

Tratamiento de la disfunción crónica del injerto renal ¿existen evidencias?

J. C. Ruiz*, L. C. Paul**, C. Ponticelli***, G. Opelz****, J. A. Riancho*****, M. Arias*

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. **Renal Department, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda. ***IRCCS, Ospedale Maggiore, Milán, Italia. ****Collaborative Transplant Study, University of Heidelberg, Alemania. *****Servicio de Medicina Interna, H.U.M. Valdecilla, Santander.

INTRODUCCION

Si el concepto de evidencia médica es habitualmente complejo y el hecho de considerar demostrado un concepto (diagnóstico o terapéutico) requiere un análisis crítico y exhaustivo del tema, este problema se agrava especialmente en el caso del rechazo crónico. Esta entidad, que supone la principal causa de pérdida de injertos renales a largo plazo tiene una etiopatogenia aún no claramente desvelada, y está aún en entredicho el papel que el sistema inmune del receptor pueda jugar en su desarrollo.

Como consecuencia de esta ambigüedad etiopatogénica se acepta hoy en día como más correcto el término de *Nefropatía Crónica del Trasplante* (NCT), un término más genérico (y que no presupone una etiología concreta), en detrimento del término clásico de *rechazo crónico* (RC), cada vez más en desuso. Parece claro hoy en día que además del sistema inmune del receptor hay otros factores que juegan un papel preponderante en el desarrollo de esta entidad, entre los cuales probablemente la hipertensión arterial, la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina (y/o otros fármacos nefrotóxicos), la hiperlipidemia y la masa renal insuficiente (como causa de hiperfiltración) entre otros, son de vital importancia.

En la valoración de la importancia de estos y otros factores en el desarrollo de la NCT es preciso tener en cuenta dos hechos muy importantes: el primero es que el diagnóstico de NCT requiere prácticamente siempre el examen histopatológico de una muestra de tejido renal, imprescindible para confirmar el diagnóstico y valorar la severidad y el segundo es que la lenta evolución del cuadro y su desarrollo tardío hacen muy difícil la demostración de correlación entre un determinado factor y la NCT, tanto a la hora de buscar factores predisponentes como a la hora de valorar la eficacia de determinadas medidas terapéuticas. A consecuencia de ello, se requieren estudios con un elevado nú-

mero de pacientes y un seguimiento considerablemente largo, que aporten la suficiente potencia estadística para poder valorar los resultados en su debido término.

Otro factor que hay que tener en cuenta es que de todos los injertos que se pierden, aproximadamente la mitad lo hacen por fallecimiento del paciente con un injerto funcionando, en otras palabras la muerte del paciente es la causa más frecuente de pérdida del injerto. Si la muerte del paciente es eliminada del análisis y los pacientes con injerto funcionando a la hora de la muerte son considerados como perdidos del seguimiento se consigue una aproximación mucho más realista a la frecuencia del rechazo.

Existe una clara asociación entre el grado de compatibilidad HLA y la supervivencia del paciente y del injerto en trasplantes de cadáver. En un análisis muy reciente de los datos del Collaborative Transplant Study (CTS) realizado entre 1986 y 1996 se obtiene una vida media (considerando solo los injertos que sobreviven el primer año) de 12,1 años en el caso de 0 incompatibilidades A+B+Dr comparado con 6,5 años para los casos de 6 incompatibilidades A+B+Dr (Opelz, Wujciek and Doehler, *Transplant Proc*, 1999, en prensa). Claramente la histocompatibilidad es uno de los principales factores que influyen en la supervivencia del injerto a largo plazo, aunque no el único.

El objetivo del presente trabajo se centra en tratar de definir, a la luz de los conocimientos actuales, aquellos factores que se puedan considerar responsables del desarrollo de la NCT y las medidas hoy en día reconocidas en la prevención y tratamiento de esta entidad. En particular, analizaremos algunos aspectos controvertidos que a menudo plantean dudas a los clínicos que tratan a estos pacientes. Como veremos, los resultados ilustran cómo a menudo los clínicos tienen necesidad de tomar decisiones en ausencia de evidencias adecuadas, basándose en datos provisionales y en su experiencia y buen juicio.

METODOLOGIA

El esquema que hemos seguido en la realización de este artículo ha sido el siguiente:

1. Plantear una serie de preguntas que nos parecieron importantes para la toma de decisiones clínicas en estos pacientes.

2. Revisar la literatura existente al respecto. La estrategia de búsqueda consistió en:

a. Revisar los trabajos previamente conocidos por los autores.

b. Búsqueda en MEDLINE con las palabras «kidney transplantation», «graft rejection» y «chronic disease» junto con «cyclosporine», «hypertension» y «hyperlipidemia» entre los años 1981 y 1998.

c. Búsqueda en las bases de datos de la Cochrane Library (CD nº 1, 1998), incluyendo la Database of Systematic Reviews, la Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness y el Controlled Trials Register. La búsqueda se efectuó combinando los términos «graft or transplantation», «kidney or renal» y «rejection».

Se identificaron los estudios relevantes y sus referencias.

3. Dada la escasez de estudios controlados en este campo, se valoraron y discutieron también las opiniones de expertos reconocidos en el tema y las perspectivas futuras.

