



# Ensayos clínicos en trasplante renal: muchos y pocos. Un análisis de la evidencia

D. Hernández<sup>1</sup> y F. García López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. <sup>2</sup>Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

Conceptualmente, la medicina basada en la evidencia (MBE) es una herramienta útil que nos permite el uso de las mejores aportaciones científicas en aras de obtener los mejores resultados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, entendiendo por aportaciones científicas las que resultan de los estudios contrastados y relevantes<sup>1,2</sup>. Sin olvidar la maestría clínica individual, la MBE nos permitiría optimizar la práctica clínica mediante la aplicación de argumentos científicos consolidados.

A partir de la calidad científica de los trabajos, se han establecido escalas de jerarquía de los mismos que están lideradas por los meta-análisis y los grandes ensayos clínicos controlados (tabla I). Con esta referencia, se han elaborado Guías de Práctica Clínica que contemplan niveles decrecientes de evidencia en función de la relevancia científica de dichos trabajos (tabla II). De una manera simple, un nivel de evidencia A, B o C tendrían como sustrato un meta-análisis (en su defecto un ensayo clínico aleatorizado), un ensayo no controlado o un estudio observacional, respectivamente.

El trasplante renal no podía ser una excepción. En pocas áreas de la medicina se hace tan nece-

**Tabla I.** Niveles jerárquicos de calidad de la evidencia científica (en orden decreciente)

1. Meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
2. Ensayos clínicos controlados y aleatorizados de muestras grandes.
3. Ensayos clínicos controlados y aleatorizados de muestras pequeñas.
4. Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados.
5. Estudios de cohortes.
6. Estudios de casos y controles.
7. Series clínicas no controladas.
8. Estudios de vigilancia epidemiológica (registros y bases de datos).
9. Estudios descriptivos.
10. Casos clínicos.

saria la aplicación de la mejor evidencia científica como en el trasplante renal. Es muy posible que la ausencia de consenso y la gran variabilidad en el manejo clínico de estos pacientes se deba a un desequilibrio entre un abundante nivel de evidencia en algunas áreas como el rechazo agudo, frente a otros campos como la nefropatía crónica del injerto (NCI) o la propia enfermedad cardiovascular

**Tabla II.** Guías de Práctica Clínica en función de la calidad científica de los trabajos

Nivel	Evidencia	Tipo de estudio
A	Existe adecuada evidencia para recomendar	Meta-análisis, Ensayo controlado aleatorizado (uno con muestra grande o varios de muestras pequeñas)
B	Existe cierta evidencia para recomendar	Ensayo controlado no aleatorizado
C	Existe insuficiente evidencia para recomendar. La decisión a adoptar debe seguir otros criterios	Estudio observacional

**Correspondencia:** Dr. Domingo Hernández  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de Canarias  
Ofra, s/n.  
38200 La Laguna  
Santa Cruz de Tenerife  
E-mail: dhmarrero@hotmail.com

(ECV), que obviamente carecen de ese respaldo científico.

Como consecuencia de los problemas clínicos que han surgido en el trasplante renal en las últimas décadas más el advenimiento de los nuevos inmunosupresores, algunas de las preguntas, aún sin respuesta, en esta área de la Medicina son: 1) ¿Debemos optimizar la inmunosupresión a corto y medio plazo?; 2) ¿Podemos evitar las complicaciones a largo plazo en esta población?, y 3) ¿Identificamos y evaluamos de una manera exquisita el perfil de riesgo clínico pre-trasplante? Por ello, en nuestra opinión los pilares básicos sobre los que debe descansar el manejo moderno del trasplante renal en los años venideros y que deben estar apoyados con un nivel de evidencia adecuado son: 1) análisis y optimización de la inmunosupresión inicial; 2) individualización de la inmunosupresión de mantenimiento; 3) manejo de la NCI, especialmente de los factores no inmunológicos; 4) prevención y tratamiento de la ECV; y 5) adecuada evaluación e identificación de los potenciales factores de riesgo pre-trasplante. Analicemos, por tanto, qué estudios aportan la evidencia científica necesaria para aspirar contestar estas cuestiones.

