

# NEFROLOGIA



## DOCUMENTO DE CONSENSO ESPAÑOL SOBRE LA NEFROPATÍA CRÓNICA DEL TRASPLANTE (NCT)

### Editores especiales

D. Hernández, A. Sánchez Fructuoso y D. Serón

### Autores

D. Hernández, A. Sánchez Fructuoso, D. Serón, M. Arias, J. M. Campistol, J. M. Morales, A. Alonso, A. Andrés, D. del Castillo, M. A. Gentil, M. González-Molina, J. M. González Posada, F. Moreso, F. Oppenheimer, L. M. Pallardó, R. Solá, Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante

• Prefacio .....	1	• 3. Diagnóstico de la Nefropatía crónica del Trasplante .....	15
• 1. Impacto de la Nefropatía Crónica del Trasplante (NCT) en la evolución del Trasplante .....	4	• 4. Tratamiento y prevención de la Nefropatía crónica del Trasplante .....	17
• 2. Factores de riesgo asociados a la Nefropatía crónica del Trasplante .....	7	• 5. Recomendaciones .....	30
		• 6. Referencias.....	33



**Edición y Administración**  
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Paseo del Pintor Rosales, 26  
28008 Madrid  
Tel.: 915 420 955. Fax: 915 595 172

#### Periodicidad

NEFROLOGÍA publica 6 números al año más el suplemento del Congreso de la Sociedad. Además publican a lo largo del año diferentes números extraordinarios de carácter monográfico

#### Suscripciones

GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

**Correo electrónico (Dpto. Suscripción)**  
suscripciones@grupoaulamedica.com

#### Internet

www.grupoaulamedica.com  
www.libreriasaulamedica.com

#### Precios suscripción

La suscripción anual para la revista NEFROLOGÍA es 6 números más 1 suplemento al año:

- Profesional 88,20 €\*  
• Institución 129,25 €\*  
\*Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío

#### Cambio de domicilio

Debe comunicarse a nuestro departamento de suscripciones.

**Depósito Legal**  
M.10.667-1989

**ISSN**  
0211-6995

La revista **Nefrología** está impresa en papel libre de ácido, norma ISO 9706

Publicación autorizada  
como soporte válido: 22/05-R-CM

[www.grupoaulamedica.com](http://www.grupoaulamedica.com)

GRUPO AULA MÉDICA, S.L. - 2006



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE EDITORIALES DE PUBLICACIONES PERIÓDICAS

Miembro de la:



FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA INTERNACIONAL

## COMITÉ DE REDACCIÓN

Javier Arrieta  
Aleix Cases  
Francisco José Gómez Campderá  
Francisco Maduell

Rafael Marín  
Juan Navarro  
Luis Pallardó  
Francisco Rivera

## COMITÉ EDITORIAL

J. M. Alcázar • P. Aljama • A. Alonso  
• J. Alsina • F. Álvarez Ude • F. Anaya  
• J. Aranzábal • M. D. Arenas • M. Arias  
• G. de Arriba • M. A. Bajo • P. Barceló  
• A. Barrientos • G. Barril • C. Bernis  
• F. J. Borrego • J. Bustamante  
• L. M. Callís • J. M. Campistol  
• J. Cannata • A. Caralps • F. Caravaca  
• C. Caramelo • D. del Castillo  
• A. Darnell • J. Díez • J. Egido  
• P. Errasti • C. de Felipe • E. Fernández  
Giráldez • M. A. Frutos • P. Gallar  
• N. Gallego • P. García Cosmes  
• F. García Martín • S. García de Vinuesa  
• M. A. Gentil • P. Gómez Fernández  
• M. T. González • M. González Molina  
• A. Gonzalo • J. L. Górriz  
• J. M. Griñó • J. A. Herrero • E. Huarte  
• D. Jarillo • L. A. Jiménez del Cerro  
• S. Lamas • I. Lampreabe • R. Lauzurica  
• X. M. Lens • F. Liaño • J. M. López Gómez  
• E. López de

Novales • J. M. López Nova • V. Lorenzo  
• J. Lloveras • B. Maceira • J. F. Macías  
• R. Marcén • E. Martín Escobar  
• A. L. Martín de Francisco • A. Martín Malo  
• A. Martínez Castela • A. Mazuecos  
• B. Miranda • J. Montenegro  
• J. Mora • J. M. Morales • M. Navarro  
• A. Oliet • J. Olivares • L. M. Orte  
• F. Ortega • J. Ortuño • A. Palma  
• J. Pascual • R. Peces • V. Pérez Bañasco  
• M. Pérez Fontán • A. Pérez García  
• R. Pérez García • L. Piera  
• J. J. Plaza • M. Praga • C. Quereda  
• L. Revert • M. E. Rivera • J. L. Rodicio  
• A. Rodríguez Jornet • J. C. Rodríguez Pérez  
• D. Rodríguez Puyol • J. Rodríguez Soriano  
• D. Sánchez Guisande  
• R. Selgas • A. Serra • L. Sánchez Sicilia  
• J. M. Simón • J. M. Taberner  
• A. Tejedor • J. Teixidó  
• J. L. Teruel • A. Torres • F. A. Valdés  
• A. Vallo • A. Vigil

## SECRETARÍA DE REDACCIÓN

**Dr. Rafael Matesanz**  
Servicio de Nefrología  
Hospital Ramón y Cajal  
28034 Madrid



**Sociedad Española de Nefrología**



## DIRECTOR Y REDACTOR JEFE

Rafael Matesanz

## DIRECTORES HONORARIOS

Luis Hernando  
David Kerr

NEFROLOGÍA se publicará habitualmente en castellano, con resumen amplio en inglés de todos los originales, además del resumen en castellano.

Para autores extranjeros existe la posibilidad de publicar en inglés, con su resumen correspondiente, y otro más amplio en castellano.

Aparecerán seis números ordinarios al año, más un número variable de suplementos dedicados a recoger los resúmenes de la reunión nacional de la SEN, temas monográficos u otros aspectos de interés, a juicio del Comité de Redacción. Cada número ordinario comprenderá: Editoriales: puesta al día resumida o asunto general de interés. Controversias en NEFROLOGÍA: opiniones contrapuestas de expertos sobre temas de actualidad. Originales: experimentales o clínicos, ocho a diez. Casos clínicos: no más de tres por número. Cartas al director: no más de 500 palabras. Crítica de libros: se analizarán aquellos que se reciban en la redacción de la revista. Anuncio de reuniones nacionales o internacionales y otras informaciones de interés.

Los sumarios de NEFROLOGÍA son reproducidos en *Current Contents-Clinical Practice*, *Current Advances in Biological Sciences* y en otras publicaciones del ISI; los resúmenes, en *Excerpta Medica*. Incluida en Index Medicus y Medline.

## SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

Villanueva, 11. 28001 MADRID

### JUNTA DIRECTIVA

#### Presidente

Ángel Luis Martín de Francisco

#### Vicepresidente

Rafael Pérez García

#### Secretario

Roberto Alcázar

#### Tesorero

Joan Fort

#### Vocales

M.<sup>a</sup> Antonia Álvarez de Lara  
Alfonso Otero

Concepción Laviades  
Emilio González Parra

#### Coordinador de Registro

Fernando García López

#### Coordinador de Investigación

Armando Torres (clínica)  
Mariano Rodríguez Portillo (básica)

#### Director de la Revista Nefrología

Rafael Matesanz

Correo electrónico: [senefro@senefro.org](mailto:senefro@senefro.org)

Internet SEN: <http://www.senefro.org>

Internet NEFROLOGÍA:

<http://www.aulamedicamultimedia.com/sen/revista>



Sociedad  
Española de  
Nefrología

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología



## SUMARIO

- Abreviaturas
- Prefacio
- 1. Impacto de la Nefropatía crónica del Trasplante NCT en la evolución del Trasplante
- 2. Factores de riesgo asociados a la Nefropatía crónica del Trasplante
- 3. Diagnóstico de la Nefropatía crónica del Trasplante
- 4. Tratamiento y prevención de la Nefropatía crónica del Trasplante
- 5. Recomendaciones
- 6. Referencias





## CONTENTS

- Abbreviations
- Preface
- 1. Chronic Allograft Nephropathy influence in kidney transplant evolution
- 2. Risk factors associated with Chronic Allograft Nephropathy
- 3. Diagnosis of Chronic Allograft Nephropathy
- 4. Treatment and prevention of Chronic Allograft Nephropathy
- 5. Recomendations
- 6. References



## DOCUMENTO DE CONSENSO ESPAÑOL SOBRE LA NEFROPATÍA CRÓNICA DEL TRASPLANTE (NCT)

### Editores especiales

D. Hernández, A. Sánchez Fructuoso y D. Serón

### Autores

D. Hernández, A. Sánchez Fructuoso, D. Serón, M. Arias, J. M. Campistol, J. M. Morales, A. Alonso, A. Andrés, D. del Castillo, M. A. Gentil, M. González-Molina, J. M. González Posada, F. Moreso, F. Oppenheimer, L. M. Pallardó, R. Solá, Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante

### ADDENDUM NCT

Los siguientes firmantes muestran su adhesión a las recomendaciones del documento:

Isabel Beneyto Castillo  
Dolores Burgos Rodríguez  
Mercedes Cabello Ruiz  
Carmen Cantarell Aixendri  
Luis Capdevila Plaza  
María Dolores Checa Andrés  
Federico Cofán Pujol  
Jose F. Crespo Albiach  
Juan José Cubero Gómez  
Pedro Errasti Goenaga  
Antonio Franco Esteve  
Eduardo Gallego Valcarcel  
Roberto Gallego Samper  
Pedro García Cosme  
Ernesto Gómez-Huertas  
Francisco M. González Roncero

Josep María Grinyo Boira  
Luis Guirado Perich  
Ildefonso Lampreabe Gaztelu  
Francisco Llamas Fuentes  
Auxiliadora Mazuecos Blanco  
Juan Oliver García  
Juan José Plaza Pérez  
Porfirio Pereira Palomo  
Juan Carlos Ruiz San Millán  
Jaime Sánchez-Plumed  
Asunción Sancho Calabuig  
Aurelio Sanz-Guajardo  
José Matías Tabernero Romo  
Armando Torres Ramírez  
Sofía Zárrega Larrondo





## NORMAS

SÓLO SE ACEPTAN ESCRITOS  
PARA NEFROLOGÍA A TRAVÉS  
DE INTERNET



Sociedad  
Española de  
Nefrología

**NEFROLOGÍA** es la publicación oficial de la **Sociedad Española de Nefrología**. Publica al año **6 números ordinarios** y una serie de **monográficos** sobre temas de actualidad, siempre a juicio del Comité de Redacción. Uno de estos monográficos estará dedicado a publicar los resúmenes enviados al Congreso anual de la **SEN**.

### CONTENIDOS

La revista **NEFROLOGÍA** publicará de manera habitual los siguientes contenidos:

- Editoriales
- Comentarios editoriales
- Formación continuada/Revisiones
- Registros/Estadísticas
- Foros
- Originales
- Casos Clínicos
- Cartas al Editor
- Resúmenes de Congresos
- Recensiones bibliográficas
- **Cualquier otro formato** que a juicio del Comité de Redacción resulte de interés para los lectores de **NEFROLOGÍA**

El envío de un trabajo a la revista implica que es original, no ha sido publicado, excepto en forma de resumen, y enviado únicamente a **NEFROLOGÍA**. También que, de ser aceptado, queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación total o parcial deberá ser autorizada por el Director de la misma. Antes de ser publicado cualquier trabajo deberá ser informado positivamente por al menos dos expertos en el asunto tratado. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original.

### MANUSCRITOS ENVIADOS A LA REVISTA

#### Trabajos originales:

- a) Texto redactado **en español** (castellano), con un resumen en el mismo idioma y otro más amplio (hasta 400 palabras) en inglés encabezado por la traducción del título en este idioma. **Para los autores no hispano-parlantes** cabe la posibilidad de enviarlo en inglés con un resumen amplio (no más de 400 palabras) en español. No se admitirán trabajos en ningún otro idioma. **En ningún caso, el texto deberá tener una extensión superior a 5.000 palabras.**
- b) La presentación del trabajo se hará de la forma siguiente:

#### I. Hoja frontal:

1. **Título completo** del trabajo y un **título corto** para encabezar la página (no más de 50 letras, incluidos espacios).
2. **Inicial y primer apellido de los autores**. Solo en el caso de que el primer apellido sea muy frecuente se utilizará también el segundo.
3. **Servicio y centro donde se ha realizado el trabajo**. En el caso de ser varios los servicios, identificar los autores pertenecientes a cada uno con asteriscos.
4. **Persona (nombre completo) y señas a quien debe ser enviada la correspondencia, con su dirección de Correo Electrónico**. Estas señas serán las que figurarán al pie de la primera página del trabajo impreso, en caso de publicación.

#### II. Hoja de Declaración de los autores

Los autores firmantes, al enviar un trabajo a **NEFROLOGÍA** asumen la siguiente declaración:

- 1) Haber participado en el diseño, realización o análisis e interpretación de los resultados del trabajo .....
- 2) Haber participado en la redacción del mismo o en la revisión de su contenido intelectual.
- 3) Aprobar la forma final del trabajo que se adjunta a esta declaración.
- 4) Aprobar su envío para publicación en **NEFROLOGÍA**.
- 5) Que las fuentes de financiación están expresamente declaradas en el trabajo (sobre todo aquellas que pudieran plantear un conflicto de intereses).
- 6) Que las personas que se citan en los agradecimientos han dado su aprobación para ello.
- 7) Que el artículo no ha sido publicado en ninguna otra revista ni enviado para publicación simultáneamente.
- 8) Que se cede a **NEFROLOGÍA** la propiedad intelectual del trabajo, así como el derecho a permitir la reproducción de datos o ilustraciones en otras publicaciones.
- 9) Se entiende que cada uno de los firmantes se responsabiliza del contenido del texto.



## NORMAS

### III. Hoja de Resúmenes

**Resumen español:** Hasta **300 palabras**. Deberá ser comprensible por sí mismo, sin ninguna referencia al texto, citas bibliográficas ni abreviaturas. Al final del resumen se añadirá hasta un máximo de **seis palabras clave**.

**Resumen en inglés con título completo;** deberá ser más explicativo, no más de **400 palabras**; podrá hacer referencia a tablas o figuras. **Incluirá hasta un máximo de seis palabras clave en inglés.**

### IV. Texto

Constará de los siguientes apartados:

- 1) **Introducción.**
- 2) **Material y métodos.**
- 3) **Resultados.**
- 4) **Discusión.**
- 5) **Bibliografía.** Se utilizarán las normas del estilo **Vancouver**.
- 6) **Pies de figuras:** Vendrán en página independiente, según el orden en que son mencionadas en el texto. Serán breves y muy precisos, ordenando al final por orden alfabético las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición.
- 7) **Tablas:** Se enumerarán por cifras romanas, según el orden de aparición del texto. Llevarán un título informativo en la parte superior y las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición en la inferior. Ambas como parte integrante de la tabla.
- 8) **Figuras:** En formato **Power Point o JPEG**. No más de 5 salvo en situaciones excepcionales aprobadas por el Comité de Redacción.

### CASOS CLÍNICOS

Las mismas normas que para los originales en cuanto a hoja frontal, resúmenes, introducción, exposición del caso y bibliografía. Tendrán una **extensión máxima de 1.500 palabras con un máximo de 3 tablas o figuras.**

### CARTAS AL EDITOR

**Extensión máxima de 500 palabras y no más de una tabla o figura. El número de firmantes no será mayor de cuatro.**

### EDITORIALES

No tendrán más de **2.500 palabras**. Habitualmente no llevarán tablas ni figuras. Será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGÍA.

### COMENTARIOS EDITORIALES

No más de **1.000 palabras**. Se harán a petición del Comité de Redacción.

### FORMACIÓN CONTINUADA/REVISIONES

No más de 6.000 palabras. Elaboradas por encargo del Director de NEFROLOGÍA, o bien a iniciativa de los autores. En este caso será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGÍA.

Toda la correspondencia postal será enviada al Director de la Revista, **Dr. Rafael Matesanz. Servicio de Nefrología. Hospital, Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar, Km. 9,100. 28034 Madrid.**

Se enviarán pruebas de imprenta al primer autor si no hubiera indicación sobre a quién debe remitirse la correspondencia. Sólo se admitirán correcciones de errores tipográficos. Las galeras corregidas deberán ser devueltas a la dirección que se indique en un plazo máximo de dos días después de recibidas. De no recibirse en el plazo fijado se considerarán aceptadas.

### NÚMEROS MONOGRÁFICOS

Se elaborarán siempre **tras la oportuna valoración del Editor de NEFROLOGÍA, quien determinará su extensión, características y fuentes de financiación.** Habitualmente versarán sobre un único tema específico de interés en el campo de la especialidad. La preparación del número monográfico será efectuada por **uno o varios editores especiales** en quien delegará el Director de la Revista y que serán los responsables de todo el proceso.

## PROCEDIMIENTO DE ENVÍO POR VÍA ELECTRÓNICA

➤➤➤ Ver página siguiente







## Manual de Acceso al envío de Artículos para su publicación en la Revista de Nefrología

## Manual de Acceso al envío de Artículos para su publicación en la Revista de Nefrología.

A través de esta aplicación, podrá consultar y enviar sus artículos para la Revista de Nefrología, **Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología.**

Al entrar en esta sección de la Web de la Sociedad Española de Nefrología ([www.senefro.org](http://www.senefro.org)), tendrá acceso a la información completa de la revista, buscador y Gestor de Envíos de Artículos.

Para el envío de Artículos debe acceder a la opción: **"Autores"**.


### Autores

Se trata de la opción implementada para el acceso al gestor de artículos de la revista. A través del gestor será posible realizar envíos de los artículos, directamente a la revista, y su validación y corrección.

Está compuesto por dos secciones:

- **Registrarse**

A través de esta opción se podrán dar de alta los miembros de la Sociedad para realizar el envío de originales.

Pulsando sobre el icono  se accede a la ayuda de cada uno de los campos.

Será necesaria la introducción de los datos obligatorios para el alta completa en la sección.

Para el alta inicial será necesaria la introducción del "Código de Usuario", este código se entregará a cada miembro para la realización del alta. Una vez rellenado el formulario con los datos necesarios, debe pulsarse en botón de "Enviar" para su alta en la sección.

