



Evidencias en la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante renal

D. Hernández y J. M. González-Posada

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

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se ha producido un avance espectacular en el campo del trasplante renal propiciado principalmente por el advenimiento de los nuevos inmunosupresores que han optimizado los resultados de esta terapéutica a corto y medio plazo. A pesar de ello, la supervivencia de los injertos a largo plazo no se ha incrementado paralelamente y siguen vigentes viejos problemas inherentes al trasplante renal que condicionan su viabilidad^{1,2}. La enfermedad cardiovascular (ECV) es muy prevalente en estos enfermos, la nefropatía crónica (NCI) es la primera causa de pérdida de los injertos y han aflorado otros retos clínicos como la presencia de nuevos virus o el incremento de procesos tumorales en el marco de una población más envejecida (fig.1). Simultáneamente, los fármacos inmunosupresores contribuyen al desarrollo de estas complicaciones³. Con todo, la consecuencia final es una pérdida inexorable de injertos renales y una elevada morbi-mortalidad con el paso de los años, aún en las mejores condiciones clínicas.

Prolongar la supervivencia del paciente y del injerto renal constituye, por tanto, una prioridad clínica. Desde esta perspectiva se infiere que la individualización de la inmunosupresión constituye un objetivo clínico inexcusable a largo plazo, entendiendo por individualización la capacidad de adaptar la terapia inmunosupresora a las características del donante/receptor para obtener mayores supervivencias de injerto y paciente con la mejor calidad de vida posible. Pero, ¿se puede evitar la toxicidad de los esteroides y los fármacos anticalcineurínicos? ¿Se puede frenar la ECV post-trasplante? ¿Es posible retrasar o evitar la aparición de la NCI? ¿Existen estrategias terapéuticas para re-

ducir la aparición del BK virus o los procesos tumorales? Es muy posible que no exista una respuesta contundente a cada una de estas cuestiones por la ausencia de evidencia científica suficiente en el manejo de la inmunosupresión de mantenimiento. Sin embargo, en los últimos años se han diseñado estrategias terapéuticas que buscan el equilibrio entre la eficacia y la baja toxicidad basadas en las siguientes pautas: 1) Suspensión de esteroides. 2) Minimizar o retirar anticalcineurínicos. 3) Individualizar el fármaco anticalcineurínico en base a su eficacia y perfil de riesgo vascular. 4) Optimización de la función renal y/o prevención de la aparición de la NCI, y 5) Estrategias inmunosupresoras en pacientes con BK virus o procesos tumorales.

A lo largo de esta revisión, profundizaremos en las evidencias que apoyan el empleo de regímenes individualizados para obtener potenciales beneficios a más largo plazo sin menoscabo de la eficacia inmunosupresora.

SUSPENSIÓN DE ESTEROIDES

Los esteroides han constituido uno de los pilares de la inmunosupresión en la prevención del rechazo agudo, pero nadie duda de que su uso se asocia a graves efectos secundarios que incrementan la morbi-mortalidad postrasplante. La llegada de los nuevos inmunosupresores ha suscitado el interés por la política de evitar estos fármacos, pero esta estrategia no se ha generalizado. Un meta-análisis de Kasiske y cols.⁴ demostraron que la suspensión de esteroides sólo fue segura en enfermos seleccionados (raza blanca o sin rechazos) o de bajo riesgo inmunológico, dado el incremento medio del número de rechazos y la pérdida de injertos renales. Sin embargo, la mayoría de los estudios incluidos en este meta-análisis se realizaron en pacientes con doble terapia (prednisona y CsA) o triple terapia con azatiopri-

Correspondencia: Domingo Hernández
Urbanización San Diego, 51
38208 La Laguna (Tenerife)
E-mail: dhmarrero@hotmail.com

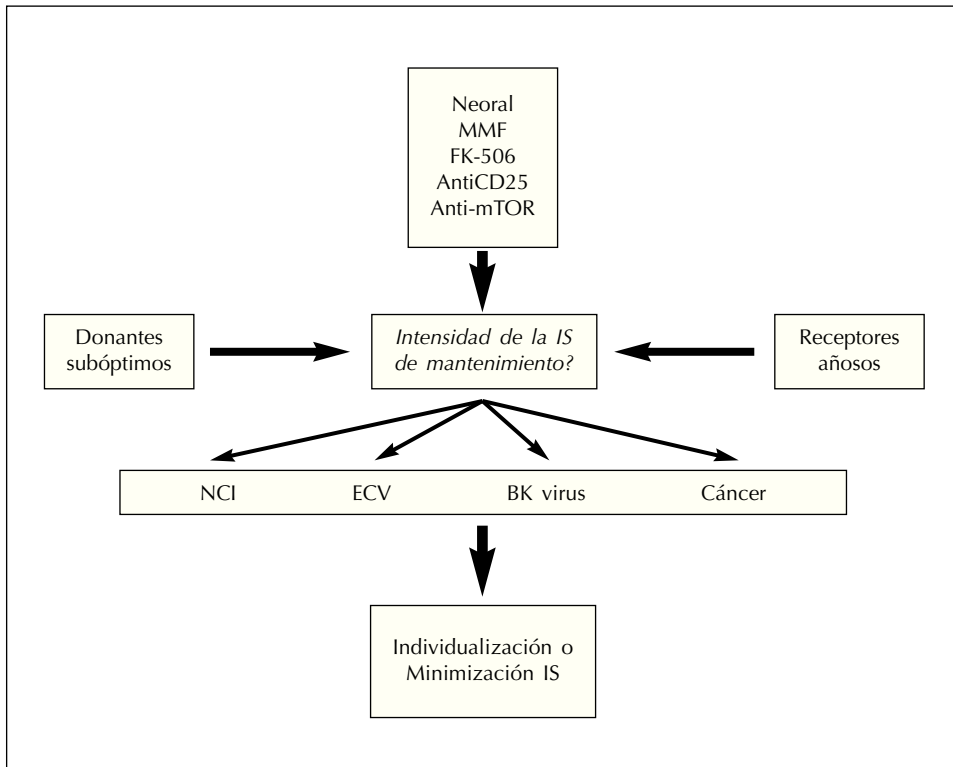


Fig. 1.—Situaciones clínicas que pueden justificar la individualización de la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante renal. MMF, micofenolato mofetil; IS, inmunosupresión; NCI, nefropatía crónica del injerto; ECV, enfermedad cardiovascular; BK virus, nefropatía por el virus BK.