### ANÁLISIS Y OPTIMIZACIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN INICIAL

Desde 1983 hasta mediados de la década de los años 90, la ciclosporina A (CsA) ha constituido el principal agente inmunosupresor en el trasplante renal. Existe un abundante cuerpo de evidencia (nivel A) para asegurar que la combinación de este fármaco con esteroides superó, en cuanto a eficacia, a la terapia convencional de prednisona más azatioprina, disminuyendo en 15-20% la tasa de rechazos agudos<sup>3</sup>. Adicionalmente, el empleo de la CsA ha mejorado la supervivencia del injerto a largo plazo con respecto a etapas previas, principalmente en aquellos pacientes que recibieron durante el primer año post-trasplante dosis entre 3-6 mg/kg/día<sup>4</sup>.

Algunos años más tarde (1995) y tras la incorporación en la clínica de la microemulsión de CsA, dos estudios controlados bien diseñados demostraron que esta formulación ofrecía una significativa menor tasa de rechazos agudos (47 vs 34%) que la presentación convencional (nivel de evidencia A). En ambos trabajos, sin embargo, no se pudo demostrar una mayor supervivencia del injerto ante la ausencia de la potencia estadística suficiente para detectar tales diferencias<sup>5,6</sup>.

Desde la introducción del micofenolato mofetil (1996) pronto se planificaron los ensayos clínicos

controlados para confirmar su eficacia. Y en efecto, tanto los estudios europeo, americano y tricontinental demostraron una reducción significativa de la tasa de rechazos agudos frente al grupo control (17-31% versus 35-47%), lo que le confiere un nivel máximo de evidencia<sup>7-9</sup>. Con todo, no se objetivó un incremento en la supervivencia del injerto a medio plazo debido, principalmente, a la falta de potencia estadística en dichos trabajos. En cualquier caso, con el uso de este fármaco comienza a vislumbrarse una menor incidencia de NCI<sup>10,11</sup> que tendrá que ser confirmada en futuros estudios controlados.

Aunque el tacrolimus se empleó previamente en el trasplante hepático, no es hasta 1997 cuando se utiliza en trasplante renal. Como era de esperar, rápidamente se compara su eficacia frente a la CsA. Un meta-análisis de Knoll y Bell<sup>12</sup>, así como dos estudios posteriores demostraron con claridad su superioridad frente a la CsA en cuanto a la disminución de la tasa de rechazos agudos (45 versus 25-30%) (nivel de evidencia A)<sup>13,14</sup>. Concretamente, el estudio colaborativo europeo demostró que los pacientes que recibieron tacrolimus presentaron una menor tasa de rechazos agudos, así como una menor severidad de los mismos. Por su parte, en el estudio multicéntrico americano se demuestra elegantemente no sólo una menor tasa de rechazos agudos, sino una mayor supervivencia del injerto a medio plazo frente a CsA (5 años; 64 vs 54%; P = 0,014). No obstante, algunos aspectos metodológicos como considerar el cambio de fármaco por rechazo como una pérdida del injerto, pudieran cuestionar estos resultados.

El bloqueo específico del receptor de IL-2 mediante anticuerpos monoclonales (Basiliximab o Daclizumab) ha permitido una inmunosupresión más selectiva sin menoscabo de su capacidad antirechazo. Tanto los estudios controlados con Basiliximab o con Daclizumab han mostrado una reducción significativa en la tasa de rechazos agudos durante el primer año post-trasplante (28-33% versus 47-48%), si bien no se ha comprobado una mayor supervivencia de los injertos a más largo plazo<sup>15-18</sup>. Si a esto le añadimos sus escasos efectos secundarios, su empleo alcanza un nivel de evidencia A que les permiten ser fármacos de primera línea en el trasplante renal.

La inducción con anticuerpos policlonales antilinfocíticos ha permitido también observar buenos resultados pero con un enfoque algo diferente. Independientemente de su origen (equino o de conejo), estos fármacos disminuyen de forma significativa la tasa de rechazos agudos. En este sentido dos meta-análisis del mismo grupo<sup>19,20</sup> demuestran que, además de una menor tasa de disfunciones inmunológicas, ofrecen un menor riesgo de pérdida de los injertos en los primeros 24 meses (OR: 0,62; IC

95%: 0,43-0,90; P = 0,012). Sin embargo, el análisis pormenorizado de los mismos no demostró un claro beneficio sobre la supervivencia de los injertos más allá de los dos años (OR: 1,13; IC 95%: 0,72-1,78). Estas observaciones junto a sus frecuentes efectos secundarios le confieren un fuerte nivel de evidencia, pero no lo bastante fuerte para considerarlos incuestionables<sup>21</sup>.