- **Iniciar Sesión**

Una vez realizada el alta, y cada vez que se desee acceder a la sección de "Autores", se debe introducir los datos en los campos de "Usuario" y "Contraseña", con los datos correctos correspondientes al alta de cada miembro.


Una vez dentro de la sesión, se tendrá acceso a los apartados:

<b>Autores</b>	Modificar Datos. Cerrar Sesión.
<b>Originales</b>	Consultar. Enviar.
<b>Revisores</b>	Consultar Revisiones.

(Esta opción solo será accesible en el caso de miembros de la sociedad con permisos para revisar artículos).

### Autores

#### Modificar Datos



Opción disponible para el acceso al formulario de los datos personales del autor para su posible modificación. Pulsando sobre el icono  se accede a la ayuda de cada uno de los campos.

#### Cerrar Sesión


Cierra la sesión abierta por el usuario.

## Originales

### Consultar

Opción disponible para la consulta de los artículos enviados por el usuario. Se puede acceder a ver los datos del artículo a través del icono . Una vez dentro de la información del artículo se puede acceder al texto del artículo clicando sobre el icono  o sobre el Nombre del fichero.

### Enviar

Opción para el envío de artículos a la revista. Pulsando sobre el icono  se accede a la ayuda de cada uno de los campos. Una vez rellenado el formulario con los datos necesarios, debe pulsarse en botón de "Enviar" para el alta del artículo.

Una vez realizado el envío recibirá un e-mail, en la cuenta especificada en el alta del usuario, con el tema "**Confirmación de envío de su trabajo**", el cual le indicará que su trabajo ha sido almacenado con éxito en el gestor. Una vez que el Comité de Redacción le ha asignado un código a su trabajo, recibirá un e-mail con el tema "**Confirmación de recepción de su trabajo**", en el cual se le indica el acuse de recibo del trabajo y su código.

Una vez su trabajo ha sido revisado, recibirá un e-mail con el tema "**Su escrito ha sido revisado**", en el cual se le comunicará la decisión del Comité de Redacción y las críticas de los revisores asignados a su trabajo. Como consecuencia de la revisión, el trabajo puede ser **Aceptado sin cambios**, **Aceptado con alguna modificación**, **Reconsiderar después de amplia revisión** o **Rechazado**.

En función de esta clasificación el autor debe realizar diferentes acciones:

#### - **Aceptado sin cambios**

El autor ha terminado su labor en este trabajo.

#### - **Aceptado con alguna modificación**

El autor debe enviar de nuevo el trabajo (debe volver entrar por la opción de Enviar e incluir el documento del trabajo con los cambios sugeridos).

#### - **Reconsiderar después de amplia revisión**

El autor debe enviar de nuevo el trabajo (debe volver a entrar por la opción de Enviar e incluir el documento teniendo en cuenta las consideraciones de el/los revisores con respecto a su trabajo).





#### - **Rechazado**

El Comité de Redacción considera que el artículo no debe incluirse en la revista.

## Revisores

### Consultar Revisiones

Opción del menú, desde la cual se accede a la revisión de artículos enviados por otros usuarios, para su validación. Se tiene acceso a las opciones:

1. "**Ver el original**" , en esta opción se tiene acceso a los datos del original y al documento.
2. "**Rechazar la Revisión**" , con esta opción se rechaza automáticamente la revisión incluyendo un comentario de la causa del rechazo.
3. "**Reenviar un e-mail con el original**" , con esta opción se envía un e-mail al correo del revisor para obtener el documento a revisar.
4. "**Revisar el Original**" , una vez realizada la revisión del documento se accederá a esta opción para incluir las observaciones de la revisión y elegir la recomendación a seguir.



## ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleíco	<b>MBE</b>	Medicina basada en la evidencia
<b>ARA</b>	Antagonistas del receptor de la angiotensina	<b>MC</b>	Muerte cerebral
<b>CA</b>	Calcio antagonistas	<b>MMF</b>	Micofenolato mofetil
<b>CDC</b>	Citotoxicidad dependiente de complemento	<b>NCT</b>	Nefropatía crónica del trasplante
<b>CMH</b>	Complejo mayor de histocompatibilidad	<b>RA</b>	Rechazo agudo
<b>CMV</b>	Citomegalovirus	<b>RC</b>	Rechazo crónico
<b>CsA</b>	Ciclosporina	<b>RCP</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>EC</b>	Ensayo clínico	<b>RFI</b>	Retraso función del injerto
<b>ECA</b>	Enzima convertidora de la angiotensina	<b>SRL</b>	Sirolimus
<b>ECR</b>	Ensayo clínico randomizado	<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica
<b>ED</b>	Edad del donante	<b>TAC</b>	Tacrolimus
<b>ELISA</b>	Enzyme linked immunoabsorbent assay	<b>TAM</b>	Tensión arterial media
<b>FGR</b>	Filtrado glomerular renal	<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial	<b>UNOS</b>	United Network Organ Sharing
<b>ICN</b>	Inhibidor de la calcineurina	<b>USRDS</b>	United States Renal Data System
<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	<b>VHC</b>	Virus hepatitis C



## PREFACIO

Existe una ingente cantidad de información en la literatura médica, generada desde los estudios experimentales hasta los ensayos clínicos controlados (EC), que obviamente sería imposible de abordar por las limitaciones de tiempo y recursos en la clínica diaria. Sin embargo, sólo una pequeña porción de esta información responde de forma inmediata y precisa a las cuestiones que frecuentemente nos preguntamos. Desde la perspectiva clínica, la medicina basada en la evidencia (MBE) pudiera constituir la mejor opción para contestar a este planteamiento. Conceptualmente, la MBE nos permite el empleo de las mejores aportaciones científicas en aras de mejorar los resultados en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. En otras palabras, nos ayudaría a optimizar la práctica clínica mediante la aplicación de la mejor evidencia resultante de los estudios científicos más contundentes<sup>1</sup>. La MBE no pretende consagrar los ensayos aleatorizados y los meta-análisis como la única forma de proceder en la práctica clínica diaria. Sólo intenta evitar actitudes terapéuticas ineficaces basadas en aportaciones o procedimientos que carecen del apoyo científico suficiente. Con todo, para lograr una actividad clínica de excelencia se necesita el adecuado ensamblaje entre la experiencia profesional y las aportaciones científicas más relevantes. En el ámbito diagnóstico y pronóstico estudios transversales o de cohortes (prospectivos o históricos) pueden aportar también un adecuado nivel de evidencia siempre que proporcionen datos fidedignos auditados y que sean analizados mediante potentes modelos de regresión (análisis proporcional de Cox, regresión logística, análisis de propensión, etc.). En esta línea, la información procedente de Registros y grandes bases de datos como el registro español para el estudio de la NCT puede constituir un claro ejemplo, representando valiosas herramientas clínicas para mejorar el pronóstico de tal entidad<sup>2-5</sup>.

Desde esta perspectiva, se ha jerarquizado el nivel de evidencia de los estudios publicados a partir de la calidad científica de los mismos. Concretamente, los meta-análisis y los EC controlados de gran número de pacientes lideran la clasificación, mientras que los trabajos procedentes de registros o bases de datos ocupan posiciones más inferiores. De esta manera, se han desarrollado Guías de Práctica Clínica o Recomendaciones terapéuticas, pronósticas y diagnósticas, expresadas como niveles decrecientes de evidencia en función de la relativa calidad científica

de dichos estudios (tabla I). Básicamente, un nivel de recomendación A en el aspecto terapéutico estaría apoyado por una revisión sistemática de EC controlados (Nivel 1a) ó un EC controlado con estrecho margen en el intervalo de confianza (Nivel 1b) y representaría una adecuada evidencia para recomendar una determinada actitud intervencionista. En la vertiente pronóstica o diagnóstica se correspondería con revisiones sistemáticas de estudios de cohortes con guías de decisión clínica validadas en diferentes centros y poblaciones. Un nivel recomendación de tipo B (Nivel de evidencia 2a, 2b ó 3) en el aspecto diagnóstico estaría sustentado por la revisión sistemática de estudios de cohortes (Nivel 2a) ó por un estudio individual de cohortes, incluidos aquellos con seguimiento incompleto y ensayos clínicos de baja calidad (Nivel 2b) o una revisión sistemática de estudios de casos y controles (Nivel 3a). Desde el punto de vista diagnóstico o pronóstico esto se corresponde con estudios de cohortes retrospectivos (cohortes históricas), seguimiento de grupos control de ensayos clínicos o estudios de cohortes exploratorios no consecutivos. Obviamente, el nivel de recomendación B proporciona algunas evidencias para recomendar. Por último, los niveles C y D no aportan el nivel de evidencia suficiente para una adecuada recomendación.

En pocas áreas de la medicina se hace tan necesaria la integración de la práctica clínica con la mejor evidencia posible como en el trasplante renal. Es muy posible que 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 la disfunción inmunológica aguda frente a otras como la nefropatía crónica del trasplante (NCT), que obviamente carece de este respaldo científico. En efecto, a pesar del potente arsenal terapéutico actual y del descenso significativo de las tasas de rechazo agudo, la NCT continúa siendo la principal causa de pérdida de los injertos a largo plazo. Factores inmunológicos y no inmunológicos contribuyen al desarrollo de esta entidad, pero no se conocen con claridad cuales son las mejores opciones terapéuticas para evitar tal complicación.

Fruto de esta inquietud, en el año 2002 se publicaron las Guías Europeas de buena práctica clínica en trasplante renal<sup>6</sup> en un intento de mejorar los resultados de diferentes aspectos del trasplante renal, incluida la NCT. Obviamente, el importante número

**Tabla I.** Niveles de Evidencia modificados del Centro de Oxford de Medicina basada en la Evidencia<sup>7</sup>

Recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento-Prevención	Pronóstico	Diagnóstico
A	1a	Revisiones sistemáticas (con homogeneidad*) de ECR	Revisiones sistemática de estudios de cohortes prospectivas (con homogeneidad*); Reglas de decisión clínica§ validadas en diferentes poblaciones	Revisiones sistemática de estudios de cohortes prospectivas (con homogeneidad*); Reglas de decisión clínica§ validadas en diferentes centros
A	1b	ECR (con estrecho intervalo de confianza)	Estudio de una cohorte prospectiva con un seguimiento ≥ 80%; Guías de decisión clínica§ validadas en una única población	Estudio de cohortes validando pruebas específicas diagnósticas basados en la experiencia previa con buenos** estándares de referencia; Guías de decisión clínica validadas§ en un solo centro
B	2a	Revisiones sistemáticas (con homogeneidad*) de estudios de cohortes	Revisión sistemática (con homogeneidad*) de estudios de cohortes retrospectivas (cohortes históricas) o grupos control no tratados de ECR	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2
B	2b	Estudio de una cohorte individual (incluyendo ECR de baja calidad, p.e. con seguimiento < 80%)	Estudios de cohortes retrospectivas o seguimiento de pacientes de un grupo control no tratado de un ECR	Estudio de cohorte exploratorio con buenos** estándares de referencia; Reglas de decisión clínica validadas sobre partes separadas de una base de datos o de una población
B	3a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de casos y controles		Revisión sistemática de 3b y mejores estudios
B	3b	Estudio individual de casos y controles		Estudio de serie no consecutiva o sin aplicación consistente de los estándares de referencia
C	4	Series de casos y estudio de cohortes o casos-control de pobre calidad §§	Series de casos (y estudios pronósticos de cohortes de baja calidad***)	Estudio de casos-control con estándares de referencia pobres o no independientes
D	5	Opinión de expertos sin explícita valoración crítica, basado en principio fisiológicos, o estudios preclínicos	Opinión de expertos sin explícita valoración crítica, basado en principio fisiológicos, o estudios preclínicos	Opinión de expertos sin explícita valoración crítica, basado en principio fisiológicos, o estudios preclínicos

\*: Que no tiene grandes variaciones (heterogeneidad) entre los resultados de los diferentes estudios individuales.

ECR, ensayo clínico randomizado.

§: Reglas de decisión clínica: algoritmos o sistemas de puntuación que conducen a una estimación pronóstica o categoría diagnóstica.

\*\* : Los buenos estándares de referencia son independientes de la prueba diagnóstica y pueden aplicarse de manera ciega.

§§: Por un estudio de *cohortes* de baja calidad entendemos uno que no define claramente los grupos comparadores y/o no consigue medir la exposición o los resultados en la misma manera en los individuos expuestos y no expuestos y/o no consigue identificar o controlar adecuadamente los factores de confusión y/o no consigue un seguimiento largo y completo de los pacientes. Por un estudio de *casos-controles* de baja calidad entendemos uno que no consigue definir claramente los grupos comparadores y/o no consigue medir la exposición o los resultados en la misma manera en los casos y controles y/o no consigue identificar o controlar adecuadamente los factores de confusión.

\*\*\*: Por un estudio de cohortes pronósticas de baja calidad entendemos uno cuya muestra está sesgada a favor de los pacientes que ya presentan la variable objetiva o la medición de la variable objetiva se realizó en menos del 80% de los pacientes del estudio, o las medidas se determinaron de una manera no ciega o no objetiva o no hubo una corrección de los factores de confusión.

ro de estudios publicados desde entonces obliga a una actualización de los conocimientos en este campo. Con estas premisas, un grupo de expertos en el campo del trasplante renal ha revisado con profundidad cada uno de los aspectos clínicos de la NCT para elaborar un documento de consenso en aras de optimizar el manejo de esta entidad. En esencia, se trata de proporcionar una visión global de la magnitud del problema, de los factores de riesgo involucrados en su patogénesis, de los métodos diagnósticos más sensibles y de las estrategias terapéuticas más prometedoras de la NCT. Como resultado, se proponen algunas recomendaciones en el terreno diagnóstico, pronóstico o terapéutico de la NCT a partir del máximo nivel de evidencia de los diversos estudios que apoyan cada uno de estos aspectos. Como era de esperar, mucha información médica en relación con la NCT se basa en estudios de registros o grandes bases de datos que adolecen de la rigurosidad científica de los EC y, por ello, sólo alcanzan un nivel de evidencia B ó C. Conscientes

de ello, algunas recomendaciones no están siempre respaldadas por estudios científicos de alta calidad y en ocasiones dicha recomendación refleja la visión particular del experto a partir de su experiencia y la exhaustiva revisión del tema en cuestión.

En cualquier caso, las recomendaciones aportadas en este documento de consenso no deben ser consideradas como definitivas, sino deben estar abiertas a las modificaciones futuras que se generen mediante innovaciones terapéuticas o diagnósticas en este campo. Por tanto, deben ser revisadas y adaptadas regularmente a medida que surjan investigaciones científicas relevantes.

Desde estas palabras queremos agradecer la colaboración del panel de expertos que ha contribuido a la elaboración de estas guías, así como a los laboratorios Wyeth por su apoyo logístico en todo momento. Por último, esperamos que este esfuerzo suponga dar un pequeño paso más en el camino de prolongar la supervivencia del injerto y del paciente trasplantado renal.



# 1. Impacto de la Nefropatía Crónica del Trasplante (NCT) en la evolución del trasplante

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal representa la mejor opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia renal terminal<sup>8</sup>. Los resultados del trasplante renal han mejorado significativamente en las dos últimas décadas contribuyendo a ello la mejoría de las técnicas quirúrgicas, los mejores cuidados médicos, la prevención y el tratamiento de las infecciones y sobre todo los avances en inmunosupresión<sup>9</sup>. En este sentido la contribución de los nuevos fármacos inmunosupresores ha sido muy importante ya que la incidencia de rechazo agudo en los primeros meses postrasplante ha disminuido espectacularmente hasta un 15-20%. Aunque los resultados han mejorado de forma evidente en el primer año (90-95% de supervivencia del injerto), a largo plazo la mejoría ha sido más discreta, por dos razones fundamentales: la pérdida continua de los injertos a partir del primer año y la muerte del paciente con injerto funcionando generalmente por causa cardiovascular<sup>10</sup>.

La nefropatía crónica del trasplante es la primera causa de pérdida del injerto después del primer año del trasplante, seguido de la muerte del paciente con injerto funcionando<sup>2,11</sup>. Representa por tanto el principal problema en el momento actual de los pacientes con trasplante renal. La importancia de esta entidad queda reflejada también por el hecho de que el fallo crónico del injerto es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica. De hecho alrededor del 20% de los trasplantes que se realizan en USA van destinados a pacientes que han tenido uno o dos trasplantes previos<sup>10,11</sup>.

## DEFINICIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DE LA NCT

La Nefropatía crónica del trasplante es una entidad clínico-patológica de origen multifactorial caracterizada por daño túbulo-intersticial y vascular que se acompaña de deterioro progresivo de la función renal, hipertensión y proteinuria<sup>10,12</sup>.

El término nefropatía crónica del trasplante es hoy día más aceptado que el clásico de rechazo crónico, ya que se ha demostrado claramente que no sólo factores inmunológicos sino también factores no in-

munológicos contribuyen al desarrollo de la lesión crónica del injerto (ver más adelante). De hecho, acorde a los resultados de Nankivell y cols., la nefropatía crónica del trasplante representa el daño acumulado e incrementado por causas inmunológicas y no inmunológicas a lo largo de la evolución<sup>13</sup>.

Desde el punto de vista histológico se define de acuerdo con los criterios de Banff como la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular que puede asociarse o no a la presencia de vasculopatía del trasplante<sup>14</sup> (ver más adelante).

## PREVALENCIA E INCIDENCIA

La prevalencia de la nefropatía crónica del trasplante entendida como la proporción de pacientes que será diagnosticado en un tiempo determinado debe ser realizada por criterios histológicos mediante biopsias de protocolo del trasplante renal. En los distintos estudios publicados de biopsias de protocolo la prevalencia de nefropatía crónica del trasplante afecta aproximadamente al 35% de los injertos a los 3 meses, al 50% a los 12 meses y al 66% a los 24 meses<sup>15,16</sup>. En la serie de Nankivell en pacientes con trasplante de páncreas y riñón con biopsias de protocolo a lo largo de 10 años, se evidenciaron datos histológicos de NCT grado I en el 94,5% de los casos en el primer año postrasplante. A los diez años, NCT grave fue evidente en el 54,5% de los pacientes, mientras que la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos fue prácticamente universal<sup>13</sup>.

La incidencia de nuevos casos de nefropatía crónica del trasplante podría ser alrededor del 60% en protocolos con CsA y sirolimus, siendo del 30% en los regímenes con sirolimus tras la suspensión de CsA<sup>17</sup>.