4. La calidad de la evidencia científica se valoró utilizando la escala de Cook tal como se describe en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Calidad de la evidencia científica (escala de Cook). Se distinguen 5 niveles (I-V) y tres grados (grado A, basado en evidencia de nivel I; grado B, basado en evidencia de nivel II y grado C, basado en evidencia de nivel III-V).

I. Estudios aleatorizados con muestra grande y riesgo de error tipo I y II (alfa y beta) pequeños.	Grado A
II. Ensayos aleatorizados con muestra pequeña y riesgos medios-altos de error tipo I y II (alfa y beta).	Grado B
III. Estudios tipo cohorte, no aleatorizados, con controles concurrentes.	
IV. Estudios tipo cohorte, no aleatorizados, con controles históricos (incluyen los registros de trasplantes).	Grado C
V. Series de casos.	

Pregunta 1: ¿Son capaces los nuevos inmunosupresores (tacrolimus Y MMF) de prevenir la nefropatía crónica del trasplante?

Respuesta: Quizá (evidencia tipo IV, grado C).

Discusión: Se acepta hoy en día que los episodios de rechazo agudo (RA) son el factor predictor más potente de RC, si bien es verdad que la mayoría de los rechazos agudos no acabarán en RC^{2,3}. El número de episodios de RA, su severidad, el momento de aparición y el patrón anatomopatológico se correlacionan de forma importante con el desarrollo de RC. Por tanto, debería esperarse que un descenso en los episodios de RA se traduzca en una disminución de la incidencia de RC. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia de que ni tacrolimus ni MMF prevengan el RC. Los ensayos clínicos realizados con ambos fármacos han demostrado claramente su capacidad para disminuir la incidencia de RA, pero no para obtener una mejor supervivencia del injerto a un año ni a tres, cuando se comparan con regímenes basados en ciclosporina (CsA)^{4,5}. Probablemente el insuficiente número de pacientes analizados sea la causa de este hallazgo.

Analizando los datos del registro de trasplantes de la UNOS (EE.UU.) Gjertson y cols.⁶ compararon la supervivencia a 1 y 3 años de 544 primeros trasplantes de cadáver tratados con tacrolimus con 35.000 trasplantes tratados con CsA. Calcularon la vida media prevista de ambos grupos, y encontraron que era de 15,3 años para el primer grupo y de 8,5 años para el segundo, sugiriendo que el tacrolimus podría aumentar la supervivencia a largo plazo, probablemente en base a una reducción de la incidencia de RC. Sin embargo, estos resultados deben ser considerados con reservas, ya que no han sido obtenidos en un estudio aleatorizado, el grupo tratado con tacrolimus tenía un seguimiento escaso y restringido a unos pocos centros y no se consideraron factores importantes como dosis y tratamiento anti-rechazo. Además, la mayoría de los pacientes del grupo de CsA no recibieron CsA Neoral.

El MMF desciende la incidencia y la severidad del RA en los primeros seis meses después del trasplante casi en un 50% comparado con placebo o Azatioprina como quedó demostrado en los tres ensayos clínicos controlados realizados en Norteamérica, Europa y Australia. A los tres años después del trasplante, estos estudios de intención de tratar muestran una tendencia hacia una discreta ventaja del MMF en cuanto a supervivencia del injerto y del paciente, pero las diferencias no son significativas. No hay diferencias en la incidencia de proteinuria mayor de 750 mg/24 horas o superior a (+) en las tiras reactivas, ni en los niveles de creatinina, sugiriendo que la combinación de MMF con CsA no es

más efectiva en la prevención del RC⁵.

Pregunta 2: ¿Son capaces los nuevos inmunosupresores de tratar la nefropatía crónica del trasplante?

Respuesta: Es posible, pero hay muy pocos datos (Evidencia tipo V, grado C).

Discusión: Como se ha dicho anteriormente el término NCT se usa para indicar una forma progresiva de rechazo subclínico pero también para indicar una disfunción crónica del injerto antígeno independiente. No hay evidencia de que en el RC inmunológicamente mediado ninguna nueva terapéutica inmunosupresora sea mejor que la CsA. En algunas formas de NCT, sin embargo, la reducción de la dosis de CsA junto con la adición de MMF o la sustitución de CsA por tacrolimus puede obtener alguna mejoría de la función renal particularmente en el caso de la toxicidad por CsA.

Hay tres estudios de pacientes que desarrollaron RC estando en tratamiento con Azatioprina y Prednisona y que fueron cambiados a CsA. En un estudio no controlado la CsA redujo el ritmo de pérdida de injertos en el grupo de pacientes con insuficiencia renal ligera-moderada en el momento del cambio (media de Cr de 280 mmol/l), mientras que no se observó ningún efecto en el grupo que tenían una media de Cr pre-tratamiento superior⁷. En un pequeño estudio piloto de 7 pacientes se observó que la CsA a una dosis de 5 mg/Kg/día, se asoció a un aumento significativo de la Creatinina sérica durante los tres primeros meses (como se esperaba dado su efecto sobre el filtrado glomerular); pero después la función renal permaneció estable en 5 pacientes, mientras que hubo un aumento progresivo de la creatinina en el grupo control⁸. Igualmente el tratamiento de un pequeño grupo de pacientes pediátricos con RC mostró que la CsA provocaba una mejoría en la recta de descenso del inverso de la creatinina sobre el tiempo en 4 de 7 pacientes, mientras que permaneció sin cambios en 8 de 9 pacientes controles⁹. Por tanto, hay cierta evidencia que sugiere que la CsA puede ser beneficiosa en pacientes que han desarrollado RC bajo regímenes sin CsA.