Finalmente el sirolimus es un macrólido que, tras su unión con la inmunofilina FKBP12, bloquea proteínas intracelulares implicadas en la proliferación celular inducida por interleuquinas. Dos ensayos clínicos controlados mostraron un nivel de eficacia similar a la CsA en cuanto a la reducción en la tasa de rechazos agudos (15-18%)<sup>22,23</sup>. Sus propiedades adicionales antiproliferativas le auguran un futuro interesante en la prevención de la vasculopatía crónica del trasplante, así como en la enfermedad cardiovascular<sup>24</sup>. No obstante, no sabemos si sus efectos hiperlipemiantes pudieran contrarrestar tales acciones<sup>25</sup>. En los próximos años serán necesarios estudios prospectivos para confirmar estos aspectos.

Por otra parte, algunas intervenciones terapéuticas han adquirido cierto grado de aceptación en el campo del trasplante renal, a pesar de carecer del apoyo científico necesario para su uso. Este es el caso del tratamiento de rescate del rechazo agudo con anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OKT3) o con plasmáferesis<sup>21</sup>. En ningún momento se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados para demostrar la eficacia de tales terapias en pacientes con disfunción inmunológica precoz resistente a otros tratamientos. Probablemente la situación de alarma clínica que genera la pérdida inminente de un injerto haya podido difundir dichas actitudes terapéuticas. Obviamente, queda por aclarar en el futuro si el empleo de estos recursos farmacológicos pudiera estar justificado en estos enfermos.

## INDIVIDUALIZACIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO

Aunque a corto plazo se han obtenido excelentes resultados con estos fármacos inmunosupresores, la supervivencia de los injertos a medio y largo plazo no se ha incrementado paralelamente<sup>26</sup>. Al margen de otros factores, la nefrotoxicidad inducida por los fármacos anticalcineurínicos pudiera contribuir de una forma decisiva al desarrollo de la disfunción crónica de los injertos. Al mismo tiempo, los efectos deletéreos vasculares de estos fármacos más la acción de los esteroides pudieran precipitar la aparición de la ECV post-trasplante. Esto ha contribuido en los últimos años al diseño de pautas terapéuticas

encaminadas a individualizar la inmunosupresión a largo plazo con alguna de estas estrategias: a) suspensión de esteroides; b) retirada o reducción de los anticalcineurínicos, y c) inmunosupresión acorde al perfil de riesgo vascular. Analicemos qué estudios aportan la evidencia científica necesaria que apoyen la implementación de estas estrategias.

*Suspensión de esteroides.* La influencia de la retirada selectiva de esteroides sobre la supervivencia del injerto ha sido estudiada en meta-análisis previos<sup>27-29</sup>. Como se pudo demostrar esta pauta sólo mostró seguridad, con un aceptable nivel de evidencia (nivel A), en pacientes seleccionados (raza blanca y sin disfunción inmunológica precoz) o de bajo riesgo inmunológico, dado el incremento medio del número de rechazos (14%) y deterioro posterior de la función renal. Por el contrario, sólo existe un nivel de evidencia intermedio para asegurar que la suspensión de estos fármacos reduce notoriamente las complicaciones metabólicas derivadas de su uso (nivel de evidencia B)<sup>30</sup>.

*Retirada o reducción de los anticalcineurínicos.* En un meta-análisis relativamente reciente<sup>29</sup>, la suspensión de la CsA desencadenaba un incremento medio del número de rechazos del 11% (0-60%) sobre el grupo control, si bien no se evidenció un mayor número de pérdidas de injertos. Este meta-análisis incluyó 1.049 pacientes procedentes de diez estudios con un seguimiento medio de 50 meses. Aunque estos hechos son esperanzadores en aras de prevenir la disfunción crónica del injerto, existe un pobre nivel de evidencia para afirmar que la estrecha monitorización de la función de los injertos o la identificación de otros factores de riesgo, pueda mitigar tal complicación.