na, tratamientos que no reflejan las terapias inmunosupresoras actuales de la mayoría de los centros. Un meta-análisis más reciente demostró que la suspensión de esteroides en enfermos que reciben triple terapia —prednisona, un anticalcineurínico y micofenolato— incrementó globalmente la tasa de rechazos agudos (8%), pero esto no tuvo un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto⁵. En esta línea, un estudio controlado de retirada precoz de esteroides (4.º día) utilizando basiliximab, CsA y MMF mostró una similar tasa de rechazos agudos y de supervivencia del injerto que el grupo control⁶. Resultados similares se han observado con tacrolimus y MMF⁷. Más recientemente, un estudio europeo, multicéntrico, randomizado en tres brazos terapéuticos, comparó la eficacia del tratamiento combinado con esteroides, tacrolimus y MMF frente a la retirada de esteroides o de MMF. La tasa de rechazos agudos en los primeros 6 meses fue similar entre los grupos, con una menor incidencia de efectos adversos en aquellos pacientes sin esteroides o con MMF⁸. Finalmente, la combinación de tacrolimus con rapamicina ha sido poco explorada a tal efecto. Un estudio piloto multicéntrico, no controlado, demostró que el tra-

tamiento con basiliximab, tacrolimus y rapamicina en ausencia de esteroides, ofrecía una aceptable tasa de rechazos (< 20%) con mínimos efectos secundarios⁹. Obviamente, es necesario un seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos, pero la combinación de un anticalcineurínico con micofenolato mofetil (MMF), o en su defecto con sirolimus, pudieran garantizar mayor seguridad para la retirada de esteroides en estos enfermos.

Al mismo tiempo, existe un nivel de evidencia adecuado para afirmar que la suspensión de esteroides se asocia a una reducción de trastornos metabólicos postrasplante y a una optimización de los parámetros antropométricos relacionados con el riesgo cardiovascular¹⁰. La retirada de esteroides también disminuye las cifras de tensión arterial¹¹ y, presumiblemente, la hipertrofia ventricular izquierda, lo que redundará sin duda en una disminución del riesgo vascular.

Por tanto, en la práctica clínica se recomienda con un alto nivel de evidencia: a) Suspensión de esteroides en pacientes seleccionados (bajo riesgo inmunológico) bajo triple terapia utilizando un anticalcineurínico más MMF, y b) Suspensión de esteroides para optimizar el perfil CV.

MINIMIZAR O RETIRAR ANTICALCINEURÍNICOS

Aunque está contrastada la eficacia inmunosupresora de los fármacos anticalcineurínicos^{12,13}, éstos contribuyen paradójicamente a la pérdida de los injertos a largo plazo por sus efectos nefrotóxicos. Esto representa actualmente un tema de debate en el campo del trasplante renal. Receptores de trasplantes de otros órganos sólidos presentan una preocupante tasa acumulativa de disfunción renal en relación con la administración de estos fármacos¹⁴. En el campo del trasplante renal, Solez y cols.¹⁵ observaron hace algunos años una elevada proporción de NCI (70%) y de nefrotoxicidad (24%) tras dos años de tratamiento con CsA o tacrolimus, que se acentuaba en aquellos enfermos con rechazo previo. Asimismo, regímenes terapéuticos sin CsA o con suspensión precoz de la misma, muestran una significativa reducción en la tasa de pérdida de los injertos frente a otros tratamientos con anticalcineurínicos^{16,17}. Recientemente, en biopsias de protocolo de receptores reno-pancreáticos se evidenció que la nefrotoxicidad crónica por fármacos anticalcineurínicos es un fenómeno prácticamente universal, aún en injertos con excelentes condiciones clínicas de partida¹⁸.

Estos argumentos apoyan la estrategia de la reducción o retirada de anticalcineurínicos tras el trasplante renal en aras de mejorar los resultados a largo plazo¹⁹. Pero, ¿qué evidencias existen de esta conducta terapéutica en estos enfermos? Un meta-análisis sobre retirada de la inmunosupresión que evaluó más de 1.000 receptores de un injerto renal procedentes de diez estudios y con un seguimiento medio de 50 meses, demostró que la suspensión de la CsA no incrementaba el riesgo de pérdida de los injertos, si bien se observó un ascenso medio del número de rechazos del 11%⁴. Un mayor número de incompatibilidades B-DR, la obesidad y pacientes jóvenes son algunos de los factores de riesgo de rechazo agudo tras la suspensión de la CsA²⁰. Obviamente, la disponibilidad de nuevos fármacos inmunosupresores como el MMF y el sirolimus ha incrementado la posibilidad de secundar esta estrategia. De hecho, el MMF puede tener acción sinérgica con los efectos farmacodinámicos de bajas dosis de CsA (C0 < 100 ng/ml)²¹. Ensayos con pautas de eliminación o reducción de anticalcineurínicos, utilizando estos fármacos auxiliares, han mostrado resultados esperanzadores en cuanto a función renal y parámetros de riesgo cardiovascular²²⁻³⁷ (tabla I). En estos estudios, que incluyeron pacientes de bajo riesgo inmunológico, el denominador común

fue un ligero incremento en la tasa de rechazos agudos (10-20%) frente al grupo control. Sin embargo, la optimización del perfil cardiovascular y la mejoría de la función renal fueron la regla en el grupo experimental, lo cual pudiera ser más notorio en pacientes estables más allá del primer año postrasplante^{22,23,28}. Dado el impacto negativo de la función renal durante el primer año del trasplante sobre la supervivencia del injerto³⁸⁻⁴⁰, esta medida puede favorecer el pronóstico de esta población. En consonancia con estos argumentos, la eliminación de la CsA en algunos de estos estudios, utilizando un antimetabolito o sirolimus, se asocia a una mayor supervivencia de los injertos y a una menor incidencia y severidad de las lesiones de NCI tras un largo periodo de seguimiento^{27,34-36}. Esta alternativa terapéutica, por tanto, pudiera proporcionar mayores cotas de supervivencia en los injertos renales, al menos en pacientes seleccionados.