Aunque el MMF no parece ser capaz de prevenir el RC se ha sugerido que puede ser beneficioso en pacientes con disfunción tardía del injerto¹⁰. En un estudio no controlado, en una serie de pacientes trasplantados renales con disfunción del injerto mientras tomaban CsA se redujeron las dosis de CsA en un 50% y se añadió MMF. Tras ello se produjo una mejoría de la función renal, aunque no se puede saber si esto fue el resultado del descenso en la dosis de CsA o de la instauración del MMF o de

ambas medidas. En otro estudio reciente de 6 pacientes con nefrotoxicidad aislada probada con biopsia, se demostró que el descenso de la CsA y la iniciación de MMF se asoció a una mejoría significativa de la función del injerto. Sin embargo no se ha demostrado ningún beneficio en los pacientes con RC establecido¹⁰.

Pregunta 3: ¿Es capaz la prevención del rechazo agudo de prevenir el rechazo crónico?

Respuesta: Posiblemente (evidencia tipo IV, grado C).

Discusión: Un número de estudios han demostrado que el RC es más frecuente en pacientes que previamente hayan experimentado episodios de RA^{11,12}, sin embargo los rechazos ligeros y precoces, completamente reversibles, episodios únicos de RA, tienen muy poco, si es que tienen alguno, impacto en el desarrollo del RC, mientras que los rechazos tardíos, los rechazos recurrentes y los parcialmente reversibles se asocian fuertemente con el RC¹³⁻¹⁶. Lo que hasta la actualidad resulta sorprendente es que la introducción de CsA Neoral, Tacrolimus o MMF ha reducido la incidencia y la severidad de los episodios de RA, como se comentó más arriba, pero esto no ha afectado a la vida media del injerto. Así, no está claramente demostrado que la prevención del RA evite el RC. Es concebible, sin embargo, que un fármaco que prevenga el rechazo vascular agudo pueda prevenir el RC, pero esto tiene que ser demostrado en el futuro.

Pregunta 4: ¿Aumenta el riesgo de rechazo crónico con los regímenes de inmunosupresión que no incluyen corticoides?

Respuesta: No (evidencia tipo II, grado B).

Discusión: Dados los frecuentes y graves efectos secundarios de los esteroides, la suspensión completa de estos supone un objetivo de la inmunosupresión moderna. El uso de CsA o tacrolimus consigue mantener alrededor de un 50% de los trasplantes renales sin esteroides¹⁷. Estos pacientes tienen más tendencia a desarrollar RA y necesitan dosis más altas de los inhibidores de la calcineurina, pero por otro lado tienen una menor tendencia a la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, las complicaciones oculares y la hiperlipemia cuando se comparan con pacientes trasplantados tratados con esteroides¹⁸. La combinación de inhibidores de la calcineurina con MMF ó Rapamicina aumentará, sin duda, las posibilidades de una inmunosupresión libre de esteroides

a la mayoría de los trasplantes renales.

En la base de datos del CTS (Colaborative Transplant Study) la supervivencia del injerto a 5 años fue significativamente mejor en el subgrupo de pacientes que fueron cambiados desde un régimen de triple terapia consistente en CsA, Esteroides y Azatioprina a uno de mantenimiento con CsA con ó sin Azatioprina pero sin esteroides¹⁹. La vida media de los injertos en los pacientes que tomaban el régimen con corticoides fue también más bajo comparado con el régimen que no contenía esteroides²⁰, sugiriendo que el efecto deletéreo de los esteroides es mayor que sus beneficios potenciales a largo plazo. Sin embargo, los datos de este estudio deben ser valorados con precaución, ya que sólo el 10% de los pacientes publicados fueron tratados sin esteroides y es posible que este grupo estuviera constituido por pacientes de menor riesgo.

En dos estudios aleatorizados para analizar el efecto de la inmunosupresión sin prednisona (desde el comienzo del trasplante) no se observaron diferencias en la supervivencia del injerto a dos, cinco y siete años después del trasplante en los pacientes libres de Prednisona con respecto a los tratados con la misma, y no había tampoco diferencias a los siete años en la supervivencia del injerto ni del paciente. Analizando los pacientes tratados con CsA sólo, CsA + Esteroides, CsA + Azatioprina o CsA + Esteroides + Azatioprina²¹, se sugiere que la presencia de esteroides o Azatioprina en los regímenes de mantenimiento, no tienen ningún efecto ni deletéreo ni beneficioso. Sin embargo no se han presentado cálculos de tamaño de la muestra para asegurarnos que estos estudios tienen el poder suficiente para detectar diferencias entre los diferentes regímenes terapéuticos.