## HISTORIA NATURAL DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO

La NCT aparece típicamente en los pacientes que han presentado varios episodios de rechazo agudo, particularmente cuando son múltiples o tardíos, o episodios únicos con recuperación incompleta de la función renal, entendiendo como tal la vuelta a la

## 1. IMPACTO DE LA NCT EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE

creatinina sérica basal antes del rechazo. En otras ocasiones se presenta en pacientes que nunca han presentado un episodio de rechazo, a veces relacionado con el incumplimiento terapéutico. Clínicamente se caracteriza por un deterioro progresivo de la función renal de forma asintomática, acompañado de proteinuria de grado variable e hipertensión arterial<sup>10,18</sup>.

La proteinuria es usualmente moderada, entre 1 y 3 g al día, pero puede existir proteinuria en rango nefrótico. Frecuentemente cuando existe proteinuria nefrótica (mayor de 3,5 g/día) no se acompaña de hipoproteinemia ni hipoalbuminemia. Sin embargo en otras ocasiones puede existir síndrome nefrótico completo, que se pone a veces en relación con la glomerulopatía del trasplante. De hecho, la NCT es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los pacientes con trasplante renal<sup>18</sup>.

La evolución de la nefropatía crónica al fallo del injerto es muy variable, oscilando de meses a años. En la mayoría de los casos el deterioro es lento pero inexorable, aunque en algunos casos puede haber una reducción espontánea o una disminución de la velocidad de pérdida de la función renal. Como en la insuficiencia renal crónica en riñones nativos el mal control de la hipertensión arterial y la proteinuria masiva son factores de mal pronóstico que van a favorecer el deterioro de la función renal. En este sentido, la introducción de fármacos hipotensores y antiproteinúricos puede enlentecer la progresión a la insuficiencia renal terminal del injerto<sup>10</sup>.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la hipertensión arterial, incluyendo la estenosis de la arteria renal del injerto, la nefrotoxicidad crónica por CsA o Tacrolimus y las glomerulonefritis recurrentes o de novo. Para el diagnóstico correcto de la nefropatía crónica del trasplante es necesario realizar una biopsia del injerto, que aportará también datos histológicos pronósticos de la vida del injerto. Es necesario recalcar que en ocasiones pueden coexistir lesiones de nefropatía crónica con lesiones de nefrotoxicidad o glomerulonefritis<sup>10,13,18</sup>.

### **NCT, VIDA MEDIA Y SUPERVIVENCIA DEL INJERTO**

La vida media del injerto se define como el tiempo en que el 50% de los pacientes que sobreviven después del primer año postrasplante están vivos y con el injerto funcionando<sup>19</sup>. Por lo tanto, la vida media esta determinada por la tasa de muerte y por la vuelta a diálisis. En definitiva, la vida media o semivida es una medida de la supervivencia del injerto, o dicho de otra manera de la pérdida tardía

del injerto. Realmente la vida media esta basada en una proyección de la supervivencia.

El cálculo de la vida media se realiza por la fórmula:

$$\text{Semivida estimada} = T \log(2) / n \text{ de eventos}$$

Siendo «T» el tiempo de supervivencia acumulado después del primer año y «n de eventos» el número de pacientes fallecidos o el número de injertos que dejaron de funcionar después del primer año.

### **NCT, VIDA MEDIA Y SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y DEL PACIENTE**

En los últimos años ha habido un incremento de la vida media de los trasplantes renales en USA: en los pacientes trasplantados de cadáver en el año 1988 la vida media proyectada sin censurar la muerte fue de 7,9 años mientras que en los trasplantados en el año 1995 fue de 13,8 años<sup>20</sup>. El aumento de la vida media fue claramente evidente en los pacientes sin rechazo agudo. En los pacientes con trasplante de vivo en los mismos años fue de 12,7 y 21,6 años respectivamente. Sin embargo, esta mejoría no ha sido corroborada cuando se ha realizado el análisis de la vida media real<sup>21</sup>. En los pacientes trasplantados de cadáver en el año 1988 la vida media fue de 6 años y en el año 1995 la vida media fue de 8 años. En definitiva solo hubo una modesta mejoría de dos años en la supervivencia del injerto. En este análisis los pacientes que mejoraron claramente fueron los de alto riesgo inmunológico: retrasplantes y la población americana de origen africano. Dado el sesgo que tiene la vida media estimada (seguimiento incompleto y variabilidad de la progresión) Meier-Kriesche propone para el cálculo de la supervivencia del injerto la comparación del área bajo la curva de la supervivencia de Kaplan-Meier entre dos grupos y calcular así la vida cumulativa ganada a lo largo del tiempo del seguimiento.

En España en la década de los noventa la vida media proyectada de los pacientes fue similar en los pacientes trasplantados en el año 1990 que en el año 1998: 21,8 y 21,5 años respectivamente. Sin embargo, la vida media del injerto censurando la muerte fue de 15,4 años en el año 1990 y de 17,7 años en el año 1998. Esta mejoría se evidenció a pesar del aumento de la edad de los donantes y de la menor compatibilidad HLA<sup>2</sup>.

Los datos más recientes del registro americano (OPTN/UNOS) reportados del periodo 1999-2003 muestra los resultados de 66.843 trasplantes renales.



## NEFROPATÍA CRÓNICA DEL TRASPLANTE

La supervivencia estimada del injerto a los diez años fue de 67% trasplante de vivo, 51% trasplante con donante cadáver con criterios estándar y 33% trasplante renal de cadáver con criterios expandidos (donante mayor de 60 años o entre 51-59 años muerto de enfermedad cerebro-vascular, con historia de hipertensión o creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl). La supervivencia estimada del paciente fue de 82%, 71% y 59% respectivamente. La vida media de los injertos fue de 17,8, 10,8 y 6,8 años y la vida media de los pacientes fue 35,5, 21,3 y 11,9 años respectivamente<sup>22</sup>.

En definitiva, estos datos muestran que los resultados del trasplante renal de cadáver han mejorado solo modestamente a largo plazo. Por lo tanto las causas más importantes de pérdida tardía del injerto como son la nefropatía crónica del trasplante y la muerte de origen cardiovascular deben merecer nuestra atención y esfuerzo para mejorar nuestros resultados. Nuevas estrategias terapéuticas son absolutamente necesarias para modificar la historia natural de la nefropatía crónica del trasplante y controlar los factores de riesgo cardiovascular.



## 2. Factores de riesgo asociados a la NCT

### FACTORES DE RIESGO NO INMUNOLÓGICOS

#### Factores de riesgo pretrasplante

##### Factores genéticos

En el desarrollo de la NCT intervienen factores inmunológicos y no inmunológicos. Sin embargo, ante similares factores de riesgo no todos los pacientes desarrollan esta complicación, lo que sugiere la existencia de una susceptibilidad genética basada en la existencia de polimorfismos en la secuencia del ADN de los genes involucrados en la patogenia de esta entidad. Es posible, por tanto, que la interacción entre factores ambientales y estas variaciones genéticas sea decisiva en la aparición de la NCT. Estudios previos han analizado la influencia de algunos polimorfismos genéticos de las moléculas involucradas en el desarrollo de la NCT con resultados contradictorios (tabla II).

Las citoquinas son mediadores de la respuesta inmune y su producción puede estar influenciada genéticamente. Concretamente, los polimorfismos del TNF- $\alpha$  (-308 G/A), IL-10 (-1082 G/A) y TGF- $\beta$ 1 (aa10 L/P) son las que han suscitado más interés en base a la acción de estas moléculas sobre la respuesta inmunológica precoz y el pronóstico del injerto a largo plazo<sup>23-29</sup>. Asimismo, variantes genéticas de receptores de quimioquinas, que regulan el tráfico leucocitario, han sido asociados a una mayor supervivencia del injerto<sup>30</sup>.

Diferentes polimorfismos de moléculas de adhesión (ICAM-1), factores de crecimiento endotelial y del sistema de la coagulación y fibrinólisis (PAI-1, factor V Leiden y la glicoproteína IIIa/IIb), que intervienen en el daño y reparación endotelial han sido asociados también a la presencia de rechazos agudos y peor supervivencia del injerto<sup>31-33</sup> (tabla I).

Dada la gran similitud entre las lesiones histológicas de la NCT y la aterosclerosis, varios polimorfismos genéticos relacionados con los factores de riesgo vascular (óxido nítrico, proteína G, sistema renina-angiotensina, homocisteína y apolipoproteínas) son firmes candidatos al desarrollo de la NCT<sup>23,34-37</sup>. Por el contrario, otros autores no han encontrado una asociación entre los polimorfismos del sistema renina-angiotensina y la evolución del injerto renal<sup>38</sup>. En este sentido, el genotipo desfavorable (DD) del polimorfismo del gen de la ECA se ha relacionado con peor supervivencia del injerto en pa-

cientes con NCT<sup>39</sup>. Asimismo, un hallazgo interesante observado en diferentes estudios es la asociación entre el polimorfismo de la apolipoproteína E (E3/E4) y el desarrollo de enfermedad ateromatosa y NCT<sup>33,40-43</sup>, lo que resalta la importancia de las alteraciones lipídicas en la evolución del trasplante renal.

De confirmarse estos hallazgos en grandes estudios poblacionales, el conocimiento del perfil de riesgo genético ayudará a individualizar el tratamiento inmunosupresor más adecuado en aras de minimizar esta complicación tras el trasplante renal.

##### Características del donante

La edad del donante (ED) es un importante factor predictivo de mala supervivencia del injerto a largo plazo, existiendo una alta correlación entre donante añoso y lesiones de NCT<sup>2,44-46</sup>. Datos de la UNOS muestran que los riñones procedentes de donantes añosos presentan mayor incidencia de retraso en la función inicial del injerto (RFI), peor función renal al alta y mayor frecuencia de rechazo agudo<sup>45,47</sup>. Es más, se ha sugerido que el mayor porcentaje de rechazo

**Tabla II.** Polimorfismos genéticos de moléculas que se han asociado con la respuesta inmune y la evolución del trasplante renal

Sistemas y factores de riesgo	Molécula	Polimorfismo
Citoquinas y receptores	TNF- $\alpha$	-308 G/A
	IL-10	-1082 G/A
	IL-4	-590 G/T
	IL-6	-174 G/C
	IFN- $\gamma$	(CA)n
	TGF- $\beta$ 1	aa10 L/P
Quimioquinas y receptores	MCP-1	2.518 G/A
	CCR5	59.029 A7G
Moléculas de adhesión	ICAM-1	+241 G/R +469 E/K
Coagulación-fibrinólisis	PAI-1	-675 (4G/5G)
	Factor V	-1.691 G/A
	GP IIIA	PIA2
Riesgo Cardiovascular	Proteína G	-825 C/T
	ECA	I/D
	AGT	-235 M/T
	MTHFR	-667 C/T
	Apo E	E2/E3/E4
	Exón 3 (8AT)n	
Co-estimulación y factores de crecimiento	CTLA4	Exón 3 (8AT)n
	VEGF	-1.154 G/A -2.578 C/A

agudo en los riñones de donantes añosos se debe a un aumento en la inmunogenicidad<sup>48,49</sup>. Es concebible que la arteriosclerosis del donante vuelva a los vasos y al parénquima más inmunogénicos, de hecho la arteriosclerosis tiene hallazgos de inflamación crónica, con aumento de las células T y monocitos en la íntima vascular, aumento de la expresión de antígenos del CMH, de moléculas de adhesión y citoquinas.

El impacto de la ED queda de manifiesto en un análisis del curso de 220 pares de injertos en el que se objetiva que la función y supervivencia del injerto es similar en los riñones procedentes de un mismo donante. A mayor edad mayor glomerulosclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial y por tanto disminución de la función del injerto a largo plazo<sup>50</sup>. Además, los donantes añosos que mueren de patología vascular suelen tener una historia previa de HTA que puede ser causa de nefroangiosclerosis, motivo por el cual aún es menor la calidad injerto. De cualquier modo, parece que con la reducción del rechazo agudo y las mejoras en el manejo del trasplante, el impacto de la ED se ha atenuado<sup>51,52</sup>.

Estos malos resultados se adscriben a la existencia de una masa renal reducida que lleva a hipertensión glomerular, o como se postula más recientemente, a la senescencia acelerada<sup>53</sup>. Mientras que la ED explica aproximadamente un 30% de la varianza en la supervivencia del injerto a partir del primer año<sup>44</sup> otros factores como el tamaño o el sexo del donante que también son expresión de cantidad de masa nefronal trasplantada, contribuyen solo al 1-2% de la varianza. Esto ha hecho pensar que cambios intrínsecos en el riñón añoso (envejecimiento celular) contribuyan más a la supervivencia reducida que la masa nefronal *per se*<sup>53</sup>. Por «senescencia» se entiende el proceso observado en células en cultivo por el cual tras un determinado número de pasos, éstas dejan de dividirse y muestran características diferentes de las células normales, como resistencia a los factores de crecimiento. Distintos estudios recientes han estudiado este proceso en la NCT, encontrándose mayor presencia de marcadores de senescencia celular como  $\beta$ -galactosidasa<sup>54</sup> o mayor expresión de los genes inhibidores quinasa ciclindependientes p16 y p27<sup>55</sup>. Las células senescentes en el injerto no responden de manera normal a los estímulos lo cual puede llevar a una reparación anómala, mientras que continúan produciendo factores fibrogénicos, conduciendo a un aumento de la fibrosis intersticial<sup>56</sup>.

#### *Tipo de donante*

La muerte cerebral (MC) no es un proceso estático y los acontecimientos que durante ella suceden

pueden afectar al futuro del trasplante. El conocimiento de los daños sistémicos que siguen a un daño central masivo es limitado. La isquemia cerebral y la herniación del tronco encefálico que se produce durante la MC se asocian con complejas alteraciones hemodinámicas, neurohumorales e inmunológicas. Tras un incremento inicial en el tono parasimpático los órganos son expuestos a una intensa estimulación simpática y liberación de catecolaminas. La vasoconstricción resultante produce isquemia tisular que altera la producción de ATP, genera radicales libres de oxígeno, aumento de la concentración de calcio citosólico y activa distintas enzimas como endonucleasas o sintasas de óxido nítrico. Posteriormente se produce una fase de hipotensión con baja actividad simpática que disminuye aún más el aporte de oxígeno tisular. Todo ello puede producir daño en el injerto. Además se ha demostrado experimentalmente en ratas que un aumento explosivo de la presión intracraneal seguido de hipotensión sistémica estimula distintas citoquinas derivadas de linfocitos y macrófagos en distintos órganos somáticos en ratas. Un interesante estudio demuestra que los animales que reciben un riñón procedente de un donante de MC mueren por insuficiencia renal aguda secundaria a rechazo de forma más rápida que los que reciben un injerto procedente de un animal vivo anestesiado, objetivándose en los receptores de donantes en MC un importante infiltrado de neutrófilos, seguido después de un marcado infiltrado de macrófagos y células T, junto con un aumento de mediadores proinflamatorios (E-selectina, ICAM-1, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ ) y factores quimioatrayentes para macrófagos (MCP-1, MIP-1, RANTES) y para leucocitos (IL-8)<sup>57</sup>. Esta línea de investigación fue promovida por la aparición de datos de la UNOS que mostraban no sólo que la supervivencia de donantes vivos no relacionados era similar a la de donantes vivos relacionados que compartían un haplotipo, sino también que los órganos procedentes de donantes vivos, independientemente de las diferencias en las relaciones genéticas, tenían resultados superiores a los de los donantes cadáveres<sup>58</sup>. Otros autores han publicado que injertos procedentes de donantes fallecidos de trauma cerebral o accidente cerebrovascular presentan peor supervivencia que los fallecidos por otras causas<sup>59</sup> y que la duración de la muerte cerebral tiene efecto en la supervivencia del injerto en donantes muertos por accidente cerebrovascular. En humanos se ha informado de mayores niveles de expresión de moléculas de adhesión proinflamatorias como ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, IL-1 $\beta$  y de MIP-1 y antígenos HLA-DR en riñones procedentes de donantes en MC comparados con riñones de donantes vivos.

Comparar resultados de donante en MC con donante vivo puede no ser apropiado al no estar sometidos estos últimos a las lesiones producidas por la isquemia y la reperfusión. Los injertos de donantes en asistolia comparten estas últimas etapas con los donantes en MC y por lo tanto es el modelo *in vivo* apropiado para poder inferir cuales son los efectos de la muerte cerebral. Un análisis de Cox en el que se comparan 197 trasplantes renales procedentes de donantes en muerte cerebral frente a 175 procedentes de donantes en asistolia muestra que los receptores de donantes en MC tienen mayor riesgo rechazo vascular estando aún más incrementado el riesgo si el donante fallece de accidente cerebrovascular<sup>60</sup>. En ese estudio, los receptores de donantes en MC que desarrollaron RFI presentaron mayor incidencia de rechazo vascular, especulándose que la presencia de RFI podría ser expresión de una MC más catastrófica y con mayor injuria y por lo tanto de mayor estimulación inflamatoria. En el estudio español sobre NCT también se ha encontrado que la presencia de RFI del injerto es un dato de mal pronóstico para supervivencia del injerto en donantes en MC, no siéndolo en los donantes en asistolia<sup>61</sup>.

### *Isquemia-reperfusión*

El daño debido a isquemia-reperfusión se asocia con RFI y estudios epidemiológicos sugieren una relación entre isquemia fría e incidencia de RFI, rechazo agudo, crónico y supervivencia a largo plazo<sup>62,63</sup>. Este daño es resultado de la deprivación de energía celular secundaria a la isquemia y del proceso inflamatorio generado tras la reperfusión. Aunque el término «necrosis tubular aguda» se ha considerado sinónimo con el daño renal isquémico, recientemente está emergiendo la apoptosis como mecanismo potencial que lleva a la muerte de la célula tubular tras la isquemia. Se ha documentado apoptosis en cultivos de células tubulares tras isquemia, en modelos animales y en biopsias de riñones trasplantados de donantes cadáver, encontrándose significativa la correlación entre apoptosis y tiempo de isquemia fría en modelos experimentales<sup>64</sup>.

### **Factores de riesgo postrasplante**

#### *Hiperfiltración*

El trasplante de masa nefronal reducida es un riesgo de hiperfiltración y pérdida del injerto. En análisis multivariados, los receptores de gran tamaño y los de sexo masculino tienen menor supervivencia

del injerto<sup>65,66</sup>, mientras que los que tienen bajo índice de masa corporal tienen menor riesgo de pérdida del injerto por rechazo crónico<sup>67</sup>. En un análisis realizado con los datos de USRDS, Kasiske y cols.<sup>51</sup> encuentran que riñones donantes con índice de superficie corporal pequeña tienen un riesgo aumentado en 43% de pérdida del injerto si son implantados en receptores de gran tamaño y de un 16% más si son implantados en receptores de tamaño medio.