Paralelamente a estos trabajos, han surgido otros regímenes terapéuticos más ambiciosos que contemplan la estrategia de evitar el uso de fármacos anticalcineurínicos con la finalidad de mejorar los resultados a largo plazo. En esta dirección, ensayos clínicos con y sin inducción con anticuerpos antilinfocitarios (poli o monoclonales) mostraron una mejor función renal en el grupo que no recibió anticalcineurínicos con similar tasa de rechazos agudos, siempre que se asociara MMF⁴¹⁻⁴⁷ (tabla II). Adicionalmente, con esta inmunosupresión se ha observado una menor expresión de genes involucrados en la progresión de la NCI⁴⁸. Queda por aclarar si estos interesantes hallazgos se traducen en una menor incidencia de disfunción crónica del injerto.

Aunque la mayoría de estos estudios se realizaron en pacientes sin riesgo inmunológico⁴¹⁻⁴⁵, resultados similares se han observado en enfermos con riesgo de rechazo agudo y con donantes subóptimos^{46,47}, lo cual puede representar una opción terapéutica adicional para minimizar el grado de disfunción renal durante el seguimiento.

Alternativamente a estas posibilidades terapéuticas, la monitorización de la concentración plasmática de CsA mediante niveles de C2 (2 horas tras la administración) puede constituir también una medida eficaz para disminuir dosis y evitar la sobre-exposición a los efectos deletéreos de este fármaco. En receptores estables de un injerto renal (> 3 meses postrasplante), la monitorización de la CsA mediante C2 permitió la reducción de la dosis de la misma en aquellos pacientes con niveles por encima de los rangos establecidos. Como era de esperar, esto condicionó una mejor función renal

Tabla I. Estudios clínicos con pautas de eliminación o reducción de CsA en el trasplante renal utilizando un antimetabolito (Aza o MMF) o sirolimus

Suspensión o reducción de la CsA utilizando MMF/Aza			
Referencia	Tasa de Rechazo agudo Control* versus MMF/Aza	Evolución de la función renal Control* versus MMF/Aza	Supervivencia de Injerto renal Control* versus MMF/Aza
MacPhee I y cols. ²² Dubey D y cols. ²³ Schnuelle P y cols. ²⁴ Smak Gregoor P y cols. ²⁵ Abramowicz D y cols. ²⁶ Bakker R y cols. ²⁷ Pascual M y cols. ²⁸ Kuypers D y cols. ²⁹	1,5-11 vs 11-20%	Mejor con MMF	94-100 vs 97-100%
Suspensión o reducción de la CsA utilizando Sirolimus			
Referencia	Tasa de Rechazo agudo Control* versus MMF/Aza	Evolución de la función renal Control* versus MMF/Aza	Supervivencia de Injerto renal Control* versus MMF/Aza
Baboolal K ³⁰ Johnson R y cols. ³¹ Gonwa T y cols. ³² Oberbauer R y cols. ³³ Kreis H y cols. ³⁴ Mota A y cols. ³⁵ Ruiz JC y cols. ³⁶	5-18 vs 10-20%	Mejor con sirolimus	91-95 vs 93-97%

*El grupo control implica llevar tratamiento con CsA.
Abreviaturas: Aza, azatioprina; MMF, Micofenolato mofetil; CsA: Ciclosporina.

Tabla II. Pautas terapéuticas de inmunosupresión evitando los fármacos anticalcineurínicos

Sin inducción	
Referencia	Pauta terapéutica
Groth CG y cols. ⁴¹ Kreis H y cols. ⁴²	P+SRL+Aza vs P+CsA+Aza P+SRL+MMF vs P+CsA+MMF
Con inducción utilizando un anticd25 o thymoglobulina	
Referencia	Pauta terapéutica
Tran H y cols. ⁴³ Vincenti F y cols. ⁴⁴ Flechner S y cols. ⁴⁵ Grinyo JM y cols. ⁴⁶ Lo A y cols. ⁴⁷	Daclizumab+P+MMF Daclizumab+P+MMF Thymoglobulina+P+MMF Basiliximab+P+SRL vs CsA Thymoglobulina+1/2Tac-SRL vs 1/2 SRL

Abreviaturas: Aza, azatioprina; MMF, Micofenolato mofetil; CsA, Ciclosporina; SRL, sirolimus; P, prednisona; Tac, tacrolimus.

y una reducción de la tensión arterial⁴⁹. Un estudio más reciente en pacientes estables, comprobó que niveles C2 > 661 ng/ml se asociaban a una mejor función renal y menor tasa de aparición de NCI tras tres años de seguimiento, si bien no todos los enfermos recibían triple terapia con MMF⁵⁰. Simultáneamente, esta política puede conllevar una reducción de costos durante la evolución⁵¹. Si todo ello se traduce en una mayor supervivencia del injerto renal a más largo plazo es aún desconocido.

Acorde al nivel de evidencia, en pacientes seleccionados puede ser recomendable sustituir el fármaco anticalcineurínico por sirolimus, añadiendo o no un antimetabolito (MMF o Azatioprina), con el objetivo de mejorar la función renal, el riesgo cardiovascular y, posiblemente, la supervivencia del injerto (nivel de evidencia A). Alternativamente, la monitorización de la concentración plasmática de CsA mediante niveles de C2, tam-

bién puede ser útil para optimizar la función renal a largo plazo.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL FÁRMACO ANTICALCINEURÍNICO: CsA VERSUS TACROLIMUS

La CsA y el tacrolimus constituyen los ejes principales de la actual inmunosupresión en el trasplante renal, pero existe controversia sobre la eficacia y los resultados a largo plazo entre ambos fármacos anticalcineurínicos. Estudios controlados muestran que el tacrolimus confiere menor riesgo de rechazo agudo, mejor función renal y menor tasa de NCI que la nueva formulación de la CsA (nivel de evidencia B)⁵²⁻⁵⁴. Algo similar se ha observado en el análisis de grandes bases de datos y en estudios retrospectivos monocéntricos⁵⁵⁻⁵⁹. Otros autores, sin embargo, no han confirmado estas diferencias mostrando una eficacia similar entre ambos fármacos en cuanto a supervivencia de injerto y función renal⁶⁰⁻⁶³. Es posible que la expresión intrarrenal de citoquinas inducidas por CsA y tacrolimus, así como sus propiedades vasoactivas conduzcan a una similar tasa de nefrotoxicidad⁶⁴, lo cual pudiera justificar estos hallazgos.