De forma inversa a los datos de los registros, los estudios randomizados de suspensión de esteroides en pacientes que comenzaron con triple terapia, sugieren que los esteroides pueden tener un efecto beneficioso en el pronóstico del injerto a largo plazo. El estudio multicéntrico de Canadá de pacientes tratados con triple terapia, demostró una mejor supervivencia a cinco años (85%) en los pacientes que continuaron con Prednisona (0,3 mg/Kg/días alternos) comparado con los pacientes que se trataron con una «dosis ultrabaja de Prednisona» (2 a 3 mg/días alternos) tres meses después del trasplante (73%). Las curvas de supervivencia comenzaban a separarse después de 1,5-2 años, sugiriendo un efecto beneficioso de los esteroides a largo plazo. Sin embargo los mayores problemas con este estudio son que en el momento del análisis un 11% de los pacientes no habían recibido el fármaco para el que habían sido asignados para

recibir y que hubo una variación del 21% en la suspensión de esteroides entre los 14 centros participantes. Cuando estos factores de confusión de la supervivencia del injerto se incluyeron en el análisis, no se encontró una influencia del tratamiento asignado²².

En otro estudio italiano la suspensión completa de la Prednisona seis meses después del trasplante tuvo como resultados un aumento significativo de los episodios de RA, pero también una disminución en la incidencia de hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia²³. En el 54% de pacientes que sufrieron un RA después de suspender los esteroides estos fueron reintroducidos. La supervivencia del injerto cuatro años después de la randomización fue de 71% en el grupo control y de 73% en el de suspensión de esteroides.

Otro estudio unicéntrico en que la Prednisona se suspendió un año después del trasplante tampoco objetivó diferencias en la supervivencia a corto plazo del injerto pero sí un aumento en la incidencia de episodios de RA, un mayor descenso en la función renal y una mayor proporción de pacientes con proteinuria en el grupo de suspensión de esteroides, mientras que los cambios en la función renal no fueron significativos. Si el deterioro de la función es un signo precoz de pérdida futura del injerto, como se esperaba de un aumento en la incidencia de episodios de RA, tiene que ser comprobado en el futuro²⁴.

Por último, en un estudio piloto abierto de 26 trasplantes renales de cadáver tratados con CsA, esteroides y MMF, los esteroides se suspendieron con éxito entre 4 y 30 meses después del trasplante sin ningún episodio de RA después de la conversión²⁵, sugiriendo que el uso de MMF puede facilitar una suspensión de esteroides más segura.

Pregunta 5: ¿Cuál es la dosis óptima de ciclosporina en mantenimiento?

Respuesta: Se desconoce, pero probablemente pasada la fase inicial del trasplante el uso de dosis bajas de CsA, o incluso su suspensión, no aumenta el riesgo de RC (evidencia tipo II, grado B).

Discusión: Los regímenes basados en CsA en monoterapia suelen utilizar una dosis de mantenimiento de CsA Neoral de alrededor de 4 mg/Kg/día. Los pacientes en doble terapia reciben entre 3 y 4 mg/Kg/día y en los pacientes en triple terapia (con Azatioprina o MMF) se suelen utilizar alrededor de 3 mg/Kg/día. Dosis más bajas de 3 mg se reservarán para aquellos pacientes que reciban rapamicina, pero hasta ahora hay muy pocos datos publicados

con este último régimen.

La introducción de la CsA ha mejorado los resultados a corto y a largo plazo del trasplante renal de manera significativa pero no está claro si han descendido las pérdidas del injerto después del primer año. Thorogood y cols. utilizando datos del registro de Eurotransplant han comparado más de 2.000 pacientes trasplantados sin CsA entre 1981 y 1984, con más de 6.800 pacientes trasplantados entre 1981 y 1987 mostrando una vida media discretamente superior en el grupo tratado con CsA²⁶. Datos parecidos se han publicado en varios estudios unicéntricos. Por ejemplo el grupo de Rovaina demostró que la vida media de los injertos trasplantados entre el 78 y el 82 tratados con Azatioprina y altas dosis de esteroides era menor que los trasplantes hechos entre el 83 y el 91 en pacientes que recibieron CsA y dosis bajas de esteroides²⁷. Sin embargo, la introducción de la CsA no ha afectado la vida media del injerto en el registro de la UNOS²⁸. La preocupación por la nefrotoxicidad del fármaco y los efectos secundarios han propiciado diversos ensayos de descenso y suspensión de CsA varios intervalos de tiempo después del trasplante. Un estudio retrospectivo sobre 12.000 pacientes del CTS demostró una supervivencia del injerto a 5 años más baja en los pacientes que recibieron inicialmente CsA, Esteroides y Azatioprina y que fueron cambiados en el primer año a Azatioprina y Esteroides solamente. Los mejores resultados se obtuvieron en aquellos pacientes que permanecieron en CsA + Azatioprina o con CsA únicamente¹⁹. La vida media de los injertos fue de 10,5 años en los tratados con Azatioprina y Esteroides, de 30 años para los tratados con Ciclosporina sólo y de 26,6 años para los tratados con CsA y Azatioprina²⁰.