No obstante, a pesar de la abundante literatura en el campo clínico que apoya el papel de la hiperfiltración en el desarrollo de la NCT, hay autores que lo ponen en duda argumentando que la glomerulosclerosis focal, que es el marcador histopatológico fundamental de la hiperfiltración glomerular e hipertensión, no es un hallazgo prominente en la nefropatía crónica del trasplante<sup>53</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que los trasplantes renales dobles de donantes pediátricos, y por tanto con doble masa nefronal, responden a una sobrecarga de aminoácidos aumentando el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal, lo que es indicativo de una mayor reserva funcional renal y por tanto menor riesgo de hiperfiltración, hallazgo no objetivado en trasplantes únicos de riñón adulto<sup>68</sup>. Además, la nefropatía crónica del trasplante es inhabitual en trasplantes que reciben doble masa nefronal, como es el caso de los receptores de trasplante pediátrico en bloque<sup>49</sup>.

La hiperfiltración secundaria a trasplantar una masa nefronal reducida puede causar expresión temprana de moléculas de adhesión en las células endoteliales y estimular la producción de citoquinas por las células endoteliales y mesangiales y como consecuencia provocar adherencia de células inflamatorias. De hecho, un interesante estudio experimental, publicado por Azuma y cols.<sup>69</sup> ha mostrado que cambios en la masa nefronal trasplantada modulan de manera importante la expresión de moléculas de superficie celular, el infiltrado celular y la expresión de productos derivados de células T y macrófagos. Así estos autores observaron que la expresión de ICAM-1, antígenos del CMH de clase II, VLA-4, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF, RANTES, MCP-1, endotelina y distintas interleucinas aparecía de forma más rápida en los trasplantes con masa renal reducida. En el ámbito clínico un estudio en el que se comparan tres grupos de trasplantes renales que reciben distinta masa nefronal (trasplantes pediátricos dobles en bloque considerados como masa nefronal cercana a lo normal, trasplantes únicos de donante joven interpretado como masa nefronal reducida al 50% y trasplantes de donante añoso representativos de masa nefronal inferior) objetiva que uno de los factores asociados a la aparición de rechazo agudo cor-

ticorresistente es recibir injertos con baja masa nefronal<sup>49</sup>. También se ha descrito mayor incidencia de rechazo en trasplantes procedentes de donantes añosos o de donante pediátrico si se trasplanta un solo injerto o donantes de sexo femenino para receptores varones. Es decir, la masa nefronal trasplantada puede no solo ser un factor que influya en el desarrollo de nefropatía crónica del trasplante, sino también de rechazo agudo y crónico.

### *Infecciones*

Los riñones procedentes de donantes seropositivos para CMV tienen una supervivencia ligeramente menor del injerto<sup>67</sup>. No está claro si esto refleja un riesgo aumentado de NCT ya que la relación entre enfermedad por CMV, rechazo agudo y nefropatía crónica es compleja de analizar al existir vínculos estrechos entre los tres factores, siendo difícil saber si la infección por CMV ha podido ser consecuencia de mayor terapia inmunosupresora como consecuencia de rechazo agudo más severo y que sea esto último lo que explique la mayor incidencia de NCT. Humar y cols en un estudio retrospectivo informaron que la enfermedad por CMV no parecía ser un factor de riesgo para NCT en ausencia de rechazo agudo<sup>70</sup>. Sin embargo, más recientemente un estudio prospectivo encuentra relación entre CMV y NCT independientemente del rechazo agudo aunque el número de casos estudiados es pequeño<sup>71</sup>.

En el campo experimental la infección por CMV incrementa de forma significativa el desarrollo de NCT ya que aumenta la intensidad de la inflamación intersticial, el engrosamiento de la membrana basal capilar y la proliferación intimal vascular<sup>72</sup>. Sin embargo, en trasplantes renales con fibrosis de la íntima estudios con hibridación *in situ*, inmunohistoquímica y RCP no han encontrado proteínas o ADN del virus en las arterias<sup>73</sup>.

La infección por otros virus como el poliovirus BK virus y el Herpes virus 6 también pueden contribuir a la pérdida del injerto a largo plazo<sup>71</sup>. En un reciente estudio prospectivo para la infección por virus BK de 104 trasplantes, se ha detectado viruria en 57% y viremia en 29% de los pacientes<sup>74</sup>. La presencia de nefropatía asociada al BK virus se estima en más de un 8% de los trasplantes renales, siendo significativa la pérdida del injerto secundaria a esta infección aislada o a su asociación a rechazo.

Respecto al virus de la hepatitis C, aunque los primeros estudios publicados mostraban supervivencia similar del injerto entre los pacientes infectados y los que no, los estudios más recientes, entre los que se encuentran el estudio español de NCT<sup>2,75-77</sup> apo-

yan la tesis de que existe peor evolución. Un meta-análisis reciente que incluía solamente estudios observacionales encontró un mayor riesgo de pérdida de injerto entre los receptores renales seropositivos para VHC que en los seronegativos<sup>76</sup>. Estas discrepancias son probablemente debidas a los distintos métodos usados para diagnosticar la infección por VHC y la actividad y severidad de la hepatopatía. La mayoría de los estudios se basan en la presencia de anticuerpos para diagnosticar la infección por VHC lo cual ha demostrado que es un incorrecto estimador de la verdadera incidencia. Estudios en los que se determina el RNA del virus, objetivan que pacientes con viremia positiva y ALT anómala presentan peor supervivencia del injerto<sup>78</sup>. Una hipótesis que explique la mayor incidencia de NCT puede ser la disminución de la inmunosupresión que se tiende a hacer en estos pacientes. Otras hipótesis podrían ser la alteración del metabolismo hidrocarbonato<sup>79</sup>, o una inducción de mecanismos fibrogenéticos.

### *Función renal y proteinuria*

Estudios retrospectivos han demostrado que cifras elevadas de creatinina sérica a distintos meses post-trasplante se asocian con aumento de riesgo de pérdida del injerto<sup>2</sup>. La pendiente del inverso de la creatinina es también un marcador pronóstico así como el tiempo en que se produce el deterioro de la función renal<sup>80</sup>. La proteinuria post-trasplante es un importante riesgo para la NCT<sup>2,81,82</sup> e influye en el deterioro progresivo de la función renal, de forma que pacientes con proteinuria persistente mayor de 2 g/día tienen alto riesgo de posterior deterioro de la función renal<sup>20</sup>. En el estudio español de la NCT, la persistencia de una proteinuria  $\geq 0,5$  g/día en el primer año post-trasplante representa un marcador independiente de riesgo para pérdida del injerto y mortalidad<sup>2,83</sup>. La reabsorción de excesivas cantidades de proteínas por las células tubulares proximales puede llevar a la liberación de mediadores inflamatorios de las células tubulares y posteriormente a daño intersticial y contribuir a la progresión de la insuficiencia renal.

### *Hipertensión arterial (HTA)*

La HTA, tanto en el donante como en el receptor es un riesgo de NCT demostrado en el campo clínico y en experimental. Sin embargo, en los estudios retrospectivos clínicos se ha visto que puede existir confusión entre las variables hiper-

tensión y función renal<sup>84,85</sup>. En animales se ha demostrado que receptores hipertensos presentan un deterioro acelerado tanto en función como en la histología renal si se comparan con normotensos<sup>86</sup>. La prevalencia de hipertensión post-trasplante, definida como necesidad de tratamiento hipotensor, es aproximadamente del 75%. Tanto la TAS elevada como la TAD elevada al año del trasplante son predictores de la supervivencia del injerto a largo plazo<sup>87</sup> y se relacionan tanto la TAD como la TAM elevada con la progresión del deterioro de la función renal<sup>88,89</sup>. La HTA puede promover arteriosclerosis dentro de los vasos renales e hipertensión glomerular, lo cual puede aumentar la permeabilidad glomerular y consecuentemente la pérdida proteica. No existen estudios prospectivos diseñados para saber si el control riguroso de la TA puede prevenir el desarrollo de NCT, pero dado que en la insuficiencia renal se ha demostrado que un buen control tensional disminuye la progresión de la enfermedad, no es arriesgado pensar que estos datos puedan extrapolarse al trasplante renal.

Existen pocos estudios que valoren el efecto de la HTA del donante sobre el desarrollo de NCT. En el campo experimental se ha demostrado que receptores de donantes hipertensos sufren daño acelerado tanto morfológico como funcional si se comparan con receptores de donantes normotensos, objetivándose actividad inflamatoria en el órgano hipertenso antes del trasplante (con aumento muy importante de TNF $\alpha$  y MIP-1 $\alpha$  que sigue aumentando de forma progresiva post-trasplante) lo que puede desencadenar respuesta alo-específica y desarrollo de fibrosis y por tanto de NCT<sup>86</sup>.

### *Hiperlipemia*

La hipercolesterolemia aparece en un 70-80% de los trasplantes renales y la hipertrigliceridemia en un 30-40%. Tanto la hipertrigliceridemia como la hipercolesterolemia se han asociado con disfunción del injerto<sup>90-93</sup>. En un interesante trabajo con biopsias de protocolo, Moreso y cols. encuentran que la hipercolesterolemia post-trasplante contribuye al desarrollo de vasculopatía en el injerto<sup>94</sup>. Se especula, que la hiperlipidemia puede llevar a acumulo de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en el intersticio renal y al desarrollo de fibrosis. De cualquier modo no está totalmente claro si existe una relación hiperlipidemia-desarrollo de NCT puesto que en la mayoría de los estudios es difícil disociar el papel de las alteraciones lipídicas de otros factores predictores de NCT.

### *Tabaco*

En distintos estudios se ha documentado como un factor de riesgo de pérdida del injerto<sup>95-97</sup>. Kasiske y cols. han documentado que fumar más de 250 cajetillas al año en el momento del trasplante incrementa en un 30% el riesgo de pérdida del injerto<sup>96</sup> aunque no encontraron diferencias en la función renal entre los trasplantes funcionantes fueran fumadores o no. En distintas enfermedades renales existe evidencia de que el tabaco acelera la progresión de la insuficiencia renal<sup>95</sup>. El tabaco reduce el flujo plasmático renal y la fracción de filtración, probablemente por aumentar la síntesis de endotelina vasoconstrictora y por reducir la generación de óxido nítrico vasodilatador y, además, conduce a una aterosclerosis acelerada en diversos territorios vasculares<sup>98</sup>.

### *Nefrotoxicidad de inhibidores de la calcineurina*

La nefropatía crónica por tacrolimus o ciclosporina produce una fibrosis intersticial en banda asociada con cambios degenerativos en las paredes de las arteriolas no fácilmente distinguible de las lesiones de NCT. Además ambos procesos no son excluyentes y a menudo coexisten. Hay estudios que indican que el tratamiento a largo plazo con inhibidores de calcineurina puede jugar un papel en el desarrollo de la NCT, sin embargo otros han demostrado que una inmunosupresión insuficiente como resultado del uso de dosis bajas estos fármacos pueden aumentar el riesgo de NCT desencadenando respuesta inmunológica<sup>12</sup>. Un estudio caso-control en pacientes tratados con ciclosporina encontró que pacientes jóvenes y aquellos que tienen alta variabilidad en la exposición a ciclosporina (referida como dosis altas de fármaco por kg de peso y alto coeficiente de variación de la dosis según niveles valle) tienen mayor predisposición para desarrollar NCT<sup>99</sup>. Esta mayor variabilidad puede ser reflejo de mala adherencia al tratamiento, interacciones medicamentosas ocasionales, interferencias con la absorción, etc. Recientemente, un estudio prospectivo de 119 trasplantes reno-pancreáticos consecutivos, mostró que datos de nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina a los 10 años post-trasplante aparecían en el 100% de los pacientes y que este daño histológico fue el hallazgo histológico más evidente a ese tiempo de seguimiento marcando el comienzo del deterioro de la función renal<sup>13</sup>. La alta relevancia de esta nefrotoxicidad llevó a los autores a sugerir dos fases de tratamiento en nuestros pacientes, sugiriéndose el empleo, en

la segunda de ellas, de dosis bajas de inhibidores de la calcineurina con el fin de mejorar los resultados. Aunque es muy probable que la nefrotoxicidad sea uno de los factores determinantes en el desarrollo de NCT, quizá su papel haya podido ser sobreestimado en este trabajo, puesto que otros factores contribuyentes a la pérdida del injerto a largo plazo estaban poco presentes. Así, estos trasplantes reno-pancreáticos tenían unas características especiales (donantes jóvenes, cortos tiempos de isquemia, y baja incidencia de RFI, uso de dosis altas de ciclosporina, alta tasa de rechazo agudo y excelente cumplimiento del tratamiento por parte del paciente) que no son comunes a toda la población de trasplantes renales. Recientemente Gallagher y cols.<sup>100</sup> han publicado los resultados de un estudio de 489 pacientes seguidos durante 15 años y randomizados en tres grupos de tratamiento: 1) biterapia con azatioprina y prednisona; 2) monoterapia con ciclosporina a largo plazo, y 3) tratamiento inicial con ciclosporina y sustitución a los 3 meses por azatioprina y prednisona, objetivando mejor función y supervivencia del injerto en aquellos pacientes en los que se utilizaba ciclosporina durante un corto período siendo más significativos los resultados cuando se analizaban los trasplantes que estaban funcionando a partir del primer año. Aunque los autores no aportan datos sobre los niveles de ciclosporina, las dosis utilizadas son altas al ser pacientes en monoterapia. Un estudio español más antiguo pero con largo seguimiento, también confirma que la mejoría inicial en la supervivencia del injerto que confiere el tratamiento con CsA respecto a la biterapia con azatioprina y prednisona, no se mantiene a largo plazo<sup>101</sup>. En resumen, estos artículos confirman el efecto deletéreo de la ciclosporina a dosis altas.

En los últimos años, la aparición de micofenolato y sirolimus, inmunosupresores más potentes que azatioprina, han permitido regímenes libres de ICN o con dosis más bajas o suspensión temprana de los mismos con buenos resultados en algunos estudios<sup>102-104</sup>. Así, un estudio prospectivo con pequeño número de casos en el que se compara un régimen con sirolimus/MMF/Prednisona frente a ciclosporina/MMF/Prednisona ha mostrado mejor función renal y menor prevalencia histológica de NCT en el grupo libre de ciclosporina<sup>105</sup>. Aunque todos estos datos apuntan al efecto perjudicial de los ICN, son necesarios estudios con mayor número de casos, largo tiempo de seguimiento y con biopsias protocolizadas, para poder afirmar con nivel de evidencia A la posible inferioridad de regímenes con dosis bajas de ICN, fundamentalmente con tacrolimus, asociados a MMF o sirolimus respecto a regímenes sin ICN.

## FACTORES DE RIESGO INMUNOLÓGICOS

La importancia del sistema de histocompatibilidad humano (HLA) en la supervivencia tanto del paciente como del injerto resultaba fundamental al inicio de los trasplantes renales. Sin embargo, la introducción de los fármacos inmunosupresores y, sobre todo, la mejoría de su eficacia ha hecho que algunos autores minimicen la importancia de la compatibilidad HLA en el trasplante renal. Este debate ha aumentado incluso debido a los problemas de disposición de receptores. Es probable que existan otros factores más determinantes en la buena evolución del trasplante renal a corto plazo (primer año). Sin embargo, se sabe que la inmunosupresión a largo plazo, no sólo no evita, sino que deriva en una serie de efectos perjudiciales tanto en el receptor como en el injerto renal. Es lo que se conoce como nefropatía crónica del trasplante renal (NCT)<sup>106</sup>. Se puede considerar que los factores inmunológicos son factores de riesgo a desarrollar rechazo crónico (RC), que es la causa inicial de la NCT, mientras que los factores no inmunológicos contribuyen a la progresión de la NCT una vez producido el RC. Existen datos clínicos y experimentales acerca de la contribución de la respuesta inmunitaria celular, directa e indirecta, y humoral en la NCT<sup>107-109</sup>. No obstante, no existen estudios donde se hayan evaluado al mismo tiempo todos los componentes de la alorespuesta inmunitaria y, por lo tanto, no se sabe hasta que punto contribuyen cada uno de ellos en el desarrollo de NCT. Todo ello, se complica aún más por el elevado polimorfismo del sistema HLA.

El objetivo ideal para evitar la NCT es desarrollar tolerancia inmunitaria, pero no existe modo alguno de conseguirlo actualmente ni método de laboratorio que pueda medir dicho estado en la práctica clínica. La única manera de probarlo es eliminando la inmunosupresión, lo cual tiene un riesgo evidente de rechazo agudo. En la actualidad, sólo existen métodos establecidos en la clínica para detectar y cuantificar la respuesta humoral<sup>110</sup>.

A continuación se describen las evidencias existentes y se proporcionan las recomendaciones a seguir en cuanto a los factores de riesgo inmunológicos, especialmente referidos al sistema HLA y la respuesta inmunitaria humoral, para evitar el desarrollo de la NCT.

### Anticuerpos anti-HLA

La ausencia de anticuerpos anti-HLA, específicos o no del donante, se acompaña de una menor fre-

cuencia de rechazo crónico y una mayor supervivencia del injerto<sup>111,112</sup>. Curiosamente, los anticuerpos anti-HLA determinados por ELISA, tanto relacionados con el donante como no, se han asociado a una mayor frecuencia de rechazo. Sin embargo, si los anticuerpos se detectan por CDC, únicamente aquellos relacionados con el donante se asocian con rechazo agudo y crónico<sup>112</sup>. Actualmente no existe un nivel de evidencia científica claro acerca del papel de los anticuerpos anti-HLA determinados mediante ELISA o citometría de flujo en el desarrollo de RC y NCT. Un estudio reciente muestra un riesgo relativo bajo (RR 1,8) de NCT en caso de PRA elevado mediante ELISA y microlinfocitotoxicidad<sup>113</sup>. El riesgo relativo de un PRA > 15% obtenido en el estudio del Grupo Español de Nefropatía Crónica del Trasplante Renal fue similar, aunque no alcanzó significación estadística (RR = 1,476, p = 0,0739).