Con todo, el empleo de tacrolimus se ha extendido en la mayoría de los programas de trasplante, pero parece prudente individualizar el fármaco anticalcineurínico dependiendo del perfil de riesgo de cada paciente. El tacrolimus confiere una tasa más elevada de diabetes, mientras que la CsA se asocia con mayor hiperlipemia e hipertensión arterial³. Por tanto, la elaboración de una inmunosupresión de mantenimiento acorde al perfil biológico del paciente mediante la reducción o la conversión del anticalcineurínico redundará, posiblemente, en la reducción del riesgo cardiovascular de estos pacientes. Varios estudios apoyan estos argumentos. La conversión de CsA a tacrolimus condicionó un descenso significativo de la tensión arterial y de las cifras de lípidos plasmáticos tras un corto periodo de seguimiento⁶⁵⁻⁶⁷. Adicionalmente a estos efectos, en un estudio controlado se demostró un descenso en la puntuación de riesgo cardiovascular acorde al estudio Framingham⁶⁸. En cualquier caso, no se ha demostrado que esta estrategia disminuya la morbi-mortalidad cardiovascular a largo plazo en esta población.

Ante estas evidencias, se recomienda en la práctica clínica con un alto nivel de evidencia: a) Individualizar el fármaco anticalcineurínico acorde al perfil de riesgo vascular, o ante la apa-

rición de severos efectos secundarios (nivel de evidencia A); b) El tacrolimus puede ofrecer una mayor eficacia a más largo plazo, al menos en pacientes con disfunción inmunológica previa (nivel de evidencia B).

PREVENCIÓN O MODIFICACIÓN DEL CURSO DE LA NCI

La NCI es la causa más frecuente de pérdida de los injertos a largo plazo y esta complicación viene condicionada por factores inmunológicos y no inmunológicos. Histológicamente se caracteriza por la presencia de glomeruloesclerosis, hiperplasia de la íntima y fibrosis intersticial. La secreción autocrina de citoquinas y factores de crecimiento como el TGF- β pudieran participar en su patogenia⁶⁹. Por sus acciones antiproliferativas, el MMF y el sirolimus pueden jugar, por tanto, un papel decisivo en la IS de mantenimiento minimizando la progresión de la NCI y el deterioro crónico de la función de los injertos. Veamos que evidencias existen con la utilización de estos fármacos para lograr tales objetivos.

La importancia del antimetabolito: MMF vs Azatioprina

En estudios multicéntricos controlados el MMF disminuyó significativamente el riesgo de rechazo agudo frente al grupo control, pero estos trabajos no demostraron que el MMF prolongase la supervivencia de los injertos tras tres años de seguimiento⁷⁰⁻⁷². Dos análisis retrospectivos posteriores observaron que la utilización del MMF reducía en un 27% el riesgo de pérdida de injerto y de disfunción renal a medio plazo, efectos que fueron independientes de los episodios de rechazo agudo^{73,74}. De hecho, un estudio randomizado demostró que la tasa de NCI fue significativamente inferior en pacientes que recibieron MMF (46%) frente a la azatioprina (71%)⁷⁵, lo cual confiere al MMF un potencial efecto preventivo de la NCI.

Centrándonos en la disfunción crónica del injerto, un elegante estudio en ratas con nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos demostró que la sustitución de CsA por MMF se acompañaba de menor expresión tisular de factores profibrogénicos y de regresión de las lesiones histológicas⁷⁶. Más aún, en el modelo animal de rechazo crónico la administración conjunta de MMF y sirolimus redujo las lesiones parenquimatosas típicas de la NCI, principalmente, la fibrosis intersti-

cial⁷⁷. En pacientes con NCI, pautas de reducción o eliminación de anticalcineurínicos más la adición de MMF, no sólo mejoró la función renal sino que optimizó el perfil metabólico tras varios años de seguimiento^{78,79}. Recientemente, en un estudio prospectivo de González-Molina y cols.⁸⁰ la administración de MMF a enfermos con NCI bajo doble o triple terapia fue capaz de enlentecer la progresión de la insuficiencia renal, efecto que fue independiente de los niveles de CsA. Con todo, no se sabe con certeza si estos cambios funcionales se acompañan de una mejoría de las lesiones histológicas como se ha observado en el animal de experimentación. Mientras tanto, parece razonable recomendar la administración de MMF, con un nivel medio de evidencia (nivel B), a pacientes con NCI para retrasar el deterioro progresivo de la función renal. Finalmente, el MMF puede reducir el riesgo de pérdida crónica de los injertos renal a largo plazo.

Eficacia de los anti-mTOR en la NCI

El sirolimus es un macrólido inmunosupresor con un nivel de eficacia similar a la CsA en la prevención del rechazo agudo^{81,82}. Este fármaco forma un complejo intracelular con la proteína FKBP12 para inhibir las funciones del péptido mTOR. Con ello, se frenan señales intracelulares que activan el ciclo celular generadas por la acción de las interleuquinas sobre sus receptores de membrana. El resultado final es la inhibición de la síntesis de ADN y la detención del ciclo celular entre las fases G1 y S⁸³. Sus propiedades colaterales antiproliferativas le confieren, paralelamente, un papel interesante en la prevención de la NCI y la vasculopatía del trasplante, como se ha observado en el animal de experimentación⁸⁴.

Sirolimus y everolimus fueron desarrollados inicialmente para su uso combinado con CsA, pero esta combinación incrementa la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos, especialmente a través de una mayor expresión TGF- β ⁸⁵. En efecto, la combinación de rapamicina y CsA no mejoró la función renal ni las lesiones histológicas en pacientes con NCI a pesar de una reducción en los niveles de CsA⁸⁶. Asimismo, en pacientes con deterioro crónico de la función del injerto y en triple terapia con prednisona, sirolimus y CsA, la retirada de sirolimus se asoció a una mejoría significativa de la función renal⁸⁷. De ahí, que la combinación de ambas drogas no sea el tratamiento más idóneo para frenar la progresión de la NCI.

Actualmente, no se sabe con claridad si la rapamicina puede modificar el curso de la NCI, pero es posible que el empleo aislado de los anti-mTOR, sin el concurso de anticalcineurínicos, sea una de las pocas medidas terapéuticas para minimizar las lesiones propias de NCI. En este línea, estudios controlados han observado que la retirada de la CsA, en pacientes que reciben triple terapia con rapamicina, condicionó una reducción de las lesiones histológicas de NCI y una optimización de la función renal^{35,36,88}. El mayor beneficio clínico de esta conversión parece lograrse cuando la proteinuria es < 1 g/día⁸⁹.