Sin embargo el hecho de que de estas previsiones se basen en datos de los registros suscita algunas hipótesis. Un meta-análisis de 10 ensayos randomizados y de 7 no randomizados para la suspensión electiva de CsA, a cualquier tiempo después del trasplante, ha demostrado que hay un ritmo, un riesgo de RA mayor entre los pacientes en que el fármaco se suspendió comparado en los pacientes controles que continuaban recibiendo CsA, pero después de $26,6 \pm 7,5$ meses de seguimiento no había diferencias en la pérdida de injertos ni en la mortalidad atribuible a la suspensión de la CsA²⁹. Un estudio prospectivo sobre la conversión de CsA realizado por uno de los autores, Leendert Paul, en Canadá, de 128 pacientes randomizados a los tres meses a continuar con CsA o pasar a Azatioprina demostró que después de 8 años de seguimiento, la supervivencia del paciente era del 75,3% en los 68 pacientes que permanecieron en CsA y del 85,9 en el grupo de Aza-

tioprina ($p = 0,14$) con una supervivencia del injerto del 64% y del 76,6% respectivamente ($p = 0,38$). La frecuencia de muerte de causa cardiovascular con injerto funcionando fue un 8% más alta en el grupo de CsA (IC-95% = 1-18) el riesgo relativo de pérdida del injerto después de la conversión a Azatioprina comparado con el manteniendo de CsA fue de 0,71 (0,37-1,38) y el riesgo relativo de muerte del paciente fue de 0,57 (0,23-1,41). El grupo de CsA tuvo un aclaramiento de Cr inferior (17,8 ml/min), 27,5 más bajo que el grupo de Azatioprina y una mayor proporción de pacientes necesitaron fármacos hipotensores (20% más). Cuatro de los pacientes tratados con CsA fueron pasados a Azatioprina por nefrotoxicidad y 8 del grupo de Azatioprina fueron pasados a CsA fundamentalmente por intolerancia a la Azatioprina³⁰. El RC diagnosticado sobre bases clínicas fue de un 12% en los pacientes tratados con CsA y de un 8% en los pacientes tratados con Azatioprina. Un seguimiento a 13 años de este ensayo demostró que la vida media de los pacientes que permanecían con CsA era de 11,1 años en comparación con 15,7 de los pacientes que se convirtieron a Azatioprina ($p = 0,18$) (datos no publicados). Aunque las diferencias no fueron significativas, porque este estudio no sirve para detectar diferencias a largo plazo, los datos sugieren que cuanto más potente sea la inmunosupresión con CsA, aparecen más efectos adversos especialmente después de los primeros cinco años. Hay que hacer notar que los pacientes incluidos en este estudio tenían muy buena compatibilidad HLA y todos habían recibido transfusiones sanguíneas pretrasplante y está todavía por comprobar si los estudios de conversión de CsA en poblaciones con menor grado de compatibilidad HLA tendrían la misma evolución a largo plazo comparada con los que siguieron tomando CsA.

Por tanto no es seguro si la CsA se necesita para prevenir el RC. Los trabajos que sugieren que las dosis bajas de CsA son responsables de la pérdida del injerto a largo plazo, son estudios no controlados y las diferencias en las dosis de CsA que se asociaron con pérdida del injerto fueron marginales³¹. De hecho, en un estudio aleatorizado reciente no se encontró que el uso de dosis bajas de CsA se asociara a reducciones significativas de la supervivencia del injerto a los 6 años tras el trasplante. Sin embargo, la incidencia de tumores fue significativamente mayor en el grupo que recibió dosis más elevadas³².

Pregunta 6: ¿Son eficaces los fármacos hipotensores en la prevención del RC?

Respuesta: La hipertensión se asocia a mayor ries-

go de RC (evidencia tipo IV, grado C). En consecuencia, probablemente el tratamiento hipotensor sí disminuye el riesgo de RC en los pacientes hipertensos. Sin embargo, no hay datos de su utilidad en pacientes normotensos.

Discusión: No está aceptada hoy en día la administración de agentes antihipertensivos a los pacientes con presión arterial (PA) normal ya que su efectividad no está clara. Además uno debe intentar no dar demasiadas pastillas a los pacientes trasplantados, a menos que sea estrictamente necesario, ya que una causa importante de disfunción crónica del injerto es el cumplimiento escaso del paciente que se da más en aquellos a los que se les prescribe un gran número de fármacos³³. Por el contrario la terapéutica antihipertensiva es obligatoria en los pacientes hipertensos ya que se ha demostrado claramente un efecto deletéreo de la hipertensión en la función renal así como en el estado cardiovascular de los pacientes^{34,35}.

En la actualidad no hay una evidencia clara de que los inhibidores de la IECAs sean superiores a otros fármacos antihipertensivos, lo que es importante es que el tratamiento sea efectivo y bien tolerado. Se han publicado un gran número de estudios que dicen que la hipertensión postrasplante porta una evolución peor con un descenso más rápido en la función renal y una mayor posibilidad de volver a diálisis cuando se compara con pacientes normotensos³⁵⁻³⁷. Sin embargo ha sido muy difícil demostrar que el control estricto de la tensión arterial tiene un efecto beneficioso sobre la función del injerto³⁷. En un análisis multivariante la hipertensión no fue un criterio significativo para el fallo del injerto a un año³⁸, pero la presión arterial fue más alta en aquellos pacientes cuya función posteriormente descendió³⁹. Los fármacos hipotensores que bloquean los canales del calcio, por su efecto predominantemente vasodilatador sobre la arteriola aferente han sido propuestos como el fármaco de elección en los trasplantes renales hipertensos tratados con CsA. Varios ensayos clínicos han demostrado que la administración de bloqueantes de los canales del calcio como Verapamil o Diltiacem ya sea intraoperatoriamente o antes de la iniciación del tratamiento con CsA descende la incidencia de función retrasada del injerto, mejora la función renal inicial de éste, previene la nefrotoxicidad por CsA y reduce la incidencia de RA precoz entre los pacientes tratados con CsA⁴⁰, aunque estos resultados no han podido reproducirse de una manera consistente⁴¹.