*Inmunosupresión acorde al perfil de riesgo vascular.* Los fármacos inmunosupresores predisponen a un peor perfil metabólico que, obviamente, redundará en la precoz aparición de la ECV (tabla III). El FK-506 es más diabético que la CsA, principalmente en pacientes de riesgo (obesos o antecedentes familiares de diabetes tipo 2) o con hepatopatía por virus C<sup>31,32</sup>. Por su parte la CsA es más hiperlipemiantes e hipertensinógena que el tacrolimus<sup>33</sup>. Asimismo, el sirolimus provoca un número importante de dislipemias y los esteroides pueden agravar cualquiera de los trastornos metabólicos de estos fármacos<sup>34</sup>. De estas evidencias se infiere que la elaboración de una inmunosupresión de mantenimiento acorde al perfil de riesgo vascular de cada paciente, pudiera frenar el desarrollo de la ECV post-trasplante. De hecho, existe un nivel de evidencia aceptable que apoya la estrategia de la conversión del tratamiento inmunosupresor para lograr este objetivo<sup>30</sup>.

**Tabla III.** Inmunosupresión y riesgo vascular

	Hipertensión arterial	Lípidos	Diabetes	Anemia
Prednisona	++	+++	+++	-
Ciclosporina	+++	+++	++	-
Tacrolimus	++	++	+++	+
Micofenolato	-	-	-	++
Rapamicina	-	+++	-	+

Cada (+) indica un riesgo añadido vascular.

### MANEJO DE LA NCI. CONTROL DE FACTORES NO INMUNOLÓGICOS

Indudablemente la supervivencia del injerto ha mejorado en los primeros meses post-trasplante. Sin embargo, después del primer año, la NCI continúa siendo la principal causa de pérdida de los injertos, a pesar del conocimiento de qué factores inmunológicos y no inmunológicos inciden en su aparición (tabla IV). Independientemente de los factores inmunológicos, algunos factores no inmunológicos pueden ser determinantes en el desarrollo de la misma. En concreto, la hipertensión arterial es muy prevalente tras el trasplante renal (60-70%) y esta complicación repercute negativamente sobre la función de los injertos. En este sentido, un estudio de Opelz y cols.,<sup>35</sup> con datos de 29.751 pacientes, demostró con claridad que incrementos de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica se asociaban con mayor riesgo de pérdida de la función del injerto (nivel de evidencia A). De ahí, que se recomienda fehacientemente mantener niveles bajos de tensión arterial (< 130/80 mm Hg) para evitar tal eventualidad. Queda por aclarar si fármacos cardiorrenoprotectores como los IECAs o los ARA II tienen un beneficio adicional al disminuir las acciones intrarrenales de la angiotensina II.

Paralelamente, otros estudios han observado que otros factores no inmunológicos como la edad del donante, la necrosis tubular aguda, el sobrepeso, la dislipemia, el hábito tabáquico o la proteinuria pu-

**Tabla IV.** Factores inmunológicos y no inmunológicos que inciden en la aparición de la nefropatía crónica del injerto renal

Factores inmunológicos	Factores no inmunológicos
Compatibilidad HLA	Isquemia-reperfusión
Anticuerpos circulantes	Hipertensión arterial
Rechazos agudos	Hiperfiltración
Nivel de inmunosupresión	Dislipemia
Retrasplantes	Edad donante-receptor

dieran iniciar el desarrollo de la NCI o acelerar su evolución<sup>36-41</sup>. Sin embargo, si la prevención o el tratamiento de los mismos controla esta complicación sólo alcanza un nivel de evidencia intermedio (nivel B) ante la ausencia de ensayos clínicos controlados que lo apoyen<sup>30</sup>.