El everolimus, con propiedades farmacológicas similares al sirolimus, puede constituir una alternativa interesante para este objetivo. En el modelo animal de rechazo crónico, la administración de everolimus mejora las lesiones histológicas y se asocia a un descenso de la proteinuria por mecanismos antiproliferativos o por estimulación de la apoptosis de células que participan en el remodelado tisular⁹⁰. Obviamente, estos hallazgos necesitan ser confirmados en pacientes con NCI. Queda por aclarar si esto también se asocia a una menor morbi-mortalidad a más largo plazo. Estudios futuros aportarán evidencias definitivas al respecto.

Desde esta perspectiva, la utilización de los anti-mTOR puede estar justificada para evitar la progresión de las lesiones crónicas del injerto y mejorar la función renal (nivel de evidencia A), siempre que no se asocien con anticalcineurínicos. En estos casos, es recomendable su empleo precoz dada la irreversibilidad de las lesiones de NCI.

MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN PRESENCIA DE BK VIRUS

La nefropatía por el poliomavirus BK (NBK) afecta entre 1-5% de los receptores de un trasplante renal condicionando la pérdida del injerto en el 45% de los casos^{91,92}. En general, el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el diagnóstico oscila entre 9-15 meses, si bien se han descrito casos más tardíamente. En general, esta nefropatía muestra un curso paucisintomático, sospechándose el diagnóstico por la presencia de células *decoy* en orina y deterioro lento de la función renal. El diagnóstico definitivo se confirma por histopatología, evidenciándose inclusiones víricas intranucleares e infiltrado linfocitario con tubulitis que remedan el rechazo agudo, lo cual es importante de discernir. La fibrosis intersticial y la atrofia tubular son las consecuencias finales de esta entidad.

Cada día hay más evidencia de que la intensa inmunosupresión se asocia a la aparición de esta complicación postrasplante renal. En efecto, hasta el 70-90% de los pacientes con NBK estaban recibiendo tacrolimus con o sin MMF⁹³⁻⁹⁶. Asimismo, el empleo de anticuerpos antilinfocitarios y dosis altas de esteroides también se han relacionado con el desarrollo de la misma⁹². En este sentido, un mayor número de incompatibilidades HLA también se ha asociado a mayor riesgo de NBK⁹⁷. Una respuesta alógena activa más la lesión del tejido renal pudieran predisponer, conjuntamente, a la activación de un virus BK latente. De hecho, la NBK no se ha demostrado con claridad en receptores de otros órganos, a pesar de ser seropositivos para este virus.

Actualmente, no existe consenso sobre el tratamiento y diagnóstico más adecuados de esta infección en receptores de trasplante renal. Las células *decoy* en orina constituyen un signo de replicación vírica y constituyen el método más simple para la monitorización de esta infección, pero no son un marcador específico de NBK. La determinación de la viremia por PCR podría ser una buena guía para su detección (sensibilidad 100%, especificidad 80%, valor predictivo positivo 50%), pero queda por determinar si la presencia de ADN predice el desarrollo de NBK. De hecho, no está establecido que deba tratarse la viruria o la viremia asintomática.

La reducción de la inmunosupresión parece, hasta el momento, la estrategia terapéutica más prudente en los enfermos con NBK. A título orientativo, puede ser suficiente con una reducción del 30% de la dosis de tacrolimus o sirolimus y del 25-50% en la de MMF. En algunos casos, debe suspenderse la administración del antimetabolito⁹⁶. Con ello, se logra una reducción significativa de la carga viral y una estabilización de la función renal en un elevado porcentaje de pacientes (> 50%). Por el contrario, acentuar la inmunosupresión con bolus de esteroides o anticuerpos policlonales puede exacerbar la infección. El cambio de tratamiento de tacrolimus y MMF a una combinación de sirolimus y prednisona se ha asociado también a una reducción de la viremia⁹⁸. Asimismo, el empleo de leflunamida (inmunosupresor con propiedades antivirales) con dosis bajas de CsA puede proporcionar resultados similares. Por último, el cidofovir (0,25-1,0 mg/kg/dosis sin probenecid cada 2-3 semanas durante 6 semanas) y las inmunoglobulinas iv han sido utilizados en estos enfermos con resultados esperanzadores, especialmente cuando coexiste con rechazo agudo⁹⁹. En pacientes que han perdido el injerto por NBK,

se recomienda la nefrectomía del injerto y un tiempo de latencia entre 3-4 meses para un segundo trasplante.

MANEJO DE LOS TUMORES TRAS EL TRASPLANTE RENAL

La incidencia de tumores sólidos y trastornos linfoproliferativos es significativamente más alta (3,5 veces) en los receptores de trasplante de órganos sólidos que en la población general, salvo para los carcinoma de mama y próstata. Estudios observacionales han evidenciado una estrecha relación entre la inmunosupresión acumulada y la incidencia de procesos tumorales^{100,101}. Otros factores de riesgo identificados en esta población son la edad, el hábito tabáquico, la espelenectomía pre-trasplante, anticuerpos monoclonales OKT3 y el antecedente de cáncer antes del implante. Asimismo, algunas neoplasias, especialmente los trastornos linfoproliferativos, se han relacionado con infecciones víricas como el virus de Epstein-Barr. En general, los procesos tumorales pueden surgir en cualquier momento de la evolución postrasplante renal, pero los procesos linfoproliferativos suelen ser más precoces. Como consecuencia de todo ello, estos pacientes tienen una mayor mortalidad que aquellos sin neoplasias postrasplante.

En general, no existe una terapia definida en los pacientes con procesos neoplásicos postrasplante, pero resulta prudente la reducción global de la inmunosupresión. Este aspecto es más evidente en los trastornos linfoproliferativos donde la reducción o la interrupción de la inmunosupresión se asocia a la remisión parcial o total del tumor.

Los antimetabolitos como la azatioprina se han asociado al desarrollo de neoplasias cutáneas. Por tanto, su retirada o la sustitución por rapamicina puede resultar beneficiosa para la regresión de estos tumores. Esta sustancia tiene propiedades antiproliferativas que le confieren actividad antineoplásica^{102,103}. Datos preliminares apuntan a la posibilidad de que el tratamiento con rapamicina se asocia a una menor incidencia de tumores de novo frente a los que recibieron otros inmunosupresores. Por tanto, una opción terapéutica tentativa podría ser administrar este fármaco a pacientes con antecedentes de neoplasia pre-trasplante. Investigaciones futuras en este campo aclararán estos aspectos.