Se han realizado muy pocos estudios analizando la eficacia de los bloqueantes de los canales del calcio a largo plazo. Neumayer y cols.⁴² encontraron una tendencia a una mejor supervivencia en un estudio prospectivo randomizado y abierto de pacientes a los que se les dio Diltiacem desde el día del trasplante,

aunque el número de pacientes incluido fue muy pequeño. Un análisis combinado de siete ensayos clínicos con fármacos bloqueantes de los canales del calcio en este tipo de pacientes encontró muy poca influencia sobre la supervivencia del injerto⁴³. Los IECAs se han propuesto para el tratamiento de la hipertensión con renina elevada aunque su eficacia antihipertensiva no se restringe a este grupo de hipertensos. Desde hace muchos años los médicos han dudado en usar los IECAs en los trasplantes renales porque pueden provocar una insuficiencia renal en los pacientes que tienen una estenosis de la arteria del injerto. El uso de este tipo de fármacos en el trasplante se ha analizado muy recientemente⁴⁴.

En modelos de lesión arterial y formación de neointima en roedores y en pequeños animales los IECAs han demostrado la inhibición de la formación de neointima pero no es seguro que este dato tenga una relevancia clínica ya que las concentraciones que se emplearon son más de 10 veces superiores de las que se necesitan para inhibir la actividad de la ECA en el plasma. En un modelo de trasplante renal de rata se demostró que el Cilazapril o un bloqueante del receptor de la angiotensina descenden la presión capilar glomerular y sistémica, descende la excreción de proteínas y mejora la supervivencia del injerto⁴⁵. Este aspecto beneficioso probablemente se debe al descenso de la presión capilar glomerular y a la presencia de un riñón intacto en el receptor que protege al injerto de la hipertensión glomerular⁴⁶, lo que también proporciona protección con glomeruloesclerosis asociada al rechazo mientras esto no afecta a la presión arterial sistémica⁴⁷. Aunque todos los regímenes antihipertensivos disminuyen la glomeruloesclerosis, los fármacos que interfieren la vía de la angiotensina proporcionan una protección más fuerte y también lo hacen contra la arterioesclerosis del injerto y la atrofia tubular⁴⁵. En un estudio frustrado de trasplantes renales tratados con CsA se observó que el tratamiento a corto plazo con IECAs o bloqueantes del calcio (Nifedipino), redujo la presión arterial de la misma forma con ambos fármacos mientras que el flujo plasmático renal efectivo y la filtración glomerular no cambiaron con Nifedipino y sí descendieron durante la fase de tratamiento con Captopril⁴⁸. Sin embargo este patrón de respuesta aguda de Captopril no se mantiene a largo plazo y así la medida de la hemodinámica renal aproximadamente a los 12 y 30 meses de tratamiento ya sea con Lisinopril o Nifedipino, demostró que ambos agentes producen una reducción idéntica en la presión arterial y en las resistencias vasculares renales mientras que la filtración glomerular y la excreción de albúmina no cambiaron después de 2 años y medio de tratamiento en ambos

grupos.

La comparación de bloqueantes del calcio e IECAs en estudios prospectivos randomizados en trasplantes renales ha demostrado que ambos tipos de fármacos tiene una acción antihipertensiva similar y que ambos previenen el deterioro de la función del injerto hasta 2 años después del trasplante⁴⁹, sin embargo solamente en el grupo de IECAs se observó un descenso en la fracción de filtración con el tiempo, consistente en una bajada en la presión intraglomerular provocada por esta clase de fármacos.

Estudios clínicos han demostrado que los IECAs solo en combinación con bloqueantes del calcio previenen la hiperfiltración y el descenso de la proteinuria post-trasplante en pacientes trasplantados hipertensos^{50,51}. La causa más frecuente de síndrome nefrótico post-trasplante es el RC y la glomerulopatía del trasplante⁵² y los IECAs se han usado de manera muy extendida en este tipo de complicación. Rell y cols.⁵³ administraron Enalapril a 22 pacientes trasplantados renales con síndrome nefrótico observando un descenso del 50% en la proteinuria sin ningún cambio en el aclaramiento de creatinina. Una respuesta favorable similar se observó también en pequeñas series de pacientes tratados con Lisinopril⁵⁴. Cupin y colaboradores trataron 57 trasplantados renales con síndrome nefrótico y encontraron una reducción del 66% en la proteinuria pero también observaron un aumento de la creatinina sérica de 20%. Está por determinar si el efecto antiproteinúrico se asocia a una preservación de la función del injerto. Sin embargo una análisis retrospectivo de 40 trasplantes de cadáver con una pérdida de función progresiva a largo plazo después de la cirugía estabilizaron su aclaramiento de creatinina en aquellos que se había demostrado una reducción en la excreción fraccional de proteínas durante un año de tratamiento con Lisinopril, mientras que este efecto beneficioso en la filtración glomerular mientras no se vio este efecto beneficioso en el filtrado glomerular en los pacientes en que no disminuyó la excreción fraccional de proteínas en la orina⁵⁵.