Si bien el estudio de Ac anti-HLA previo al trasplante renal es una práctica establecida, la monitorización de la producción de Ac anti-HLA después del trasplante no se realiza rutinariamente, fundamentalmente por problemas técnicos. El desarrollo de métodos, como el ELISA o la citometría de flujo, para cuantificar estos Ac ha impulsado numerosos estudios acerca de la asociación entre la producción post-trasplante renal de Ac anti-HLA y el desarrollo de rechazo. Existe un nivel de evidencia suficiente (A) para justificar la cuantificación de Ac anti-HLA después de un trasplante renal mediante cualquiera de las tres técnicas disponibles para diagnosticar un rechazo agudo humoral<sup>114-120</sup>.

Por el contrario, no hay trabajos prospectivos con series amplias donde se establezca una asociación entre la producción post-trasplante de Ac anti-HLA y la NCT. Un trabajo de la Universidad de Tainan (Taiwan), con la colaboración de Terasaki, pone de manifiesto en el 100% de los casos la formación de Ac anti-HLA previos al desarrollo de rechazo crónico demostrado mediante biopsia<sup>121</sup>. Por el contrario, sólo el 27% de los pacientes que mantuvieron una función renal estable produjeron estos Ac después del trasplante. Aunque no se establece con claridad, parece intuirse de dicho trabajo que la asociación establecida entre la producción de Ac post-trasplante y el rechazo crónico fue independiente de otros factores inmunológicos (por ejemplo, rechazos agudos previos) y no-inmunológicos implicados en la nefropatía crónica del trasplante. La importancia de este trabajo radica en ser el primero que muestra una asociación entre la producción de Ac anti-HLA después del trasplante y el desarrollo de RC. Además, muestran la cronología de detección de Ac

anti-HLA positivos en 14 pacientes sin Ac anti-HLA pre-trasplante. Dado que los Ac aparecen en su mayoría al menos un año antes del RC, Lee y cols. defienden la idea de emplear la detección de Ac anti-HLA de forma anual para monitorizar a los receptores de un trasplante renal y predecir así un rechazo crónico<sup>121</sup>. El hallazgo anterior también parece corresponderse con los datos obtenidos por Worthington y cols. en el que estudiaron la producción de Ac anti-HLA periódicamente y lo correlacionaron con la evolución del injerto a los 5 años. En dicho trabajo los receptores que desarrollaron Ac anti-HLA-I tuvieron fallo del injerto mucho antes que aquellos que sólo produjeron Ac anti-HLA de clase II<sup>120</sup>. No obstante, en este trabajo no se correlacionaron estos hallazgos con la histopatología de los rechazos.

A partir de estos trabajos en el 13<sup>a</sup> Taller Internacional de Histocompatibilidad se inició un trabajo prospectivo para evaluar la capacidad de los Acs anti-HLA para predecir un fallo del injerto renal. Los primeros datos publicados con un año de seguimiento mostraron que el 8% de los pacientes que desarrollaron Acs anti-HLA de novo perdían el injerto comparado con el 3% de los que no los producían<sup>122</sup>. Estos hallazgos se confirman con datos más recientes a dos años de seguimiento<sup>123</sup>. Aunque no se recomienda determinar de forma seriada la presencia de anticuerpos anti-HLA, esta determinación se realizará en aquellos receptores con empeoramiento de la función renal, con niveles de creatinina en suero > 2 mg/dl y cuando se vaya a modificar el grado de inmunosupresión<sup>122-124</sup>.

Un análisis reciente del CTS establece que la prevalencia de anticuerpos no dirigidos frente al sistema HLA en receptores de riñón de donantes gemelos se asocia a la pérdida del injerto a largo plazo<sup>125</sup>.

### Anticuerpos específicos contra el donante

El trabajo del grupo de Taiwan<sup>121</sup> sólo demuestra la producción de Ac anti-HLA mediante ELISA en el post-trasplante renal pero no define si dichos Ac son o no específicos del donante. Por el contrario, el trabajo de Worthington con 112 receptores determina la especificidad de los Ac anti-HLA mediante ELISA y demuestra que para el pronóstico del trasplante tiene mayor peso que el Ac sea específico del donante que el nivel de sensibilización<sup>120</sup>. Este trabajo, sin embargo, adolece de correlación histológica con los datos clínicos y serológicos. Empleando citometría de flujo otros



autores llegaron a demostrar una sensibilidad del 91% y una especificidad del 83% de la producción de Ac anti-HLA para detectar un RC y la pérdida del injerto<sup>118</sup>. Este estudio se basó en muestras recogidas prospectivamente de 120 receptores controlados durante un año. Otros grupos han mostrado en congresos recientes estudios prospectivos<sup>126</sup> que, junto a los citados, parecen mostrar un nivel de evidencia B a favor de la monitorización de los Ac anti-HLA específicos del donante durante el periodo posterior al trasplante. Un trabajo muy reciente en 1.229 receptores de trasplante renal con injerto funcionante durante al menos un año y que fueron seguidos durante 5 años encontró que la presencia de Ac anti-HLA, tanto específicos del donante como no, se asocia a una menor supervivencia del injerto, una peor función y a proteinuria<sup>127</sup>.

Por todo ello, está en marcha el estudio prospectivo multicéntrico internacional promovido por Terasaki, comentado anteriormente, que pretende reclutar a 5.000 pacientes trasplantados renales y analizar la presencia de Ac anti-HLA específicos del donante con la evolución del injerto después del año del trasplante y que pretende confirmar los hallazgos preliminares. Este es también uno de los objetivos de la Red Temática Interactiva de Centros de Trasplante. Debe, además, concretarse la capacidad diagnóstica de la NCT con las tres técnicas disponibles para la determinación de Ac anti-HLA, así como su accesibilidad en la rutina clínica. Actualmente existe una falta de estandarización de las técnicas y, mientras la citotoxicidad es subjetiva, no existe consenso acerca del punto de corte que debe establecerse en el ELISA y la citometría de flujo recientemente adaptadas para la detección de estos anticuerpos.

### Grado de histocompatibilidad

Los receptores de un trasplante renal de donantes vivos con una pobre compatibilidad HLA presentan unos resultados a largo plazo equivalentes a los de los receptores que han recibido un injerto de un donante vivo haploidéntico<sup>128, 129</sup>. Es decir, aunque la identidad HLA sigue siendo un factor esencial en el medio-largo plazo<sup>130</sup>, se considera más importante la calidad del aloinjerto y el manejo peri-operativo. Estos datos se corroboran con los obtenidos por el Registro del Grupo Español de NCT, donde el grado de incompatibilidad A, B o DR no influyó en supervivencia del injerto.

### Rechazo agudo

El factor inmunológico más relacionado como riesgo de NCT y pérdida del injerto a largo plazo es una elevada tasa de rechazos agudos<sup>131, 132</sup>. Incluso, el rechazo subclínico, la forma de rechazo agudo sin deterioro funcional, contribuye al desarrollo de NCT<sup>133</sup>. La influencia de la tasa de rechazos agudos en la NCT y la supervivencia del injerto renal a largo plazo es tan evidente, que es muy difícil aislar la influencia de otros posibles factores de riesgo para la NCT.

El mayor riesgo de desarrollar NCT se encuentra en los tres meses posteriores a un episodio de rechazo agudo (RR = 14,5; p = 0,0001)<sup>113</sup>.

El Registro Español de NCT también muestra un riesgo incrementado a sufrir NCT cuanto mayor número de rechazos agudos haya sufrido el receptor. De este modo, los riesgos relativos de sufrir NCT al año del trasplante son de 1.497, 2.310 y 3.215 en caso de haber sufrido 1, 2 ó 3 episodios de rechazo agudo.



### 3. Diagnóstico de la NCT

#### DIAGNÓSTICO Y SEVERIDAD DE LA NCT SEGÚN LOS CRITERIOS DE BANFF

La NCT se define como la presencia de fibrosis intersticial (ci) y atrofia tubular (ct) y puede acompañarse de vasculopatía del trasplante (cv). La severidad de estas lesiones se describe según su extensión como ausente o grado 0, leve o grado 1, moderada o grado 2 y severa o grado 3. Se considera que no existe fibrosis intersticial (ci = 0) cuando esta lesión afecta a menos del 5% del córtex, ci = 1 entre el 6 y 25%, ci = 2 entre el 26 y el 50% y ci = 3 a más del 50%. De forma similar, ct = 0 se define como la ausencia de atrofia tubular en el córtex, ci = 1 como la afectación de hasta el 25%, ci = 2 entre el 26 y el 50% y ci = 3 a más del 50%. En cuanto a la lesión vascular crónica, cv = 0 se define como la ausencia de lesión vascular, cv = 1 como la disminución del área de la luz arterial < 25%, cv = 2 entre 26 y 50% y cv = 3 más del 50%. La severidad de la NCT se describe mediante cifras romanas seguidas de «a» o «b», para mencionar la ausencia o presencia de vasculopatía del trasplante. Por ejemplo, NCT II (a) significa nefropatía crónica de grado moderado sin vasculopatía. Otras lesiones como el porcentaje de glomérulos esclerosados o isquémicos, el engrosamiento mesangial y la glomerulopatía del trasplante se asocian a la NCT pero no constituyen un criterio para su diagnóstico<sup>14</sup>. Existe una cierta variabilidad entre los centros al evaluar las biopsias mediante los criterios de Banff<sup>134</sup>. Las biopsias realizadas en pacientes con sospecha de NCT deberán procesarse mediante microscopía óptica, inmunofluorescencia / inmunohistoquímica y microscopía electrónica para poder realizar el diagnóstico diferencial con la recidiva de la enfermedad primaria, las glomerulonefritis de novo (incluyendo aquellas asociadas al VHC), la glomerulopatía del trasplante y la nefropatía por virus BK.

#### INDICACIÓN DE LA BIOPSIA

La presencia de proteinuria, deterioro lento y progresivo de la función renal o la presencia de creatinina elevada sugieren la presencia de NCT. Sin embargo, los criterios clínicos para indicar la

biopsia son muy variables entre centros, de ahí que el estudio de la incidencia y prevalencia de esta entidad solamente se conozca gracias a los estudios realizados mediante biopsias de protocolo.

#### BIOPSIAS DE PROTOCOLO Y NCT

La NCT se diagnostica en el 40% de las biopsias de protocolo a los 3 meses, 50% al año, 66% a los 2 años y 100% a los 10 años<sup>13, 15, 135</sup>. Para calcular la incidencia de la NCT, debe tenerse en cuenta, que en aproximadamente el 15% de las biopsias del donante existen lesiones crónicas indistinguibles de la NCT<sup>136</sup>. La incidencia y severidad de la NCT aumenta rápidamente durante los primeros meses y de forma más lenta a partir del primer año<sup>13, 137</sup>.

La presencia de NCT en biopsias de protocolo se asocia a una menor supervivencia del injerto, especialmente si se acompaña de vasculopatía del trasplante<sup>135, 136, 138-140</sup>. El valor predictivo de la NCT sobre la supervivencia del injerto es independiente de otras variables clínicas como la creatinina, el rechazo agudo o la proteinuria<sup>136, 141</sup>.

Los factores de riesgo asociados a la NCT en biopsias de protocolo<sup>13, 15, 136-143</sup> se resumen en la tabla III. Existe una excelente concordancia entre estos factores y los factores de riesgo asociados a la supervivencia del injerto después del primer año en los grandes estudios epidemiológicos<sup>2, 144</sup>. Sin embargo, los factores de riesgo asociados a la aparición de daño túbulo-intersticial crónico no son los mismos que los factores asociados a la vasculopatía del trasplante. Por ejemplo, la existencia de engrosamiento intimal en la biopsia del donante, la aparición de un rechazo vascular antes de la realización de la biopsia de protocolo, el grado de incompatibilidad HLA entre donante y receptor o las alteraciones lipídicas, se asocian a la vasculopatía del trasplante, mientras que la edad del donante, el rechazo intersticial, el tiempo de isquemia fría o la función retardada del injerto se asocian a la NCT sin afectación vascular<sup>94, 136, 142, 143</sup>.

La estrecha relación entre la NCT en biopsias de protocolo y la supervivencia del injerto ha sugerido la utilización de la biopsia de protocolo como una variable de eficacia en ensayos clínicos<sup>94, 136</sup>.

### NCT Y RECHAZO SUBCLÍNICO

El diagnóstico de rechazo subclínico, es decir, la presencia de lesiones histológicas de rechazo agudo en pacientes con función renal estable, es un hallazgo frecuente, cuya máxima incidencia se observa durante los primeros meses<sup>133,145,146</sup>. En estudios mediante biopsias seriadas, el rechazo subclínico se asocia a un aumento de la severidad de las lesiones crónicas en biopsias posteriores<sup>133,145,146</sup>. En un estudio prospectivo, se ha descrito que el tratamiento del rechazo subclínico con bolus de esteroides previene el desarrollo de fibrosis y preserva la función renal a medio plazo<sup>147</sup>. Esta observación ha estimulado el estudio de la posible relación entre el tratamiento inmunosupresor y la prevalencia de rechazo subclínico o fibrosis<sup>148</sup>. El tratamiento con micofenolato mofetil en comparación con la azatioprina<sup>13</sup> y el tratamiento con tacrolimus en comparación con la ciclosporina<sup>13,16,133</sup> se asocian a una menor incidencia de rechazo subclínico. No existen hasta el momento datos histológicos concluyentes que confirmen que la disminución del rechazo subclínico en pacientes con tacrolimus y micofenolato se asocia a menos NCT<sup>15,149</sup> aunque algunos datos epidemiológicos así lo sugieren<sup>150,151</sup>. En biopsias de protocolo realizadas en los pacientes tratados con ciclosporina y sirolimus, la retirada precoz de ciclosporina se asocia a una menor incidencia de NCT a los 3 años<sup>17,103</sup>. Asimismo, la incidencia de NCT a los 3 meses en pacientes tratados con sirolimus y micofenolato-mofetil es menor que en los pacientes tratados con tacrolimus y sirolimus<sup>152</sup>.

Recientemente se ha descrito que la asociación de rechazo subclínico y NCT en la misma biopsia implica una peor evolución del injerto que la presencia de NCT sin rechazo<sup>153,154</sup>. En un estudio que incluye 435 trasplantes a los que se realizó una biopsia de protocolo aproximadamente a los 3-6 meses en nuestro centro, hemos observado que los pacientes con rechazo subclínico y NCT en la biopsia, la supervivencia a los 15 años es inferior que en los pacientes con NCT sin rechazo subclínico o en los pacientes con rechazo subclínico sin NCT.

### NCT Y RESPUESTA HUMORAL

La determinación de anticuerpos específicos del receptor contra el donante y la tinción de la fracción estable del complemento C4d en la biopsia, ha

**Tabla III.** Factores de riesgo asociados a la presencia de nefropatía crónica diagnosticada mediante biopsias de protocolo

Edad del donante
Engrosamiento intimal en la biopsia del donante
Número de incompatibilidades en el sistema HLA
Tiempo de isquemia fría
Función retardada del injerto
Rechazo agudo
Rechazo subclínico
Infección por citomegalovirus
Exposición a la ciclosporina
Número de episodios de nefrotoxicidad aguda por ciclosporina o tacrolimus
Colesterol total
Colesterol HDL
Creatinina
Proteinuria
Tensión arterial

facilitado el diagnóstico del rechazo humoral agudo<sup>155,156</sup>. Recientemente, estas técnicas se han utilizado para evaluar la contribución de la respuesta humoral a la NCT. Se ha descrito una asociación entre la glomerulopatía del trasplante y la presencia de anticuerpos donante-específicos y/o deposición de C4d. Estos datos sugieren que la glomerulopatía del trasplante (cg) es una enfermedad mediada por la respuesta humoral<sup>113,157,158</sup>.

La glomerulopatía del trasplante se caracteriza por la presencia de dobles contornos en la microscopia óptica con inmunofluorescencia negativa, y habitualmente depósitos de C4d glomerulares positivos<sup>113</sup>. La microscopia electrónica muestra engrosamiento del espacio subendotelial y acumulación anormal de un material similar a la lámina densa de la membrana basal. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de proteinuria y deterioro progresivo de la función renal. Recientemente se ha observado en un estudio de biopsias de protocolo que la supervivencia del injerto es inferior en los pacientes con NCT asociada a glomerulopatía del trasplante que en los pacientes con NCT sin glomerulopatía<sup>153</sup>.

La capilaropatía del trasplante o duplicación de la lámina densa de los capilares peritubulares observada con el microscopio electrónico es una lesión que se asocia a la glomerulopatía del trasplante y se ha sugerido que podría ser un marcador de daño mediado por la respuesta aloinmune<sup>159-161</sup>.



## 4. Tratamiento y prevención de la NCT

### MODIFICACIÓN DE FACTORES NO INMUNOLÓGICOS

#### Tratamiento de la hipertensión arterial (HTA)

La HTA (> 140/90 mmHg) es muy prevalente tras el trasplante renal (60-90%), representa un marcador clínico de la NCT y contribuye a la pérdida del injerto y a la morbi-mortalidad de estos pacientes<sup>11,85,162,163</sup>. Por el contrario, el descenso de la tensión arterial puede frenar la progresión de la enfermedad renal en pacientes no diabéticos con deterioro moderado y severo del filtrado glomerular<sup>164</sup>. Independientemente de los factores causales, la reducción de las cifras tensionales es por tanto una prioridad clínica en esta población<sup>165</sup>. Con todo, no existe un nivel de evidencia adecuado que demuestre que el estricto control de la HTA minimice la enfermedad cardiovascular y la NCT, pero parece prudente adoptar las medidas terapéuticas de la población general.

Dado que la HTA y la proteinuria se asocian frecuentemente en el curso de la NCT<sup>53</sup>, un abordaje terapéutico conjunto parece más racional cuando ambas situaciones concurren. En esta línea, se recomienda una tensión arterial de  $\leq$  130/80 en pacientes trasplantados renales sin proteinuria y cifras de  $\leq$  125/75 en aquellos con proteinuria<sup>166-168</sup>.