Un aspecto interesante en el manejo de la NCI, lo constituye el empleo de antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (losartan). Esta sustancia disminuye los niveles de interleuquinas profibrogénicas (TGF-beta), las cuales juegan un papel crucial en el desarrollo de la NCI. Recientemente, se ha podido observar en un elegante trabajo que la administración de losartán, no solamente disminuía la tensión arterial sino que disminuía significativamente los niveles del TGF frente a otros hipotensores<sup>42</sup>. Esto ofrece unas alternativas terapéuticas esperanzadoras a la hora de alargar la vida media de los injertos. Finalmente está por demostrar si otras sustancias inmunomoduladoras, como los suplementos de ácidos grasos omega-3, retrasan la aparición de la NCI, aún cuando se haya objetivado un menor número de rechazos o una menor expresión de interleuquinas tras su uso<sup>43,44</sup>.

### PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ECV POST-TRASPLANTE

Aunque las complicaciones cardiovasculares han disminuido en los últimos años, éstas constituyen aún la principal causa de morbi-mortalidad tras el trasplante renal. Asimismo, representan la segunda causa más frecuente de pérdida de los injertos a largo plazo. Una alta prevalencia de factores clásicos de riesgo vascular más factores inherentes al propio trasplante, pudieran ser los responsables de esta alarmante situación<sup>45</sup>. De estas premisas se deduce que es prioritaria la detección y el tratamiento precoz de la ECV post-trasplante renal. Con todo, sólo existe un nivel de evidencia intermedio que apoye la implementación de medidas preventivas y terapéuticas sobre los factores de riesgo, ante la falta de estudios controlados aleatorizados que los demuestren.

Por otro lado, los ensayos terapéuticos sobre algunos de estos factores de riesgo vascular son escasos y están dirigidos a controlar variables intermedias y no a disminuir eventos clínicos cardiovasculares post-trasplante. Este es el caso del tratamiento post-trasplante de la hipertensión arterial, hiperlipidemia, hipertrofia ventricular izquierda o la hiperhomocisteinemia, entre otros<sup>46-49</sup>. En estos trabajos se obtuvo un claro control del factor de riesgo estudiado, pero en ningún caso se logró evidenciar una dismi-

nución significativa de los eventos cardiovasculares en esta población (nivel de evidencia B o C). De ahí, que se requieran en un futuro próximos ensayos definitivos que contesten estas importantes cuestiones. En cualquier caso, por el momento parece prudente adoptar las medidas profilácticas que se lleven a cabo en la población general y extrapolarlas a los pacientes con injerto renal.

### ADECUADA EVALUACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PRE-TRASPLANTE

Parece obvio que una acertada evaluación de factores de riesgo individuales pre-trasplante redundaría en unos mejores resultados después del implante. Sin embargo, no existe un máximo nivel de evidencia para el manejo de los factores de riesgo en esta situación. En este sentido, algunas condiciones pre-trasplante que influyen en la supervivencia como la edad del donante, la hepatopatía por virus C o B, la ECV pre-trasplante o la propia valoración de tumores entre otras, no disponen de las aportaciones científicas necesarias para alcanzar el mayor grado de evidencia<sup>50</sup>. A título de ejemplo, la enfermedad isquémica pre-trasplante disminuye la supervivencia, pero no existen estudios controlados que demuestren, que una actitud terapéutica más agresiva optimice los resultados a más largo plazo.

Por otra parte, dos situaciones pre-trasplante que presentan el máximo nivel de evidencia científica merecen ser mencionadas: 1) el trasplante normofuncionante ofrece una mayor supervivencia y mejor calidad de vida que la diálisis, y 2) el mayor número de compatibilidades determina una mayor supervivencia de los injertos. Un estudio reciente de Ojo y cols.<sup>51</sup>, mostró que la mortalidad tras el primer año post-trasplante eran significativamente inferior a la de los pacientes que permanecían en diálisis. Trabajos previos también encontraron resultados similares<sup>52,53</sup>, de lo que se infiere que pocas situaciones clínicas contraindican, actualmente, la realización de un trasplante renal. Al mismo tiempo, una mayor compatibilidad HLA donante-receptor se asocia a una mayor vida media de los injertos<sup>54</sup>, hecho éste que predispone a su implementación en la práctica clínica.