Otras medidas colaterales que pueden mejorar el pronóstico en estos enfermos son la agresiva exéresis de los tumores resecables y la vigilancia exhaustiva durante el seguimiento, que incluye: 1)

Anualmente, radiografía de tórax, citología vaginal en las mujeres y examen prostático en los hombres. 2) Bianualmente exploración mamaria en las mujeres. 3) En paciente de más de 50 años colonoscopia cada 5 años o ante la presencia de sangre oculta en heces positiva. En el caso de enfermos con antecedentes de pólipos colónicos cada 6 meses, y 4) Exploración rutinaria de la piel en cada visita¹⁰⁴.

CONCLUSIONES

En resumen, aunque las nuevas estrategias inmunosupresoras disminuyen satisfactoriamente el rechazo agudo, queda por establecer la inmunosupresión más adecuada que prolongue la supervivencia de los injertos y de los pacientes a más largo plazo. La individualización de la inmunosupresión basada en estrategias de minimización o retirada de esteroides y anticalcineurínicos, la introducción de los nuevos inmunosupresores para optimizar el manejo en la disfunción crónica del injerto y el tratamiento más apropiado de los procesos infecciosos y tumorales contribuirán, sin duda, a tal objetivo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Consejería de Educación, Cultura y Deportes del Gobierno de Canarias (PI2003/008), el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 02/1350) y las Redes Temáticas de Trasplante (C03/03) del Ministerio Español de Sanidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB: Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 346: 580-590, 2002.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B: Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 4: 1289-1295, 2004.
3. Boots JM, Christiaans MH, Van Hooff JP: Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 64: 2047-2073, 2004.
4. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1910-1917, 2000.
5. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D, Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation: Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenola-

- te mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 78: 1548-1556, 2004.
6. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A: Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 3: 306-311, 2003.
7. Borrows R, Loucaidou M, Van Tromp J, Cairns T, Griffith M, Hakim N, McLean A, Palmer A, Papalois V, Taube D: Steroid sparing with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Am J Transplant* 4: 1845-1851, 2004.
8. Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, Squifflet JP, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, Pascual J, Ekberg H, Sicilia LS, Boletis JN, Grinyo JM, Rodríguez MA; European Tacrolimus/MMF Renal Transplantation Study Group: Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 5: 87-95, 2005.
9. Woodle ES, Vincenti F, Lorber MI, Gritsch HA, Hricik D, Washburn K, Matas AJ, Gallichio M, Neylan J: A multicenter pilot study of early (4-day) steroid cessation in renal transplant recipients under simulect, tacrolimus and sirolimus. *Am J Transplant* 5: 157-166, 2005.
10. Lemieux I, Houde I, Pascot A, Lachance JG, Noel R, Radeau T, Despres JP, Bergeron J: Effects of prednisone withdrawal on the new metabolic triad in cyclosporine-treated kidney transplant patients. *Kidney Int* 62: 1839-1847, 2002.
11. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H: Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70: 1352-1359, 2000.
12. Opelz G, Dohler B: Cyclosporine and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 72: 1267-73, 2001.
13. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342: 605-12, 2000.
14. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM: Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 349: 931-40, 2003.
15. Solez K, Vincenti F, Filo RS: Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 66: 1736-40, 1998.
16. Marcen R, Pascual J, Teruel JL, Villafrauela JJ, Rivera ME, Mampaso F, Burgos FJ, Ortuno J: Outcome of cadaveric renal transplant patients treated for 10 years with cyclosporine: is chronic allograft nephropathy the major cause of late graft loss? *Transplantation* 72: 57-62, 2001.
17. Gallagher MP, Hall B, Craig J, Berry G, Tiller DJ, Eris J; Australian Multicenter Trial of Cyclosporine Withdrawal Study Group and the ANZ Dialysis and Transplantation Registry: a randomized controlled trial of cyclosporine withdrawal in renal-transplant recipients: 15-year results. *Transplantation* 78: 1653-60, 2004.
18. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 349: 2326-33, 2003.
19. Vincenti F: Immunosuppression minimization: current and future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 14: 1940-8, 2003.
20. Anjum S, Andany MA, McClean JC, Danielson B, Kasiske BL: Defining the risk of elective cyclosporine withdrawal in