Cualquier fármaco antihipertensivo puede ser útil para el control de la HTA post-trasplante renal, los cuales tienen sus ventajas e inconvenientes (tabla IV). Sin embargo, en estos pacientes existe en general una activación del sistema renina-angiotensina (SRA). Por ello, es aconsejable comenzar con fármacos que disminuyen la vasoconstricción intrarrenal y/o la presión intraglomerular, evitando al inicio sustancias que estimulan el SRA —como los diuréticos—, salvo que la situación clínica lo requiera (fallo cardíaco congestivo, procesos edematosos, etc.). Por sus propiedades farmacológicas, estos efectos lo consiguen los calcio antagonistas (CA) y los fármacos que bloquean el SRA —inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) o los antagonistas de su receptor AT1 (ARA). Esto se traduce en una mejoría de la función renal y la evolución de la NCT<sup>169,170</sup>. En población no trasplantada (nefropatías diabéticas y no diabéticas), los IECA y ARA han demostrado un claro beneficio sobre la reducción de la proteinuria y la progresión de la in-

**Tabla IV.** Ventajas y desventajas de algunos fármacos antihipertensivos

Fármaco	Ventajas	Desventaja
Bajas dosis de tiazidas	Control del edema Reducción de la Kaliemia Bajo costo	Insuficiencia renal Poco efectivo con FGR < 30 ml/min Hiperlipemia, hiperglucemia
Beta-bloqueantes	Indicado en cardiopatía isquémica Bajo costo	Hiperlipemia
IECA	Descenso proteinuria Control eritrocitosis Cardioprotección Retraso en la progresión de la NCT?	Tos, anemia, Ascenso de creatinina, Hiperkaliemia
ARA	Descenso proteinuria Control eritrocitosis Cardioprotección Retraso en la progresión de la NCT?	Anemia, ascenso de creatinina, hiperkaliemia hiperkaliemia
Calcio-antagonistas	Aumento de los niveles de CsA y sirolimus (principalmente los no dihidropiridínicos) y del flujo plasmático renal	Edemas
Vasodilatadores	Descenso de la post-carga cardíaca	Taquicardia

suficiencia renal frente a otras terapias antihipertensivas<sup>171-174</sup>. Sin embargo, no se ha observado un claro beneficio de los CA sobre los IECA o ARA en cuanto a función renal o supervivencia del injerto en pacientes con trasplante renal<sup>175</sup>. Por tanto, la elección inicial del fármaco antihipertensivo en la NCT dependerá esencialmente de las características clínicas del paciente (edad, diabetes, severidad de HTA, patología asociada, datos clínicos de ateromatosis, hipertrofia ventricular, etc.) y la presencia de proteinuria, la cual puede modificarse con el tratamiento antihipertensivo.

De una manera simple, en la figura 1 se muestran las recomendaciones para el tratamiento de la HTA en función de la presencia o no de proteinuria. Ob-

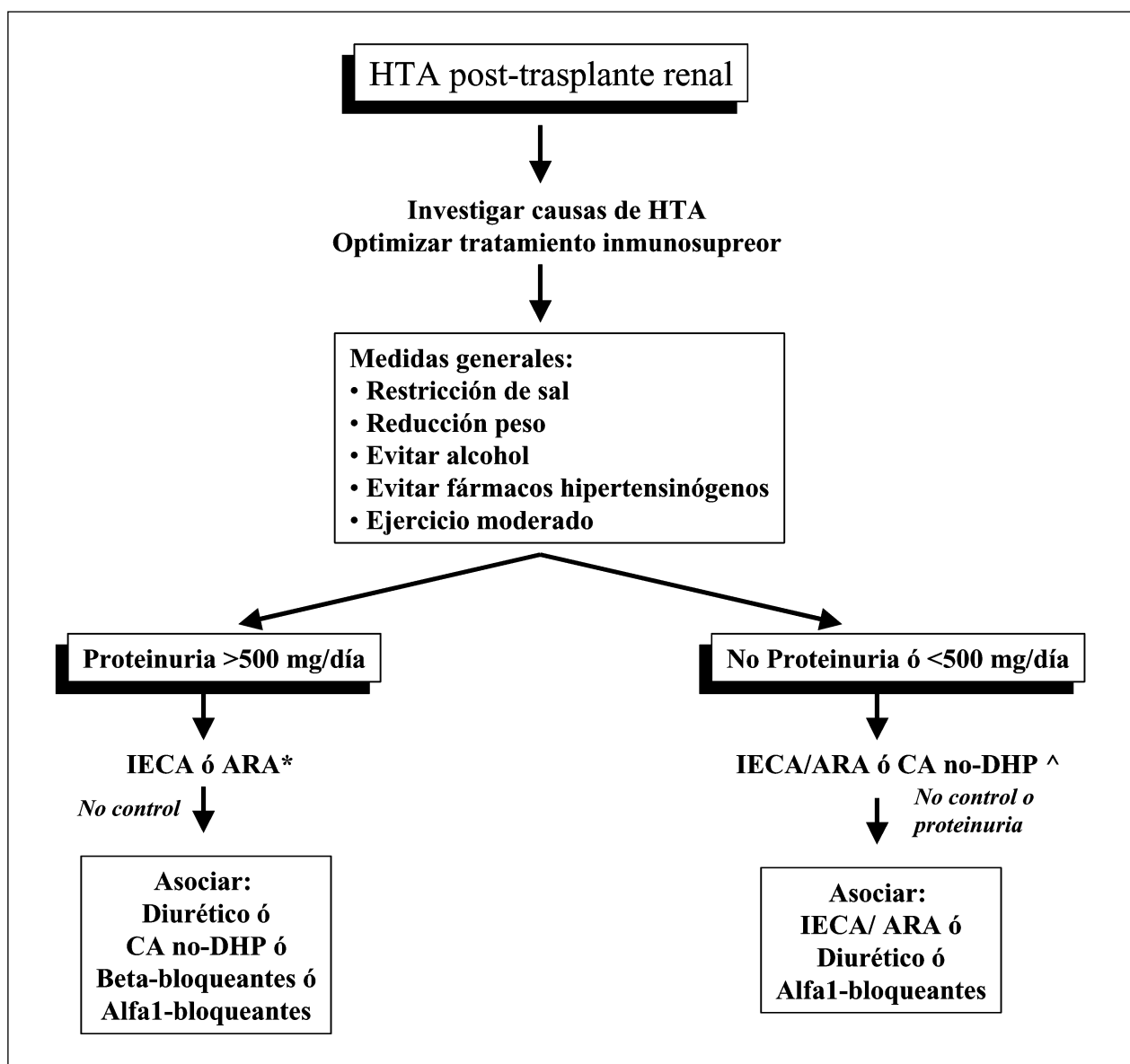


Fig. 1.—Manejo farmacológico inicial en pacientes con hipertensión arterial y nefropatía crónica del trasplante.

Abreviaturas: HTA, hipertensión arterial. IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA, antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II. CA no-DHP, calcio antagonista no-dihidropiridínico.

\*Considerar la combinación de ambos fármacos en caso de proteinuria grave.

^ En el caso de requerirse un CA-DHP vigilar la proteinuria y/o asociar un IECA.

viamente, las primeras medidas consistirán en la restricción de la sal, control del peso, evitar el alcohol y otros fármacos hipertensinógenos (anti-inflamatorios no esteroideos, anabolizantes etc.), así como en la optimización de la medicación inmunosupresora<sup>12</sup>. La conversión de CsA a tacrolimus puede ser beneficiosa en casos de HTA severa<sup>176</sup>. En enfermos

con proteinuria ( $\geq 500$  mg/día), se debe comenzar con un IECA o un ARA cuyas dosis se irán incrementando a medida que el control de la tensión arterial lo requiera. Adicionalmente, estos fármacos proporcionan cardio y renoprotección: disminución de la masa ventricular, inhibición del TGF- $\beta$ , y preservación de la función renal, entre otros<sup>177-180</sup>. Asi-

#### 4. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA NCT

mismo, la combinación de un IECA/ARA puede ser beneficiosa en casos de proteinuria intensa<sup>181</sup>. Tras el uso de estos fármacos se debe monitorizar estrechamente la función renal, el potasio plasmático y las cifras de hemoglobina. En pacientes sin proteinuria o con cifras < 500 mg/día, puede iniciarse el tratamiento con IECA/ARA o en su defecto emplear un CA no-dihidropiridínico (diltiazem o verapamil), ya que los dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, nitrendipino, etc.) pueden condicionar la aparición de proteinuria y mayor deterioro de la función renal<sup>181,182</sup>. No obstante, un ensayo aleatorizado de lacidipino frente a placebo encontró mejor función renal en el grupo tratado con el CA dihidropiridínico<sup>169</sup>. Los CA no-dihidropiridínicos pueden interactuar con los niveles plasmáticos de los fármacos anticalcineurínicos y sirolimus<sup>183,184</sup>. En caso de necesitar CA dihidropiridínicos se debería monitorizar la proteinuria y/o asociar un IECA o un ARA para mitigar tales efectos.

Si con estas medidas no se pudiera controlar la HTA se pueden asociar gradualmente otros fármacos antihipertensivos como diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes o  $\alpha$ 1-bloqueantes (fig. 1), individualizando la mejor opción terapéutica en cada situación clínica específica. En la tabla V se muestran los rangos e intervalos de dosis de algunos fármacos antihipertensivos que pudieran ser utilizados en pacientes con trasplante renal. Obviamente, las dosis se ajustarán al grado de insuficiencia renal para aquellos fármacos con eliminación predominantemente urinaria.

Finalmente, en pacientes con HTA no controlada y/o insuficiencia renal debe sospecharse la presencia de estenosis de arteria del injerto renal (2-6%)<sup>185</sup>. En estos casos debe realizarse un estudio angiográfico y eventualmente llevar a cabo medidas terapéuticas intervencionistas.

#### Manejo de la proteinuria

La proteinuria es un conocido marcador de daño renal y contribuye a la progresión de la insuficiencia renal, generando una respuesta pro-inflamatoria y fibrosis intersticial<sup>181,186,187</sup>. La proteinuria es frecuente tras el trasplante renal (25% en los primeros 6 meses) y condiciona la supervivencia del injerto y del paciente. En efecto, la persistencia de una proteinuria  $\geq 0,5$  g/día en el primer año del trasplante representa un marcador independiente de riesgo para pérdida del injerto y mortalidad<sup>2,83</sup>. Dado que el injerto renal es particularmente vulnerable a los efectos adversos de la proteinuria (expresión de antígenos MHC2, endotelina y fibrosis), el tratamiento de la misma desde los estadios precoces es crucial

**Tabla V.** Algunos fármacos antihipertensivos utilizados en el trasplante renal

Fármaco	Rango de dosis (mg/día)	Intervalo de dosis (horas)
<b>Diuréticos</b>		
<i>Diuréticos tiazídicos</i>		
Clortalidona	12,5-50	24-48
Hidroclorotiazida	12,5-50	24
Indapamida	1,25-2,5	24
<i>Diuréticos de asa</i>		
Furosemida	40-240	8-12
Torasemida	2,5-20	12-24
<b>Betabloqueantes</b>		
Atenolol	25-100	12-24
Bisoprolol	2,5-10	24
Metoprolol	50-200	24
Propanolol	40-320	8-12
<b>Alfa-Betabloqueantes</b>		
Carvedilol	12,5-50	12
Labetalol	200-1.200	8-12
<b>Antagonistas del calcio</b>		
<i>Dihidropiridínicos</i>		
Amlodipino	2,5-10	24
Felodipino	2,5-20	24
Lacidipino	2-6	24
Nifedipino	30-90	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
<i>No dihidropiridínicos</i>		
Diltiazem	120-360	8-24
Verapamil	120-480	12-24
<b>IECA</b>		
Captopril	25-150	8-12
Enalapril	5-40	12-24
Fosinopril	10-40	12-24
Lisinopril	5-40	24
Ramipril	1,25-10	24
Trandolapril	0,5-4	24
<b>ARA</b>		
Losartán	25-100	12-24
Candesartán	8-32	24
Irbesartán	75-300	24
Telmisartán	40-80	24
Valsartán	80-320	24
<b>Alfabloqueantes</b>		
Doxazocina	1-16	12-24
Prazocina	1-15	12
<b>Fármacos de acción central</b>		
Clonidina	0,3-1,2	12
Moxonidina	0,2-0,6	24

para evitar el deterioro del filtrado glomerular y disminuir la morbi-mortalidad en estos pacientes. Por tanto, la reducción de la proteinuria a  $< 0,5$  g/día constituye un objetivo terapéutico crucial para lograr tales beneficios.

La tabla VI muestra las estrategias terapéuticas antiproteinúricas en función del nivel de recomendación o evidencia.

Independientemente de un óptimo control tensional, la selección de la terapéutica más adecuada descansa en el papel de la angiotensina II en la patogénesis de la proteinuria tras el trasplante renal.

Los IECA son los fármacos de primera elección para frenar la proteinuria. Estos fármacos son seguros y eficaces para tratar esta condición tras el trasplante renal<sup>179,188</sup>. A esta acción antiproteinúrica hay que sumarle el efecto beneficioso sobre el perfil cardiovascular, incluida la hipertrofia ventricular izquierda<sup>177,189</sup>.

Los ARA tienen un efecto antiproteinúrico similar a los IECA, pero existe menos experiencia en el trasplante renal<sup>190-192</sup>. Actualmente hay evidencia de que la combinación de IECA y ARA, a las máxima dosis tolerable de ambos fármacos, tiene más potencia antiproteinúrica que el uso aislado de cualquiera de ellos<sup>181</sup>. Esto puede ser extensible al trasplante renal. Otras medidas como evitar los calcio-antagonistas dihidropiridínicos<sup>193</sup> y el uso de estatinas<sup>194</sup> pudieran ser medidas adicionales para minimizar la proteinuria post-trasplante renal.

### Tratamiento de la hiperlipidemia

La hiperlipidemia es frecuente tras el trasplante renal (40-50%) y algunos factores inherentes al propio trasplante como la medicación inmunosupresora (principalmente esteroides, CsA y sirolimus), pueden contribuir a su génesis<sup>195</sup>. Además del impacto negativo sobre la enfermedad cardiovascular, la hiperlipidemia se ha relacionado con la NCT y la pérdida prematura de los injertos renales<sup>196-198</sup>. Asimismo, el tratamiento con estatinas puede prolongar la supervivencia del injerto renal<sup>199</sup>. Con estas premisas es razonable tratar precozmente la hiperlipidemia en aras de reducir estas complicaciones, especialmente en aquellos enfermos con elevado riesgo de trastornos cardiovasculares. En esta línea, la población trasplantada ha sido incluida recientemente en las guías de práctica clínica para el manejo de la enfermedad renal crónica como enfermos de alto riesgo cardiovascular<sup>200</sup>.

En consonancia con estos hechos, los pacientes con trasplante renal deben ser rutinariamente evaluados para detectar dislipemia. Esto incluye la determinación trimestral en ayunas de un perfil lipídico completo (colesterol, LDL, HDL y triglicéridos). Asimismo, en caso de detectarse hiperlipidemia deberían investigarse causas secundarias.

En la tabla VII se muestran las recomendaciones terapéuticas de las dislipemias en pacientes con trasplante renal. En general, debe comenzarse con un cambio en el estilo de vida que incluye: reducción de peso e ingesta calórica, evitar el alcohol y realizar ejercicio moderado (tabla VII). Si con estas medidas no se resuelve el trastorno dislipémico debe instaurarse un tratamiento hipolipemiante específico acorde al trastorno lipídico subyacente (tabla VIII). Salvo en los trastornos hipertrigliceridémicos puros, las estatinas son los fármacos de elección. Adicionalmente a sus acciones beneficiosas sobre el perfil lipídico y cardiovascular, estos fármacos presentan ciertos efectos inmunomoduladores (disminución de

**Tabla VI.** Estrategias terapéuticas antiproteinúricas acorde al nivel de recomendación

Intervención	Objetivo/Comentario
<b>1. Medidas generales no farmacológicas</b>	
Control de ingesta proteica	0,7-0,8 g/día
Reducir ingesta de ClNa	Na 2-3 g/día
Reducir obesidad	$< 30$ kg/m <sup>2</sup>
<b>2. Medidas farmacológicas</b>	
IECA	$< 0,5$ g/día. De primera elección aún en normotensos por su efecto cardio y reno-protector
ARA	$< 0,5$ g/día. Usando la máxima dosis tolerable
IECA + ARA	Añadir ARA a la máxima dosis de IECA, si fracasa éste
Control de TA: B-Bloqueantes Calcioantagonista	$< 120$ mmHg de sistólica
Evitar calcioantagonista dihidropiridínicos (a menos que se necesiten para control de tensión arterial)	Controlan bien la tensión arterial pero pueden generar proteinuria
Estatinas	Efecto hipolipemiante y antiproteinúrico
Otras terapias: allopurinol, pentoxifilina, micofenolato	Escasos estudios o basados en animales de experimentación

#### 4. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA NCT

**Tabla VII.** Recomendaciones terapéuticas para el cambio del estilo de vida en pacientes con trasplante renal

- Recomendaciones dietéticas (supervisión por un endocrinólogo/dietista):
- Reducción de las grasas saturadas (< 7% del total de calorías ingeridas)
- Grasas poliinsaturadas: hasta el 10% del total de calorías
- Grasas monosaturadas: hasta el 20% del total de calorías
- Total de grasas de la dieta: 25-35% del total de calorías
- Ingesta de hidratos de carbono: 50-60% del total de calorías
- Fibras: 20-30 g/día
- Mantener el peso: IMC 25-27 kg/m<sup>2</sup>
- Actividad física: Actividad deportiva 3-4 veces/semana durante 20 minutos
- Hábitos
- Moderar el consumo de alcohol
- Evitar el tabaco

la respuesta inflamatoria e inhibición de la expresión de citoquinas) que les confieren un potencial papel protector en la NCT<sup>197,201</sup>, hecho éste que no ha sido confirmado en humanos. En la tabla IX se muestran las dosis de estatinas recomendadas para el grado de función renal. Hay que tener en cuenta que la ciclosporina incrementa los niveles plasmáticos de las estatinas, principalmente de la simvastatina, atorvastatina y lovastatina. En las situaciones que persista el trastorno dislipémico la reducción paulatina de la inmunosupresión (esteroides, ciclosporina o sirolimus) pudiera ser eficaz para mejorar el perfil lipídico. En casos severos, la conversión de ciclosporina a tacrolimus debe ser considerada, siempre que las condiciones clínicas lo permitan<sup>195,202</sup>. En pacientes con NCT, esta medida puede representar una estrategia útil para optimizar el perfil lipídico<sup>203</sup>. Recientemente se ha descrito también el uso de ezetimibe, un inhibidor de la absorción de colesterol, en el trata-

**Tabla IX.** Estatinas y rangos de dosis diarias recomendadas para el tratamiento de las dislipemias según el nivel de función renal.