A pesar de este contundente nivel de evidencia, no todos los grupos de trasplante aplican estas aportaciones científicas en la clínica diaria. Posiblemente, algunos factores clínicos inherentes al propio trasplante justifican tal actuación. Razones de índole lógica en la alarma de trasplante (localización de receptores idóneos o el transporte de órganos) incrementan el tiempo de isquemia fría, lo cual dis-

minuye la supervivencia del injerto<sup>55</sup>. Asimismo, es conocida una peor tasa de supervivencia en los injertos procedentes de donantes añosos<sup>56</sup>. Por tanto, ante un número similar de compatibilidades HLA, la vida media de los injertos tendería a ser menor cuanto mayor sea el tiempo de isquemia fría o la edad del donante. Adicionalmente, cabe esperar que otras condiciones como la diversidad de etnias, el grado de hipersensibilidad o los casos de extrema urgencia, obviarían también la mejor compatibilidad inmunológica. Todo ello pudiera relativizar, *a priori*, la importancia de la compatibilidad HLA en la supervivencia de los injertos, pero un adecuado y bien estructurado sistema organizativo de intercambio de órganos minimizaría, sin duda, estos aspectos clínicos. El resultado global sería un incremento en la vida media de los injertos, como se ha reflejado con anterioridad<sup>57,58</sup>. Quedaría por establecer el marco geográfico ideal y los niveles óptimos de coordinación para el buen desarrollo de estos programas de intercambio.

En síntesis, existen actuaciones en el trasplante renal con un buen nivel de evidencia, confinadas generalmente al tratamiento del rechazo agudo y a la confección de la inmunosupresión de mantenimiento. En segundo lugar, algunas actitudes terapéuticas presentan un nivel de evidencia adecuado, pero no lo bastante fuerte para que se utilicen de forma generalizada. Este es el caso de la inducción con anticuerpos policlonales antilinfocitarios y en menor grado de anticuerpos monoclonales. Tercero, existen intervenciones poco respaldadas por aportaciones científicas contrastadas como el tratamiento de rescate del rechazo agudo con OKT3 o plasmaféresis. En cuarto lugar, existen evidencias fuertes, como la compatibilidad HLA, pero en ocasiones poco aplicables, pues se requieren excelentes niveles de coordinación administrativa aún lejanos en nuestro ámbito. Por último, existen actuaciones con escasa evidencia en el trasplante renal como el manejo de la NCI, la ECV post-trasplante renal o el tratamiento de los factores de riesgo pre-trasplante, por estar poco apoyadas por argumentos científicos contrastados<sup>21</sup>.

Como comentamos inicialmente, es muy posible que la gran variabilidad en el manejo clínico del trasplante renal se deba a un importante cuerpo de evidencia en algunas áreas del mismo, frente a otras con escaso apoyo científico (fig. 1). En cualquier caso, la relación entre la evidencia y la práctica clínica es siempre más compleja de lo que parece y esto se hace más patente en el trasplante renal donde valores irrefutables e inherentes al propio proceso pueden modificar decisiones clínicas basadas en la evidencia científica.