- stable kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2: 179-85, 2002.
21. Grinyo JM, Cruzado JM, Millán O, Caldes A, Sabaté I, Gil-Vernet S, Serón D, Brunet M, Campistol JM, Torras J, Martorell J: Low-dose cyclosporine with mycophenolate mofetil induces similar calcineurin activity and cytokine inhibition as does standard-dose cyclosporine in stable renal allografts. *Transplantation* 78: 1400-3, 2004.
 22. MacPhee IA, Bradley JA, Briggs JD, Junor BJ, MacPherson SG, McMillan MA, Rodger RS, Watson MA: Long-term outcome of a prospective randomized trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. *Transplantation* 66: 1186-92, 1998.
 23. Dubey D, Kumar A, Srivastava A, Mandhani A, Sharma AP, Gupta A, Sharma RK: Cyclosporin A withdrawal in live related renal transplantation: long-term results. *Clin Transplant* 15: 136-41, 2001.
 24. Schnuelle P, Van der Heide JH, Tegzess A, Verburgh CA, Paul LC, Van der Woude FJ, De Fijter JW: Open randomized trial comparing early withdrawal of either cyclosporine or mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients initially treated with a triple drug regimen. *J Am Soc Nephrol* 13: 536-43, 2002.
 25. Smak Gregoor PJ, De Sevaux RG, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hene RJ, Weimar W, Hilbrands LB, van Gelder T: Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1365-73, 2002.
 26. Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P, Fung S: Cyclosporine Withdrawal Study Group: Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation* 74: 1725-34, 2002.
 27. Bakker RC, Hollander AA, Mallat MJ, Bruijn JA, Paul LC, De Fijter JW: Conversion from cyclosporine to azathioprine at three months reduces the incidence of chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 64: 1027-34, 2003.
 28. Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, Farrell ML, Williams WW Jr, Kalil R, Jones P, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N: A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 75: 1501-5, 2003.
 29. Kuypers DR, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y: The use of an anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of a low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 17: 234-41, 2003.
 30. Baboolal K: A phase III prospective, randomized study to evaluate concentration-controlled sirolimus (rapamune) with cyclosporine dose minimization or elimination at six months in de novo renal allograft recipients. *Transplantation* 75: 1404-8, 2003.
 31. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J: Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 15; 72 (5): 777-86, 2001.
 32. Gonwa TA, Hricik DE, Brinker K, Grinyo JM, Schena FP; Sirolimus Renal Function Study Group: Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients after early cyclosporine elimination. *Transplantation* 74: 1560-7, 2002.
 33. Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, Mota A, Claesson K, Ruiz JC, Wilczek H, Jamieson N, Henriques AC, Paczek L, Chapman J, Burke JT; Rapamune Maintenance Regimen Study Group: Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation* 76: 364-70, 2003.
 34. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, Burke JT, Brault Y, Gioud-Paquet M, Scarola JA, Neylan JF; Rapamune Maintenance Regimen Trial: Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15: 809-17, 2004.
 35. Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre C, Claesson K, Castagneto M, Campistol JM, Hutchison B, Burke JT, Yilmaz S, Hayry P, Neylan JF; Rapamune Maintenance Regimen Trial: Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 4: 953-61, 2004.
 36. Ruiz JC, Campistol JM, Grinyo JM, Mota A, Prats D, Gutiérrez JA, Henriques AC, Pinto JR, García J, Morales JM, Gomez JM, Arias M: Early cyclosporine withdrawal in kidney-transplant recipients receiving sirolimus prevents progression of chronic pathologic allograft lesions. *Transplantation* 78: 1312-8, 2004.
 37. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, Russ G, Grinyo JM, Stallone G, Hartmann A, Pinto JR, Chapman J, Burke JT, Brault Y, Neylan JF; Rapamune Maintenance Regimen Study Group: Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int* 18: 22-8, 2005.
 38. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP: Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 62: 311-8, 2002.
 39. Siddiqi N, McBride MA, Hariharan S: Similar risk profiles for post-transplant renal dysfunction and long-term graft failure: UNOS/OPTN database analysis. *Kidney Int* 65: 1906-13, 2004.
 40. Kasiske BL, Andany MA, Hernández D, Silkensen J, Rabb H, McClean J, Roel JP, Danielson B: Comparing methods for monitoring serum creatinine to predict late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 38: 1065-73, 2001.
 41. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattstrom C, Charpentier B: Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 67: 1036-42, 1999.
 42. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux FC, Brattstrom C, Lebranchu Y, Vialtel P: Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 69: 1252-60, 2000.
 43. Tran HT, Acharya MK, McKay DB, Sayegh MH, Carpenter CB, Auchincloss H JR, Kirkman RL, Milford EL: Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Soc Nephrol* 11: 1903-9, 2000.
 44. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J, Johnson R, Kuypers D, Stuart F, Khanna A, Navarro M, Nashan B: Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 71: 1282-7, 2000.
 45. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC: Kidney

- transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74: 1070-76, 2002.
46. Grinyo JM, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Caldes A, Riera L, Serón D, Rama I, Torrás J: Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years. *Transpl Int* 16: 820-7, 2003.
 47. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Amiri HS, Vera S, Nezakatgoo N, Gaber AO: Comparison of sirolimus-based calcineurin inhibitor-sparing and calcineurin inhibitor-free regimens in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 77: 1228-35, 2004.
 48. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, Hammond JA, Whisenant T, Lanigan CM, Head SR, Salomon DR: De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 4: 1776-85, 2004.
 49. Cole E, Maham N, Cardella C, Cattran D, Fenton S, Hamel J, O'Grady C, Smith R: Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 75: 2086-90, 2003.
 50. Di Paolo S, Teutonico A, Schena A, Infante B, Stallone G, Grandaliano G, Ditunno P, Battaglia M, Schena FP: Conversion to C2 monitoring of cyclosporine A exposure in maintenance kidney transplant recipients: results at 3 years. *Am J Kidney Dis* 44: 886-92, 2004.
 51. Hardinger KL, Schnitzler MA, Koch MJ, Enkvetchakul D, Desai N, Jendrisak M, Lowell JA, Miller B, Shenoy S, Brennan DC: Cyclosporine minimization and cost reduction in renal transplant recipients receiving a C2-monitored, cyclosporine-based quadruple immunosuppressive regimen. *Transplantation* 78: 1198-203, 2004.
 52. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73: 775-82, 2002.
 53. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, Hardy M, Metzger R, Shield C 3rd, Rocher L, Scandling J, Sorensen J, Mulloy L, Light J, Corwin C, Danovitch G, Wachs M, Van Veldhuisen P, Leonhardt M, Fitzsimmons WE: Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 75: 2048-53, 2003.
 54. Pascual J, Segoloni G, González Molina M, Del Castillo D, Capdevila L, Arias M, García J, Ortuno J; Spanish-Italian Tacrolimus Study Group: Comparison between a two-drug regimen with tacrolimus and steroids and a triple one with azathioprine in kidney transplantation: results of a European trial with 3-year follow up. *Transplant Proc* 35: 1701-3, 2003.
 55. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU: Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrol* 14: 2980-4, 2003.
 56. Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Johnson N, Pereira BJ: The effect of maintenance immunosuppression medication on the change in kidney allograft function. *Kidney Int* 65: 692-9, 2004.
 57. Pascual J, Marcen R, Burgos FJ, Tenorio MT, Merino JL, Arambarri M, Villafrauela JJ, Liano F, Mampaso F, Ortuno J: One-center comparison between primary immunosuppression based on neoral cyclosporine and tacrolimus for renal transplantation. *Transplant Proc* 34: 94-5, 2002.
 58. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA: Tacrolimus vs cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant* 7: 217-22, 2003.
 59. Jurewicz WA: Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Supl. 1): i7-11, 2003.
 60. Meier-Kriesche HU, Kaplan B: Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survival as compared with sandimmune. *Am J Transplant* 2: 100-4, 2002.
 61. Irish W, Sherrill B, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler M: Three-year posttransplant graft survival in renal-transplant patients with graft function at 6 months receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion within a triple-drug regimen. *Transplantation* 76: 1686-90, 2003.
 62. Margreiter R; European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group: efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 359: 741-6, 2002.
 63. Offermann G: Immunosuppression for long-term maintenance of renal allograft function. *Drugs* 64: 1325-38, 2004.
 64. Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, Hariharan S: Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 62: 2257-63, 2002.
 65. McCune TR, Thacker LR II, Peters TG, Mulloy L, Rohr MS, Adams PA, Yium J, Light JA, Pruett T, Gaber AO, Selman SH, Jonsson J, Hayes JM, Wright FH Jr, Armata T, Blanton J, Burdick JF: Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: a Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 65: 87-92, 1998.
 66. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA: Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 12: 368-73, 2001.
 67. Baid-Agrawal S, Delmonico FL, Tolkoff-Rubin NE, Farrell M, Williams WW, Shih V, Auchincloss H, Cosimi AB, Pascual M: Cardiovascular risk profile after conversion from cyclosporine A to tacrolimus in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 77: 1199-202, 2004.
 68. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JJ, Christiaans MH, Vos PF, Blom HJ, Sweep FC, Demacker PN, Hilbrands LB: Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 14: 1880-8, 2003.
 69. Mas V, Alvarellos T, Giraudo C, Massari P, De Boccardo G: Intra-graft messenger RNA expression of angiotensinogen: relationship with transforming growth factor beta-1 and chronic allograft nephropathy in kidney transplant patients. *Transplantation* 74: 718-21, 2002.
 70. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 68: 391-6, 1999.
 71. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 34: 296-303, 1999.
 72. Mathew TH: A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 65: 1450-4, 1998.
 73. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss inde-