Pregunta 7: ¿Son eficaces los fármacos hipolipemiantes en el rechazo crónico?

Respuesta: Se desconoce.

Discusión: El tratamiento de pacientes trasplantados cardíacos con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (pravastatina) desciende la incidencia de episodios clínicos de RA, lo que resulta en una mejoría de la supervivencia a 1 año y en un descenso tanto en la incidencia como en la progresión de enfermedad vascular del injerto⁵⁶. En pacientes trasplantados renales, la pravastatina también ha conseguido disminuir la

incidencia de episodios de RA⁵⁷ pero no está claro si el efecto beneficioso desemboca en una disminución de la incidencia de RC. Se desconoce además si el efecto beneficioso de esta clase de fármacos se relaciona con su efecto hipolipemiente o si es el resultado de un aumento en la inmunosupresión por una interacción de estos fármacos.

Algunos grupos están comenzando el tratamiento con fármacos hipolipemiantes cuando los niveles de colesterol sérico exceden de 250 mg/dl, o, dicho de otra forma, se aconsejan unas medidas higiénico-dietéticas cuando el colesterol está por encima de 6 mmol/l y si esto no es eficaz, como sucede habitualmente, entonces se empieza con una estatina.

BIBLIOGRAFIA

1. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 102 (Suppl. 4): 305S-311S, 1992.
2. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS: The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 57: 857, 1994.
3. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL: Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 49: 518, 1996.
4. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS: A comparison of Tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
5. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C: Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. A pooled efficacy analysis of three randomized double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 63: 39-47, 1997.
6. Gjertson DW, Cecka JM, Terasaki PI: The relative effects of FK506 and cyclosporine on short- and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 60: 1384, 1995.
7. Weimar W, Marquet RL, Kramer P, Bijnen AB, Jeekel J: The incidence of chronic kidney allograft rejection and the effect of ciclosporin A treatment. En: Management of ciclosporin in renal transplantation, Paul LC, ed. Alphen a/d Rijn, Stafleu, 74, 1985.
8. Kootte AMM, Hart-Eerdmans M, Paul LC: Dietary protein manipulation or cyclosporine therapy in chronic renal allograft rejection. *Clin Transplant* 2: 152, 1988.
9. Rosenblum ND, Harmon WE, Levey RH: Treatment of chronic renal allograft rejection with cyclosporine and prednisone. *Transplantation* 45: 232, 1988.
10. Weir MR, Anderson L, Fink JC y cols.: A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 64: 1706, 1997.
11. Montagnino G, Tarantino A, Cesana B, Rossini G, Da Milano I, Aroldi A y cols.: Prognostic factors of long-term allograft survival in 632 CyA-treated recipients of a primary renal transplant. *Transpl Int* 10: 268-275, 1997.
12. 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 1347 primary renal transplants treated by cyclosporin regimen. *Transplantation* 56: 307-315, 1993.

13. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER y cols.: Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection. *Transplantation* 55: 993-995, 1993.
14. Tejani A, Cortés L, Stablein D: Clinical correlates of chronic rejection in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1054-1058, 1996.
15. Lea SRK, Isoniemi HM, Salmela KT, Taskinen EI, Von Willebrand EO, Ahonen JP: Long-term graft outcome is not necessarily affected by delayed onset of graft function and early acute rejection. *Transplantation* 103-107, 1997.
16. Opelz G for the Collaborative Transplant Study. Critical evaluation of the association of acute with chronic graft rejection in kidney and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 29: 73-76, 1997.
17. Ponticelli C, Opelz G: Are corticosteroids really necessary in renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 10: 1587-1591, 1995.
18. Ponticelli C, Tarantino A, Segoloni G, Cambi V, Rizzo G, Altieri P y cols.: A randomized study comparing three cyclosporine-based regimens in cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 8: 638-646, 1997.
19. Opelz G: Effect of maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 58: 443, 1994.
20. Opelz G: Influence of treatment with cyclosporine, azathioprine and steroids on chronic allograft failure. *Kidney Int* 48 Suppl. 52: S89, 1995.
21. Griffin PJA, Salaman JR: Long-term results of cyclosporine monotherapy in kidney transplantation. *Transplant Proc* 23: 992, 1991.
22. Sinclair NRStC, for the Canadian Multicentre Transplant Study Group. Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts. *Can Med Assoc J* 147: 645, 1992.
23. Cristinelli L, Setti G, Sandrini S, Scolari F, Scaini P, Maiorca R: Controlled randomized trial of steroid withdrawal after six months in renal transplant recipients treated with cyclosporine at 4 years. *Kidney Int* 41: 1440 (Abstract), 1992.
24. Hollander AAMJ, Hene RJ, Hermans J, Van Es LA, Van der Woude FJ: Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 8: 294, 1997.
25. Grinyo JM, Gil-Vernet S, Serón D y cols.: Steroid withdrawal in mycophenolate mofetil-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 63: 1688, 1997.
26. Thorogood J, Van Houwelingen HC, Van Rood JJ, Zantvoort FA, Schreuder GMT, Persijn GG: Long-term results of kidney transplantation in Eurotransplant. In: *Organ Transplantation. Long-term results*, Paul LC, Solez K, eds. New York, Basel, Hong Kong, Marcel Dekker, 1992.
27. Vanrenterghem Y, Peeters J: Impact of cyclosporine on chronic rejection and graft vasculopathy. *Transplant Proc* 26: 2560, 1994.
28. Gjerston DW: Survival trends in long-term first cadaver-donor kidney transplants. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991.
29. Kasiske BL, Heim-Duthoy K, Ma JZ: Elective cyclosporine withdrawal after renal transplantation. A meta-analysis. *JAMA* 269: 395, 1993.
30. Hollander AAMJ, Van Saase JLCM, Kootte AMM y cols.: Beneficial effects of conversion from cyclosporin to azathioprine after kidney transplantation. *Lancet* 345: 610, 1995.
31. Burke JF, Pirsch JD, Ramos EL y cols.: Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant patients. *N Engl J Med* 331: 358, 1994.
32. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D y cols.: Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporine regimens. *Lancet* 351: 623-628, 1998.
33. Didlake RH, Dreyfus K, Kerman RH, Van Buren CT, Kahan BD. Patient noncompliance- a major cause of late graft failure in cyclosporine treated renal transplants. *Transplant Proc* 20: 63-69, 1988.
34. Ponticelli C, Montagnino G, Aroldi A, Angelini C, Braga M, Tarantino A: Hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 5 (Suppl. 2) 73-78, 1993.
35. Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 217-222, 1998.
36. Modena FM, Hostetter TH, Salahudeen AK, Najarian JS, Matas AJ, Rosenberg ME: Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 52: 239, 1991.
37. Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JCL y cols.: Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 2: 341, 1989.
38. Vianello A, Mastro Simone S, Calconi G, Gatti PL, Calzavara P, Maresca MC: The role of hypertension as a damaging factor for kidney grafts under cyclosporine therapy. *Am J Kidney Dis* 21 (Suppl. 2): 79, 1993.
39. Luke RG, Curtis JJ, Jones P, Whelchel JD, Diethelm AG: Mechanism of post transplant hypertension. *Am J Kidney Dis* 5: A 79 (Abstract), 1985.
40. Palmer BF, Dawidson I, Sagalowsky A, Sandor Z, Lu CY: Improved outcome of cadaveric renal transplantation due to calcium channel blockers. *Transplantation* 52: 640, 1991.
41. Vasquez EM, Pollak R: Effect of calcium channel blockers on graft outcome in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 885, 1995.
42. Neumayer H-H, Kunzendorf U, Schreiber M: Protective effects of calcium antagonists in human renal transplantation. *Kidney Int* 41 (Suppl. 36): S-87, 1992.
43. Ladefoged SD, Andersen CB: Calcium channel blockers in kidney transplantation. *Clin Transplant* 8: 128, 1994.
44. Paul LC, Zaltzman J: The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in renal transplant patients. *Transplant Rev* 12: 148, 1998.
45. Benediktsson H, Chea R, Davidoff A, Paul LC: Antihypertensive drug treatment in chronic renal allograft rejection in the rat. Effect on structure and function. *Transplantation* 62: 1634, 1996.
46. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241: F85, 1981.
47. Mackenzie HS, Tullius SG, Heemann UW y cols.: Nephron supply is a major determinant of long-term renal allograft outcome in rats. *J Clin Invest* 94: 2148, 1994.
48. Curtis JJ, Laskow DA, Jones PA, Julian BA, Gaston RS, Luke RG: Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporin-treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 3: 1570, 1993.
49. Mourad G, Ribstein J, Mimran A: Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. *Kidney Int* 43: 419, 1993.
50. Bochicchio T, Sandoval G, Ron O, Pérez-Grovas H, Bordes J, Herrera-Acosta J: Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int* 38: 873, 1990.
51. Grekas D, Dioudis C, Kalevrosoglou I y cols.: Management of moderate to severe hypertension and proteinuria by nife-

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION CRONICA DEL INJERTO RENAL

- dipine retard and perindopril after renal transplantation. *Clin Nephrol* 44: 299, 1995.
52. First MR, Vaidya PN, Maryniak RK y cols.: Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 38: 607, 1984.
 53. Rell K, Linde J, Morzycka-Michalik M, Gaciong Z, Lao M: Effect of enalapril on proteinuria after kidney transplantation. *Transplant Int* 6: 213, 1993.
 54. Traindl O, Falger S, Reading S y cols.: The effects of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients. *Transplantation* 55: 1309, 1993.
 55. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Oberbauer R, Mayer G: The effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibition on excretory kidney function and proteinuria in renal allograft recipients with chronic progressive transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 111: 1822, 1996.
 56. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H y cols.: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333: 621, 1995.
 57. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA y cols.: The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation -a pilot study. *Transplantation* 61: 1469, 1996.