. *Nefrología* 18 (Supl. 5): 7-14, 1998.

21. First MR, Vaidya PN, Maryaniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, Penn I, Alexander JW: Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 38: 607-612, 1984.
22. Jeong HJ, Kim YS, Oh CK, Park K, Choi IJ: Proteinuria after renal allograft: assessment based on severity and causes. *Transplant Proc* 26: 2132-2133, 1994.
23. Bia MJ: Nonimmunologic causes of late renal graft loss. *Kidney Int* 47: 1470-1480, 1995.
24. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL: Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 49: 518-524, 1996.
25. Barnas U, Mayer G: Glomerular proteinuria in renal transplant patients: mechanisms and treatment. *Kidney Int Supl.* 63: S788-80, 1997.
26. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
27. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, De Zeeuw, De Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1963-1974, 1995.
28. Oppenheimer F, Flores R, Cofan F, Campistol JM, Ochs J, Riccart MJ, Vilardell J, Torregrosa JV, Darnell A, Carretero P: Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in renal transplantation with proteinuria. *Transplant Proc* 27: 2235-2236, 1995.
29. Grekas D, Dioudis C, Kalevrosoglou I, Papoulidou F, Goutsaridis N, Alivannis P, Tourkantonis A: Management of moderate to severe hypertension and proteinuria by nifedipine retard and perindopril after renal transplantation. *Clin Nephrol* 44: 299-302, 1995.
30. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, De Jong PE, De Zeeuw D, Shahinfar S, Ruggenti P, Remuzzi G, Levey AS: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 60: 1131-1140, 2001.