- pendent of acute rejection. *Transplantation* 69: 2405-9, 2000.
74. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, Kaplan B: Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation* 75: 1341-6, 2003.
 75. Merville P, Berge F, Deminiere C, Morel D, Chong G, Durand D, Rostaing L, Mourad G, Potaux L: Lower incidence of chronic allograft nephropathy at 1 year post-transplantation in patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 4: 1769-75, 2004.
 76. Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, Li C, Kim HW, Choi BS, Cha JH, Kim YS, Kim J, Bang BK: Cyclosporine withdrawal and mycophenolate mofetil treatment effects on the progression of chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 62: 20-30, 2002.
 77. Jolicœur EM, Qi S, Xu D, Dumont L, Dalozé P, Chen H: Combination therapy of mycophenolate mofetil and rapamycin in prevention of chronic renal allograft rejection in the rat. *Transplantation* 75: 54-9, 2003.
 78. Weir MR, Ward MT, Blahut SA, Klassen DK, Cangro CB, Bartlett ST, Fink JC: Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 59: 1567-73, 2001.
 79. Ducloux D, Motte G, Billerey C, Bresson-Vautrin C, Vautrin P, Rebibou JM, Saint-Hillier Y, Chalopin JM: Cyclosporin withdrawal with concomitant conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy: a 2-year follow-up. *Transpl Int* 15: 387-92, 2002.
 80. González Molina M, Serón D, García del Moral R, Carrera M, Sola E, Jesús Alférez M, Gómez Ullate P, Capdevila L, Gentil MA: Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy. A follow-up study by the Spanish Cooperative Study Group of Chronic Allograft Nephropathy. *Transplantation* 77: 215-20, 2004.
 81. Kahan BD: Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 356:194-202, 2000.
 82. Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, Vanrenterghem Y, Neylan J: Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation* 68: 1526-32, 1999.
 83. Halloran PF: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 351: 2715-29, 2004.
 84. Ikonen TS, Gummert JF, Hayase M, Honda Y, Hausen B, Christians U, Berry GJ, Yock PG, Morris RE: Sirolimus (rapamycin) halts and reverses progression of allograft vascular disease in non-human primates. *Transplantation* 70: 969-75, 2000.
 85. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Choi SO, Andoh TF: Sirolimus increases transforming growth factor-beta1 expression and potentiates chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 65: 1262-71, 2004.
 86. Saunders RN, Bicknell GR, Nicholson ML: The impact of cyclosporine dose reduction with or without the addition of rapamycin on functional, molecular, and histological markers of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 75: 772-80, 2003.
 87. Kaplan B, Schold J, Srinivas T, Womer K, Foley DP, Patton P, Howard R, Meier-Kriesche HU: Effect of sirolimus withdrawal in patients with deteriorating renal function. *Am J Transplant* 4: 1709-12, 2004.
 88. Stallone G, Di Paolo S, Schena A, Infante B, Grandaliano G, Battaglia M, Gesualdo L, Schena FP: Early withdrawal of cyclosporine A improves 1-year kidney graft structure and function in sirolimus-treated patients. *Transplantation* 75: 998-1003, 2003.
 89. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM: Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 4: 1869-75, 2004.
 90. Lutz J, Zou H, Liu S, Antus B, Heemann U: Apoptosis and treatment of chronic allograft nephropathy with everolimus. *Transplantation* 76: 508-15, 2003.
 91. Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, Mihatsch MJ, Hirsch HH: Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 342: 1309-15, 2000.
 92. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J: Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J. *N Engl J Med* 347: 488-96, 2002.
 93. Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, Mihatsch MJ: BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 15: 324-32, 2000.
 94. Barri YM, Ahmad I, Ketel BL, Barone GW, Walker PD, Bon-sib SM, Abul-Ezz SR: Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant* 15: 240-6, 2001.
 95. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, Drachenberg RC, Wiland A, Wali R, Cangro CB, Schweitzer E, Bartlett ST, Weir MR: Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 13: 2145-51, 2002.
 96. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, Torrence S, Schuessler R, Roby T, Gaudreault-Keener M, Storch GA: Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 5: 582-94, 2005.
 97. Awadalla Y, Randhawa P, Ruppert K, Zeevi A, Duquesnoy RJ: HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 4: 1691-6, 2004.
 98. Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V, Brisco MA, Bartlett ST, Weir MR, Ramos E: BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 78: 1069-73, 2004.
 99. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P: Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an *in vitro* culture system. *Transplantation* 79: 116-8, 2005.
 100. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C: Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 4: 905-13, 2004.
 101. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M: Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 15: 1582-8, 2004.
 102. Koehl GE, Andrassy J, Guba M, Richter S, Kroemer A, Scherer MN, Steinbauer M, Graeb C, Schlitt HJ, Jauch KW, Geissler EK: Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation* 77: 1319-26, 2004.

103. Campistol JM, Gutiérrez-Dalmau A, Torregrosa JV: Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 77: 760-2, 2004.
104. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vázquez MA, Weir MR; American Society of Transplantation: The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 1 (Supl. 2): 3-95, 2001.