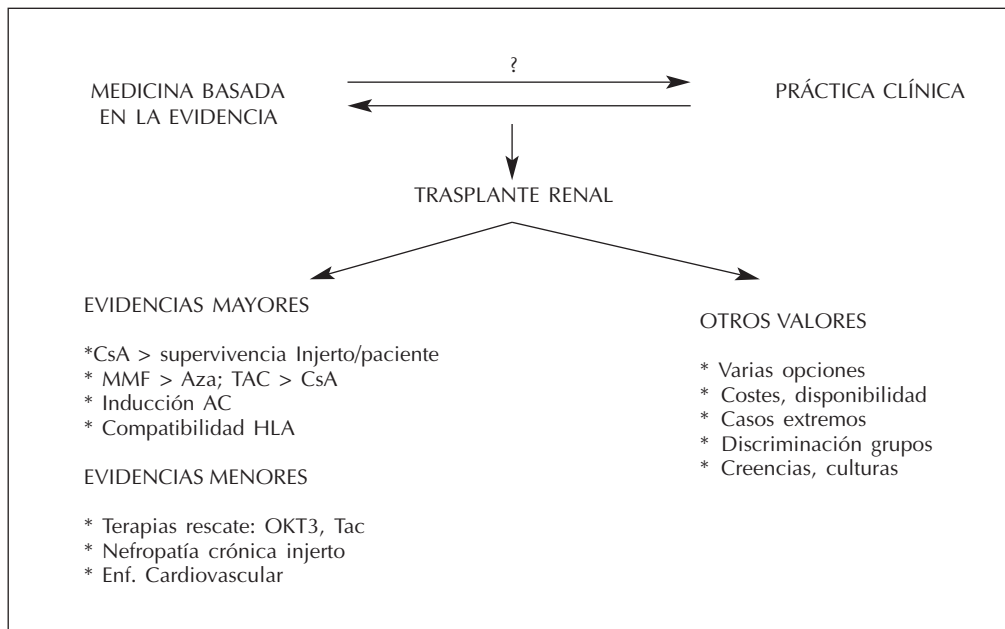


Fig. 1.—Esquema que representa la relación entre Medicina basada en la Evidencia y la Práctica Clínica en el Trasplante Renal. Equilibrio entre las evidencias científicas y otros valores asociados al proceso del trasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312: 71-72, 1996.
- Zoccali C: Evidence-based medicine: the clinician's perspective. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 3): 42-45, 1999.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablen D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342: 605-612, 2000.
- Opelz G, Döhler B: Cyclosporine and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 72: 1267-1273, 2001.
- Pollard SG, Lear PA, Ready AR, Moore RH, Johnson RW for the UK Neoral Renal Study Group: Comparison of microemulsion and conventional formulations of cyclosporine A in preventing acute rejection in de novo kidney transplant patients. *Transplantation* 68: 1325-1331, 1999.
- Shah MB, Martin JE, Schroeder TJ, First MR: The evaluation of the safety and tolerability of two formulations of cyclosporine: neoral and sandimmune. *Transplantation* 67: 1411-1417, 1999.
- Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U. S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-1325, 1995.
- The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1029-1037, 1996.
- González Molina M, Seron D, García del Moral R, Carrera M, Sola E, Gómez Ullate P, Capdevilla L, Gentil MA: Treatment of chronic allograft nephropathy with mycophenolate mofetil after kidney transplantation: a Spanish multicenter study. *Transplant Proc* 34: 335-337, 2002.
- Noronha IL, Oliveira AC, Abensur H, Romao JE, Araújo MR, Zatz R: Mycophenolate mofetil in the treatment of chronic rejection in renal transplantation: 3-years follow-up. *Transplant Proc* 34: 491-493, 2002.
- Knoll GA, Bell RC: Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 318: 1104-1107, 1999.
- Margreiter R for the European Tacrolimus vs Cyclosporine Microemulsion Renal Transplantation Study Group: Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 359: 741-746, 2002.
- Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J: A long-term comparison of tacrolimus and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73: 775-782, 2002.
- Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP: Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 350: 1193-1198, 1997.
- Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M: Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Renal Study Group. *Transplantation* 67: 276-284, 1999.
- Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J, for the Daclizumab Triple Therapy Study Group: Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 338: 161-165, 1998.
- Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR: Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation* 67: 110-115, 1999.
- Szczech LA, Berlin JA, Aradhyne S, Grossman RA, Feldman HI: Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 8: 1771-1777, 1997.

20. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI: The effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-lymphocyte antibody induction therapy study group. *Ann Intern Med* 128: 817-826, 1998.
21. García López F, Amenabar Iríbar JJ: The intricate relationship between evidence and clinical practice in kidney transplantation. *J Nephrol* 13: 405-414, 2000.
22. Kahan BD, Julián BA, Pescovitz MD, Varenterghem Y, Neylan J: Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. *Transplantation* 68: 1526-1532, 1999.
23. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wranner L, Brattström C, Charpentier B, for the Sirolimus European Renal Transplant Study Group: Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation* 67: 1036-1042, 1999.
24. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Marks A, Badimon JJ: Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 99: 2164-2170, 1999.
25. Hoogeven RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS, Opperman S, Kahan BD, Morriset JD: Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100-containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 72: 1244-1250, 2001.
26. Hariharan S: Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 38 (Supl. 6): S44-S50, 2001.
27. Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, Heron J: Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 4: 1300-1305, 1993.
28. Ahsan N, Hricik D, Matas A, Rose S, Tomlanovich S, Wilkinson A, Ewell M, McIntosh M, Stablein D, Hodge E: Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil—a prospective randomized study. Steroid Withdrawal Group. *Transplantation* 68: 1865-1874, 1999.
29. Kasiske BL, Chakkeri HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1910-1917, 2000.
30. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2). *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 4): 1-67, 2002.
31. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, Pirenne J, Varenterghem YFC: Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 72: 1655-1661, 2001.
32. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC: Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 13: 1374-1380, 2002.
33. Ligtenberg G, Hené RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA: Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 12: 368-373, 2001.
34. Kasiske BL, Vázquez MA, Harman WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG: Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11 (Supl. 15): S1-S86, 2000.
35. Opelz G, Wujciak T, Ritz E for the Collaborative Transplant Study: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 53: 217-222, 1998.
36. Moreso F, Seron D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, Alsina J, Grinyo J: Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 930-935, 1999.
37. Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF: Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 11: 565-573, 2000.
38. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 57: 1450-1454, 1994.
39. Kasiske BL, Klinger D: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: 753-759, 2000.
40. Massy ZA, Kasiske BL: Post-transplant hyperlipidemia: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 7: 971-977, 1996.
41. Hohage H, Kleyer U, Brückner D, August C, Zidek W, Spieker C: Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 75: 160-165, 1997.
42. Íñigo P, Campistol JM, Lario S, Piera C, Campos B, Bescos M, Oppenheimer F: Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF-beta (1) plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 12: 822-827, 2001.
43. Van der Heide JJ, Bilo HJ, Donker JM, Wilmik JM, Tegzess AM: Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplant. *N Engl J Med* 329: 769-773, 1993.
44. Hernández D, Guerra R, Milena A, Torres A, García S, García C, Abreu P, González A, Gómez MA, Rufino M, González-Posada JM, Lorenzo V, Salido E: Dietary fish-oil does not influence acute rejection rate and survival after renal transplantation: a randomized placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 17: 897-904, 2002.
45. Kasiske BL: Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 20: 170-187, 2000.
46. Del Castillo D, Campistol JM, Guirado L, Capdevilla L, Martínez JG, Pereira P, Bravo J, Pérez R: Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 54 (Supl. 68): S135-S139, 1998.
47. Moore R, Hernández D, Valantine H: Calcineurin inhibitors and post-transplant hyperlipidemia. *Drug Saf* 24: 755-766, 2001.
48. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Barragán A, Lorenzo V, Higuera L, Martín B, Rodríguez A, Laynez I, González-Posada JM, Torres A: Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int* 58: 889-897, 2000.
49. Bostom AG, Shemin D, Gohh RY, Beaulieu AJ, Jacques PF, Dworkin L, Selhub J: Treatment of mild hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients versus hemodialysis. *Transplantation* 69: 2128-2131, 2000.
50. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 7): 1-85, 2000.
51. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H-U, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman WA, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK: Survival in Recipients of Marginal Cadaveric Donor Kidneys Compared with Other Recipients and Wait-Listed Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol* 12: 589-597, 2001.
52. Edwards EB, Bennet LE, Cecka JM: Effect of HLA matching on the relative risk of mortality for kidney recipients: a comparison of the mortality risk after transplant to the mortality risk of remaining on the waiting list. *Transplantation* 64: 1274-1277, 1997.
53. Schuelle P, Lorenz D, Trede M, Van der Woude FJ: The impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 9: 2135-2141, 1998.

D. HERNÁNDEZ y F. GARCÍA LÓPEZ

54. Held PJ, Kahan BD, Hunsicker LG, Liska D, Wolfe RA, Port FK, Gaylin DS, García JR, Agodoa L, Krakauer H: The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N Engl J Med* 331: 765-770, 1994.
55. Lee CM, Carter JT, Alfrey EJ, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE: Prolongued cold ischemia time obviates the benefits of 0 HLA mismatches in renal transplantation. *Arch Surg* 135: 1016-1019, 2000.
56. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S, Cho YW: Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant* 11: 366-372, 1997.
57. Takemoto S, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM: Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Engl J Med* 343: 1078-1084, 2000.
58. Oniscu GC, Plant W, Pocock P, Forsythe JL: Does a kidney-sharing alliance have to sacrifice cold ischemic time for better HLA matching? *Transplantation* 73: 1647-1652, 2002.