	TFG ≥ 30	TFG < 30 o diálisis	Con CsA
Atorvastatina	10-80 mg	10-80 mg	10-40 mg
Fluvastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Lovastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Pravastatina	20-40 mg	20-40 mg	20-40 mg
Simvastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg

TFG, tasa de filtración glomerular (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); CsA, ciclosporina.

miento de la hipercolesterolemia de pacientes trasplantados, si bien la experiencia es limitada, y existe una potencial interacción con ciclosporina<sup>204,205</sup>.

Dado el efecto deletéreo sinérgico de la hiperglucemia y la hiperlipidemia sobre la enfermedad cardiovascular y posiblemente sobre la NCT. En los pacientes que desarrollen diabetes post-trasplante se debería intensificar el tratamiento hipolipemiante basándose en las recomendaciones americanas para el control de la hiperlipidemia en la diabetes mellitus tipo 2<sup>206</sup>. Finalmente, la terapia hipolipemiante pudiera enlentecer la progresión de la insuficiencia renal crónica<sup>194</sup>, lo cual pudiera extrapolarse a los pacientes portadores de un injerto renal con deterioro del filtrado glomerular.

#### Hiperglucemia

El diagnóstico de diabetes mellitus post-trasplante renal, según los criterios del Comité de Expertos para esta enfermedad<sup>207,208</sup>, es relativamente frecuente (5-20%) y constituye un factor de riesgo independiente para la supervivencia del paciente y del injerto<sup>209-212</sup>. En general, la diabetes mellitus post-trasplante es

**Tabla VIII.** Recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias post-trasplante

Trastorno dislipémico	Objetivo	Tratamiento inicial	Tratamiento posterior	Alternativa
TG ≥ 500 mg/dl	TG < 500 mg/dl	CEV	CEV + fibratos o niacínico	Fibratos, ácidos grasos omega-3 o Ac. nicotínico
LDL 100-129 mg/dl	LDL < 100 mg/dl	CEV	CEV + estatinas dosis bajas	Colestiramina o Ac. nicotínico
LDL ≥ 130 mg/dl	LDL < 100 mg/dl	CEV + estatinas (dosis bajas)	CEV + máxima dosis estatinas	Colestiramina o Ac. nicotínico
TG ≥ 200 mg/dl y No-HDL ≥ 130 mg/dl	No-HDL < 130 mg/dl	CEV + estatinas (dosis bajas)	CEV + máxima dosis estatinas	Fibratos o Ac. nicotínico

TG, triglicéridos; CEV, cambios en estilo de vida; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; No-HDL colesterol incluye LDL más VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).



consecuencia del síndrome de resistencia a la insulina en cuya patogenia intervienen múltiples factores, incluida la inmunosupresión<sup>213-215</sup>. Asimismo, el virus de la hepatitis C ha sido relacionado con la aparición de esta alteración metabólica, especialmente en los que reciben tacrolimus<sup>216,217</sup>. Por tanto, la identificación precoz de este síndrome metabólico, seguir las medidas no farmacológicas, individualizar la inmunosupresión y tratar adecuadamente los trastornos glucídicos, constituyen las medidas terapéuticas más idóneas para combatir esta devastadora complicación.

En la tabla X se presentan los factores de riesgo previos al trasplante renal para el desarrollo de diabetes postrasplante. En la figura 2 se muestran las recomendaciones para evitar la aparición de esta complicación y detectarla precozmente durante el seguimiento tras el trasplante.

Actualmente para el diagnóstico de la diabetes postrasplante se deben seguir los criterios de la

**Tabla X.** Factores de riesgo pretrasplante para el desarrollo de diabetes después del trasplante renal

- Historia familiar en primer grado de diabetes mellitus tipo 2.
- Historia de intolerancia a la glucosa antes del desarrollo de la uremia
- Intolerancia a la glucosa o diabetes gestacional
- Edad avanzada
- Raza negra o hispánico
- Obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Hepatitis C
- Dislipidemia (especialmente hipertrigliceridemia)

ADA/OMS (Asociación Americana de Diabetes/Organización Mundial de la Salud) (tabla XI). El test de tolerancia a la glucosa o los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada no son recomendados como determinaciones de despistaje para la detección de

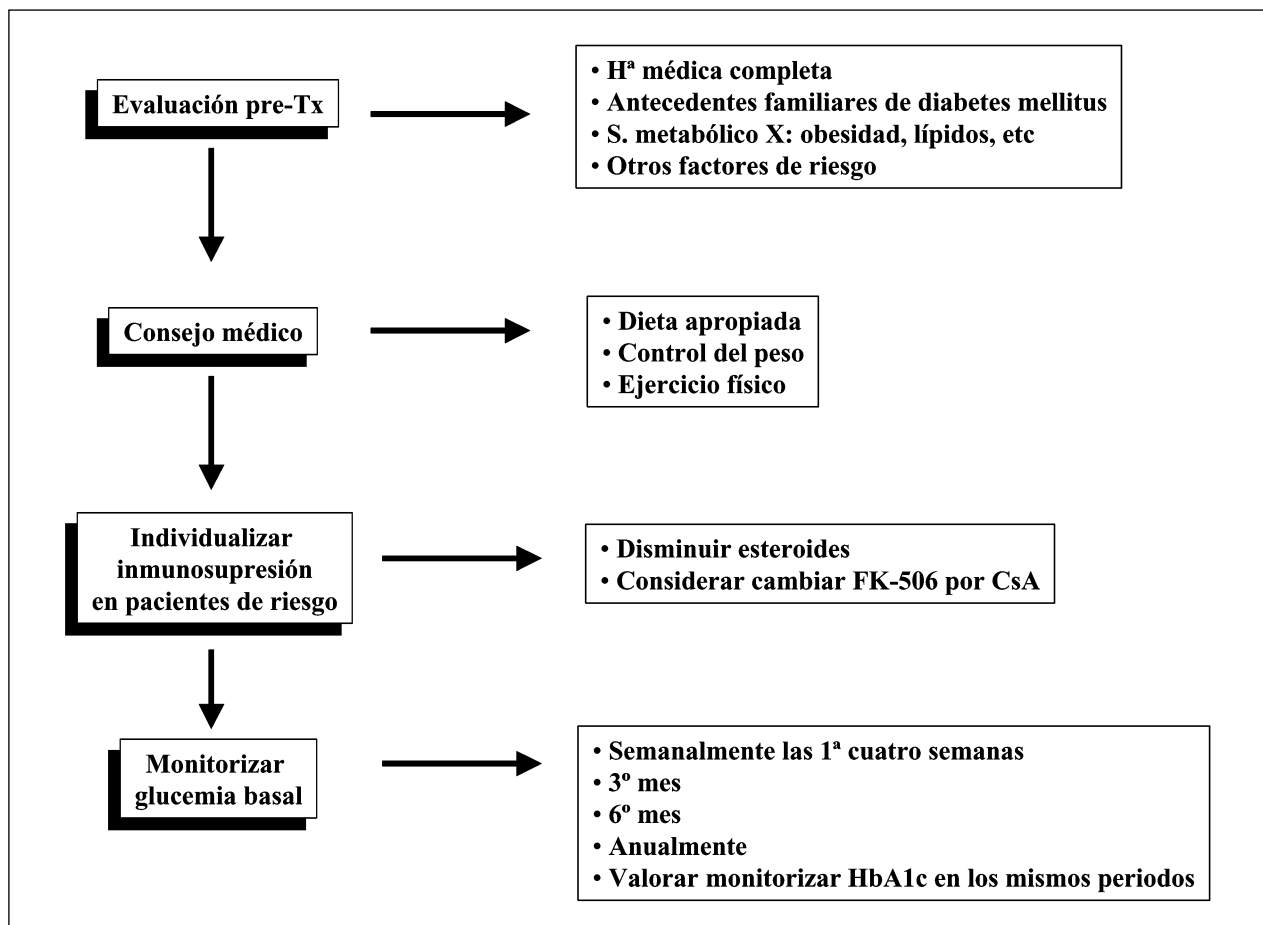


Fig. 2.—Esquema para la detección y manejo de la diabetes post-trasplante.

diabetes por su elevado costo y poca sensibilidad<sup>218</sup>. Existen evidencias de que el control estricto de la glucemia confiere un menor riesgo de complicaciones metadiabéticas<sup>219</sup>. Por tanto, en aquellos pacientes en los que se detecte diabetes (tabla XI), o que cumplan criterios de glucosa anómala en ayunas (100-125 mg/dl) ó test de tolerancia alterado en algunas de las visitas programadas (fig. 1), se deben reforzar las medidas generales (dieta, control del peso, ejercicio físico, etc.) y considerar la sustitución del tacrolimus por CsA, principalmente en aquellos con más de 6 meses post-trasplante sin riesgo inmunológico. Opcionalmente la reducción o eliminación de esteroides puede contribuir a evitar la hiperglucemia postrasplante renal. Si con estas medidas no se logra controlar las cifras de glucemia (<100 mg/dl) en 2-4 meses se debe seguir un esquema terapéutico paulatino similar al empleado en población general afectada de diabetes mellitus tipo 2 (fig. 3). Finalmente, de

**Tabla XI.** Criterios para el diagnóstico de diabetes post-trasplante renal según la ADA (Asociación Americana para la Diabetes)<sup>207,208</sup>

• <i>Normal:</i>	Glucemia en ayunas < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/L) o < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/L) después de 2 horas de una sobrecarga oral de 75 g de glucosa.
• <i>Diabetes:</i>	Glucosa en ayunas $\geq$ 126 mg/dl ( $\geq$ 7 mmol/L) o Síntomas de diabetes + glucemia en cualquier momento del día $\geq$ 200 mg/dl ( $\geq$ 11,1 mmol/L) o Glucemia $\geq$ 200 mg/dl después de dos horas de una sobrecarga oral de 75 g de glucosa
• <i>Glucosa alterada en ayunas:</i>	Glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)
• <i>Test de tolerancia alterado:</i>	Glucemia entre 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L) tras dos horas de una sobrecarga oral de glucosa

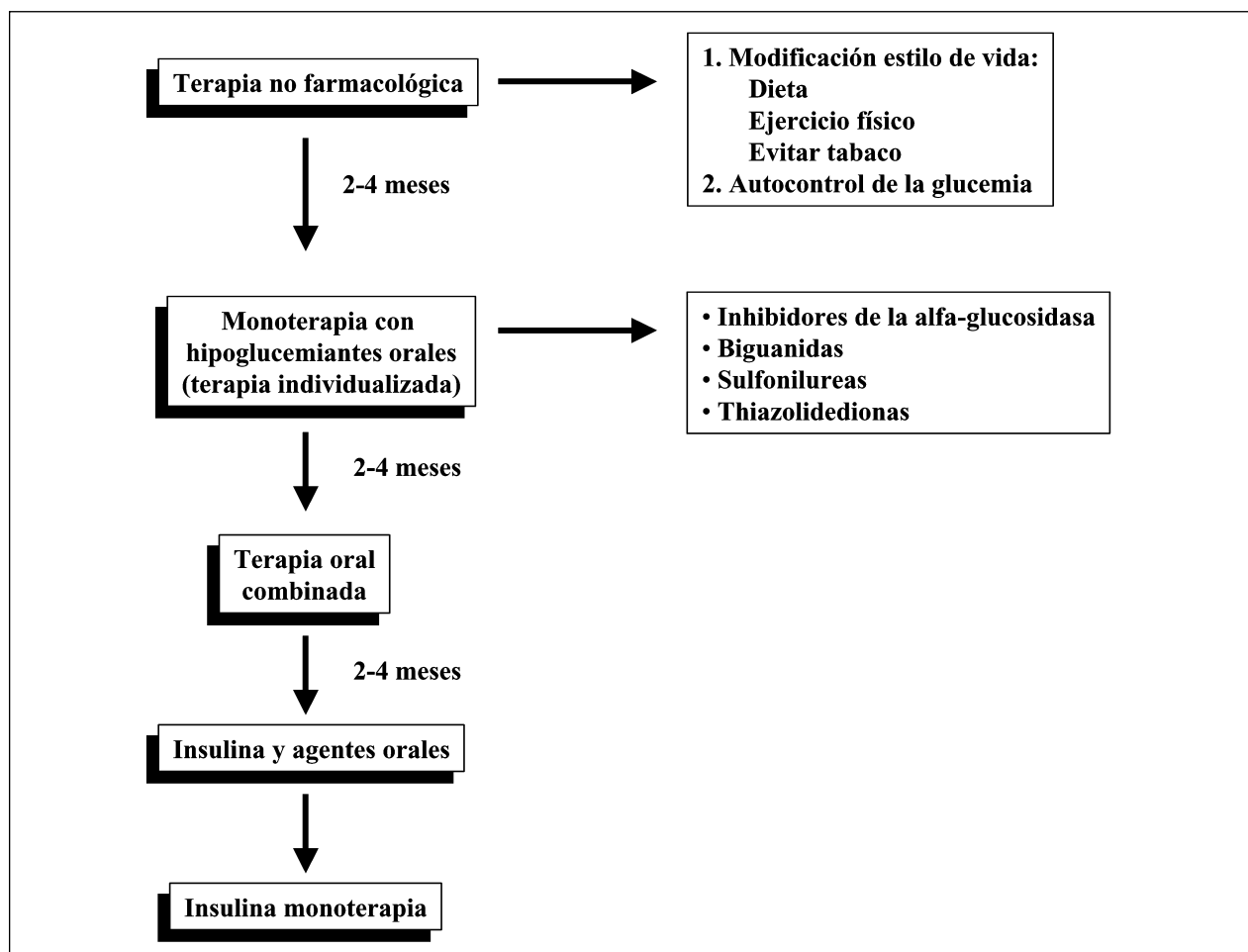


Fig. 3.—Esquema para el tratamiento de la diabetes mellitus post-trasplante renal.

forma paralela al tratamiento de la diabetes deben seguirse otras recomendaciones que incluyen: a) Autocontrol de las cifras de glucemia; b) Control de la hiperlipidemia y de la tensión arterial ( $\leq 130/80$  mmHg); c) determinación periódica de los niveles de HbA1c (mantener niveles  $< 7\%$ ), y d) Seguimiento y detección de las complicaciones diabéticas, incluyendo la retinopatía y la neuropatía. Es recomendable en estos pacientes el empleo de IECA o ARA siempre que se monitorice estrechamente la función renal y las cifras plasmáticas de potasio.

### Tabaco

La prevalencia del hábito tabáquico post-trasplante oscila entre 25-40%<sup>175,220</sup>. Es conocido que esta práctica se asocia a una peor supervivencia del injerto y del paciente post-trasplante renal<sup>96,97</sup>, así como a una aterosclerosis acelerada en diversos territorios vasculares<sup>98</sup>. Más aún, el cese del hábito tabáquico post-trasplante se ha relacionado con una mejoría en las tasas de supervivencia del injerto y del paciente<sup>96,97</sup>. Por tanto, debe recomendarse vehementemente abandonar este hábito desde la etapa pre-trasplante para evitar estas complicaciones.

### Sobrepeso

La obesidad ( $IMC > 30$  kg/m<sup>2</sup>) y el sobrepeso se asocian a una mayor tasa de función renal retrasada post-trasplante renal, pero existe controversia sobre el pronóstico de estos pacientes a más largo plazo<sup>175,221-223</sup>. Es posible que un desbalance entre las demandas metabólicas del receptor y la masa renal del injerto explique, en parte, la aparición de NCT. Al mismo tiempo, la obesidad contribuye a un peor perfil cardiovascular de los receptores de un injerto renal, incluido los trastornos hiperglucémicos. Aunque faltan estudios controlados que lo demuestren, debe recomendarse la reducción de peso en aquellos pacientes con  $IMC > 35$  kg/m<sup>2</sup> para mejorar el pronóstico a largo plazo. El ejercicio moderado y una dieta hipocalórica equilibrada son las mejores medidas para alcanzar este objetivo. Un apoyo psicológico puede servir de gran ayuda. La retirada de esteroides pudiera contribuir a la reducción del peso en estos pacientes. En algunos casos se hace necesaria la colocación transitoria de un balón intragástrico que produce una sensación de plenitud o la cirugía bariátrica<sup>224</sup>. Con todo, los pacientes con obesidad ( $IMC > 30$  kg/m<sup>2</sup>) que reciben un injerto renal presentan una supervivencia significativamente mayor que aquellos que permanecen en diálisis con un nivel de sobrepeso similar<sup>225</sup>.

### Fármacos antiproliferativos y otras medidas

Existen evidencias de que algunas citoquinas, principalmente, el TGF- $\beta$ 1, intervienen en el desarrollo de la fibrosis intersticial que acompaña a la NCT. Asimismo, algunos inmunosupresores activan el SRA y la angiotensina II es un potente estímulo de la formación de TGF- $\beta$ 1. Por tanto, el bloqueo de este sistema pudiera ser una alternativa terapéutica para evitar o minimizar la NCT. Estudios recientes han demostrado que la administración de losartán a pacientes trasplantados con NCT, disminuye significativamente los niveles de TGF- $\beta$ 1<sup>180,226,227</sup>. De confirmarse estos efectos en futuros estudios, estas sustancias podrían ser una opción terapéutica atractiva para reducir esta complicación.

Los ácidos grasos omega-3 tienen propiedades anti-proteínúricas y anti-inflamatorias a través de modular la producción de prostaglandinas vasoconstrictoras y disminuir la generación de TNF- $\alpha$  e IL-1<sup>228</sup>. En el trasplante renal se ha observado un modesto descenso de estas citoquinas durante los episodios de rechazo agudo<sup>229</sup>, así como una estabilidad de la función renal en pacientes con NCT<sup>230</sup>. Queda por aclarar si su administración continuada desde etapas precoces del trasplante reduce la tasa de aparición de NCT.

## TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y NCT

### Introducción

La nefropatía crónica del trasplante (NCT) constituye una entidad heterogénea, de etiología multifactorial, y caracterizada por la presencia de manera progresiva de insuficiencia renal acompañada de hipertensión arterial y proteinuria. Histológicamente se caracteriza por sustitución del parénquima renal por tejido fibroso, siendo las lesiones características la presencia de arteriopatía proliferativa, atrofia tubular y glomerulosclerosis. La etiología de la NCT es multifactorial, estando implicado factores inmunológicos, especialmente el desarrollo de rechazo agudo (clínico y/o subclínico) y anticuerpos anti-HLA, y factores no-inmunológicos, como la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina (ICN), la hipertensión arterial, la presencia de proteinuria y lesiones asociadas al síndrome de isquemia-reperfusion. Por la etiología multifactorial de la NCT, el tratamiento inmunosupresor tiene una enorme relevancia tanto en la prevención y como en el desarrollo de la NCT. El fármaco inmunosupresor ideal para la prevención de la NCT sigue sin existir y consistiría en un potente y selectivo fármaco inmunosupresor,

#### 4. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA NCT

que bloquee de manera selectiva no solamente la respuesta T sino también la B, elevada eficacia en la prevención de los episodios de rechazo agudo, sin efectos nefrotóxicos, con un potente efecto antiproliferativo y un buen perfil de seguridad, especialmente cardio-vascular. Para analizar la relevancia del tratamiento inmunosupresor en la modificación de la historia natural de la NCT se revisarán los fármacos inmunosupresores de manera independiente, para concluir con un resumen sobre el impacto del tratamiento inmunosupresor en el desarrollo de la NCT.

##### **Corticosteroides**

La utilización de corticosteroides es prácticamente universal en el trasplante renal por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. El efecto antiinflamatorio y antiproliferativo de los corticosteroides podría tener algún papel en la prevención de la NCT. A pesar de ello, son bien conocidos los innumerables efectos adversos asociados a su uso, especialmente la inducción de factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipemia e hipertensión arterial) y el desarrollo de osteoporosis. En general dichos efectos adversos aparecen a largo plazo y suelen ser dosis dependientes. Por este perfil de seguridad adverso asociado al tratamiento con corticosteroides se han hecho múltiples intentos de eliminación y/o supresión en el trasplante renal con más o menos éxito. Uno de los primeros estudios fue un multicéntrico canadiense realizado a finales de los años 80, con relativamente pocos pacientes, pero cuyos resultados fueron bastante negativos al observarse mayor incidencia de NCT en los pacientes a los cuales se les suspendieron los esteroides. Revisado el trabajo con detalle, los datos son menos evidentes y probablemente los pacientes a los cuales se les suprimió los esteroides partían de una situación funcional peor que el grupo en el cual se mantuvo el tratamiento con esteroides. Estudios recientes y con la utilización de los nuevos fármacos inmunosupresores demuestran la posibilidad de suprimir los esteroides a medio-corto plazo postrasplante sin incrementar el riesgo de desarrollar rechazo agudo ni NCT. La supresión racional y progresiva de los corticoides debería ser un objetivo terapéutico primordial en todos los pacientes trasplantados renales, a excepción de los pacientes de riesgo inmunológico, para evitar la morbi-mortalidad asociada a su utilización crónica. El efecto antiproliferativo y antiinflamatorio de los corticoides debería quedar compensado por los fármacos inmunosupresores actuales, especialmente MPAs (Mofetil-Micofenolato y MPA) e inhibidores de

mTOR (Sirolimus y Everolimus), con potente acción antiproliferativa.

##### **Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)**

La valoración del papel de los inhibidores de la calcineurina (ICN) en la prevención y desarrollo de la NCT se realizará de manera conjunta, sin distinción entre ciclosporina y tacrolimus, dada su absoluta similitud en su mecanismo de acción y en su perfil de seguridad. Además, la mayoría de estudios comparativos entre los dos inhibidores de la calcineurina, coinciden en sus resultados tanto en la incidencia de rechazo agudo como en el desarrollo de NCT. Los ICN suponen un elemento fundamental en la fisiopatología de la NCT. Su introducción en la terapia inmunosupresora del trasplante renal supuso el avance más importante de los últimos 20 años en el mundo del trasplante de órganos, con un descenso significativo en la incidencia de rechazo agudo. Este descenso en la incidencia de rechazo agudo repercutió de manera muy positiva en los resultados de supervivencia del paciente e injerto en el primer año de trasplante renal. A pesar de ello, pronto se constató e identificó su efecto nefrotóxico, directamente relacionado con su mecanismo de acción, con el desarrollo de una severa vasoconstricción arteriolar, descenso del filtrado glomerular y presencia de una fibrosis intersticial creciente, con destrucción del parénquima renal y aparición de insuficiencia renal progresiva. Por lo tanto, los ICN presentan una dualidad respecto al desarrollo de la NCT, por una parte previenen su desarrollo por la prevención del rechazo agudo pero por otra parte participan de manera directa en su patogénesis a través de su efecto nefrotóxico, y probablemente también a través de la inducción de factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión arterial y dislipemia. Datos recientes del estudio australiano de Nankivell y Chapman, con biopsias de protocolo practicadas a trasplantados reno-pancreáticos durante 10 años de evolución postrasplante demuestran el carácter universal y progresivo de la nefrotoxicidad asociada a los ICN y su importante contribución en el desarrollo de la NCT. Además, datos del Hospital Ramón y Cajal de Madrid y un estudio australiano reciente demuestran como la supervivencia del injerto a largo plazo (> 10 años) es superior en los pacientes libres de ICN y tratados con azatioprina frente a los que mantenían el tratamiento con ciclosporina. Superado el primer año de trasplante, la eliminación de los ICN se asocia a una mejor función renal y mayor supervivencia del injerto renal, probablemente relacionado con la au-

sencia de nefrotoxicidad y un menor desarrollo de NCT. Resulta difícil definir la situación actual de los ICN en el desarrollo de la NCT por la posibilidad de su utilización en combinación con MMF o con Sirolimus. La combinación de ICN con MMF o SRL permite una minimización sustancial en las dosis y niveles de los ICN que probablemente evita, al menos en parte, su efecto nefrotóxico y profibrogénico y el posible desarrollo de NCT. A pesar de ello, la administración de ICN está inevitablemente asociada al desarrollo de nefrotoxicidad y secundariamente de fibrosis renal y NCT, aunque este efecto es dosis-niveles dependientes y ocurre de manera crónica en el tiempo. También debemos comentar que la sensibilidad del injerto renal al efecto nefrotóxico de la ICN es distinta dependiendo del estado nefrológico previo del riñón y especialmente de la edad del donante. Injertos procedentes de donantes de edad avanzada y/o marginal son mucho más sensibles al efecto nefrotóxico de los ICN que riñones de donantes jóvenes u óptimos.

### **Fármacos antimetabolitos - Inhibidores de la síntesis de purinas (azatioprina, mofetil-micofenolato y MPA)**

Resulta difícil definir el papel de los fármacos antimetabolitos en la prevención de la NCT, ya que en general suponen la segunda línea terapéutica en la terapia inmunosupresora en trasplante renal. Su efecto preventivo de la NCT podría analizarse desde cinco distintos mecanismos de acción: i) Efecto sobre la prevención del rechazo agudo; ii) Efecto en la minimización de los ICN; iii) Sustitución de los ICN en el postrasplante a medio plazo; iv) Ausencia de nefrotoxicidad y no inducción de factores de riesgo cardiovascular, y v) Efecto directo antiproliferativo. Es posible que su efecto final en la prevención de la NCT sea una combinación de todos ellos, pero lo cierto es que la introducción de esos fármacos, especialmente el MMF, ha tenido un impacto positivo en los resultados a largo plazo del trasplante renal, probablemente a través de una reducción muy significativa en la incidencia de rechazo agudo y también a través de una disminución en la incidencia de NCT al permitir la minimización de los ICN y por su efecto antiproliferativo. En general, los datos-resultados de los distintos fármacos antimetabolitos podrían ser extrapolables entre ellos, aunque su distinta evolución histórica dificulta este análisis. A pesar de ello, resulta evidente que el potencial inmunosupresor de MMF es muy superior a la Azatioprina, con una reducción muy significativa en la incidencia de rechazo agudo al comparar los resultados de los dos fármacos en combinación con ci-

closporina A. Respecto al MPA con recubrimiento entérico, a pesar de su correcto diseño teórico, no parece aportar ventajas sustanciales respecto al MMF, ni en términos de eficacia ni de tolerancia gastrointestinal.

Para analizar el impacto de estos fármacos en el desarrollo de la NCT, comentaremos cada uno de los puntos referidos anteriormente:

- i) Prevención en el desarrollo de rechazo agudo. Es evidente que el RA es un factor decisivo en el desarrollo de la NCT, y la introducción de los fármacos antimetabolitos, especialmente MMF, redujo de manera significativa la incidencia de RA. Por la tanto y a través de este mecanismo, MMF podría colaborar de manera decisiva en la prevención de la NCT.
- ii) Efecto en la minimización de los ICN. La introducción de estos fármacos, especialmente MMF, permite la minimización de los ICN. Ya se ha comentado que el efecto nefrotóxico de los ICN es dosis-niveles dependientes, por lo cual la reducción sustancial en las dosis y niveles de los ICN y su asociación con MMF debería reducir significativamente su impacto nefrotóxico y secundariamente el desarrollo de NCT.
- iii) Sustitución de los ICN en el postrasplante a medio plazo. La mayoría de datos en este aspecto son respecto a la azatioprina, sustituyendo a la ciclosporina después del primer año de trasplante renal. En los años 80, fue una política bastante generalizada la supresión de la ciclosporina con la introducción de la azatioprina. El desarrollo de rechazo agudo coincidiendo con este cambio de tratamiento inmunosupresor obligó a la mayoría de unidades a abandonar esta política. A pesar de ello, cuando se revisan los resultados a largo plazo se observa que la supervivencia del injerto es superior en los pacientes libres de ICN y convertidos a azatioprina. Existen pocos datos respecto a MMF, aunque en los últimos años diversos protocolos han analizado esta posibilidad. Los primeros estudios también se acompañaron de una incidencia excesivamente alta y no tolerable de RA, lo cual provoca una cierta decepción con esta política y no se generalizó su aplicación. A pesar de ello, estudios recientes en grupos seleccionados de pacientes demuestran la utilidad de esta práctica, con una mejoría significativa en los parámetros de función renal, y una inci-

#### 4. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA NCT

dencia mínima de RA. Además de la mejoría en la función renal también se observa una mejoría de los parámetros de riesgo cardiovascular. Se precisarían estudios controlados-prospectivos para determinar las ventajas de esta conversión de ICN a MMF.

- iv) Ausencia de nefrotoxicidad y no inducción de factores de riesgo cardiovascular. La ausencia de nefrotoxicidad y su buen perfil de seguridad cardiovascular es otro aspecto importante de los fármacos antimetabolitos que colaborara de manera decisiva en la prevención de la NCT, bien en terapias combinadas con ICN a dosis reducidas o en terapias libres de ICN.
- v) Efecto directo antiproliferativo. Exclusivo de MMF, podría tener un impacto positivo en la prevención de la NCT. La capacidad antiproliferativa de MMF podría prevenir las lesiones vasculares asociadas a la NCT, y que con frecuencia resultan decisivas para su evolución posterior. Estudios recientes demuestran esta capacidad en la prevención de la enfermedad vascular del injerto, forma clínica de rechazo crónico en trasplante cardíaco y con bastante similitud con la nefropatía crónica del injerto.

En resumen, los fármacos inmunosupresores antimetabolitos, y especialmente los MPAs, podrían tener un papel decisivo en la prevención de la NCT a través de todos los mecanismos antes referidos. A pesar de ello NO existe hasta la fecha ningún estudio prospectivo con biopsias de protocolo que demuestre este efecto preventivo. Los datos histológicos a 3 años con la utilización de MMF son relativamente parecidos a los observados previamente, sin un impacto decisivo en su prevención. Un porcentaje importante de los pacientes del estudio de Nankivell-Chapman estaba bajo tratamiento con azatioprina o MMF, y la presencia de NCT fue casi universal a partir del segundo año de trasplante renal. Precisamos estudios prospectivos, randomizados a largo plazo, y con biopsias de protocolo, para poder confirmar la capacidad preventiva del MMF en el desarrollo de la NCT.

#### **Inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus)**

La introducción de Sirolimus en el mundo de la inmunosupresión es relativamente reciente, por lo cual existe poca evidencia sobre su capacidad en la

prevención de la NCT. A pesar de ello, y al menos desde la perspectiva teórica, los inhibidores de mTOR (Sirolimus y Everolimus) serían los fármacos de elección en el tratamiento y prevención de la NCT. Por su potente y selectivo efecto inmunosupresor, su capacidad antiproliferativa, la ausencia de nefrotoxicidad y un favorable perfil cardiovascular, la introducción de los inhibidores de mTOR en el trasplante renal debería cambiar la historia natural de la NCT. La mayoría de estudios disponibles son con SRL, pero su idéntico mecanismo de acción y perfil de seguridad con EVE, podrían permitir extrapolar los datos entre los dos inhibidores de mTOR disponibles actualmente en el mercado de la inmunosupresión.

Los datos que disponemos actualmente sobre la utilización de SRL en trasplante renal y su relevancia en el desarrollo y prevención de la NCT podemos resumirlos en cuatro aspectos distintos: i) Combinación con IC; ii) Supresión precoz de IC; Terapia libre de IC, y iv) Conversión crónica a SRL.

- i) Combinación con ICN. La combinación de los inhibidores de mTOR (SRL o EVE) con los ICN (ciclosporina o tacrolimus) se acompaña a medio plazo (1-2 años postrasplante) de un deterioro de la función renal en comparación con terapias libres de mTOR (ICN + MMF), debido probablemente a un incremento del efecto nefrotóxico de los ICN. No existen datos histológicos que avalen esta peor función renal, pero seguramente obedece a un mayor grado de fibrosis renal y a una mayor incidencia de NCT. Datos en modelos experimentales confirman la mayor severidad de la nefrotoxicidad asociado a los IC, cuando se asocian con inhibidores de mTOR. Por todo ello, parece poco recomendable las terapias combinadas de mTOR + ICN durante periodos prolongados, a pesar de su elevada eficacia en la prevención de los episodios de rechazo agudo. Debería plantearse a medio plazo la eliminación de los ICN o por lo menos su minimización.
- ii) Supresión precoz de ICN. Datos del estudio 310 (RMR) demuestran la posibilidad de suprimir los ICN en los primeros meses postrasplante con la utilización de SRL. La supresión de los ICN se acompaña de una mejoría significativa de la función renal (FGR) que se va incrementando con el paso del tiempo, una mejoría significativa de las lesiones de cronicidad en la biopsia renal, y de manera muy relevante de una mejoría significativa en la su-

pervivencia del injerto a partir del 4º año de trasplante renal. El discreto incremento en la incidencia de rechazo agudo (< 5%) que se observa coincidiendo con la supresión del ICN no parece tener ninguna repercusión negativa en la evolución posterior del injerto renal. Datos del estudio 310 avalan la supresión de los ICN y la utilización de SRL como una estrategia correcta en la prevención de la NCT y en la mejoría de los resultados de supervivencia del injerto renal a medio-largo plazo.

- iii) Terapia libre de ICN. Parecería razonable que las terapias libres de ICN fueran la mejor estrategia en la prevención de la NCT, siempre que estas terapias se acompañaran de una baja incidencia de rechazo agudo con un buen perfil de seguridad. Existen hasta la fecha pocas evidencias al respecto, pero los trabajos de S. Flechner apuntan a que la combinación de SRL + MMF con pautas de inducción tienen una incidencia muy baja de rechazo agudo (< 10%), un buen perfil de seguridad, una mejor función renal (FGR) que las pautas clásicas de ICN + MMF, y lo más destacable a los dos años del trasplante la incidencia de NCT es significativa inferior en el grupo libre de ICN respecto al tratado con ICN + MMF (25 vs 70%). El estudio además demuestra una mayor activación de los genes profibrogenéticos en el grupo tratado con ICN respecto al grupo SRL + MMF. Los datos son preliminares y únicamente incluyen un total de 65 pacientes, pero en la actualidad hay tres grandes estudios en marcha que podrían confirmar esta hipótesis, el estudio Symphony con una rama libre de ICN (SRL + MMF + Daclizumab), el estudio Orion (SRL + MMF + Basiliximab) y el estudio 318 (SRL + MMF + Basiliximab). En los tres estudios hay un grupo control con terapia convencional de ICN (CsA o TAC) + MMF, los estudios tienen una duración de dos años, y en alguno de ellos se practican a los dos años biopsias de protocolo que podrían confirmar una menor incidencia de NCT en las ramas libres de ICN. Estos tres estudios deberían confirmar los beneficios de las terapias libres de ICN en la prevención de la NCT, con mejoría de los resultados de supervivencia del injerto a medio-largo plazo.
- iv) Conversión crónica a SRL. Finalmente esta podría ser una estrategia en la prevención y/o tratamiento de la NCT. Respecto a la conver-

sión a SRL una vez esta ya definida la NCT, existen pocos datos histológicos que avalen una involución de las lesiones crónicas de NCT post-conversión. Los estudios publicados hasta la fecha NO practican biopsias renales después de la conversión, y únicamente demuestran una mejoría significativa de la función renal en un subgrupo de pacientes (75% del total). Series recientes de conversión a SRL por NCT demuestran la necesidad de practicar esta conversión de manera precoz, con deterioros moderados de la función renal, y especialmente en ausencia de proteinuria masiva. Debemos esperar los datos del macroestudio CONVERT (# 318), que se practican biopsias basales y a los dos años de la conversión para confirmar la regresión y/o mejoría de la histología renal con la supresión del IC, respecto al grupo mantenido con ICN. En algunos centros Americanos es una práctica habitual la sustitución de los ICN a los pocos meses del trasplante, una vez superado el postrasplante inmediato, evitado el rechazo agudo y los problemas quirúrgicos y de retraso de la función renal. A pesar de ello es todavía pronto para afirmar que esta estrategia se acompaña de una reducción significativa en la incidencia de NCT. En general parece razonable pensar en la posibilidad de convertir terapias con ICN a mTOR, pero siempre se deberían de realizar de manera precoz, sin esperar a la existencia de lesiones severas de NCT que en muchos casos resultarían irreversibles. Además, en casos de lesiones evolucionadas de NCT, la conversión a SRL podría resultar contradictoria al incrementar la magnitud de la proteinuria y probablemente acelerar la progresión de la insuficiencia renal crónica.

### **Terapias de inducción: anticuerpos mono y policlonales**

Existen pocas evidencias sobre el papel de las terapias de inducción en la prevención de la NCT. La indicación y el objetivo fundamental de las terapias de inducción con anticuerpos mono o policlonales es la prevención de los episodios de rechazo agudo. La mayoría de estudios con terapias de inducción se limitan a referir una disminución en la incidencia de rechazo agudo, sin presentar datos a largo plazo de supervivencia del injerto y paciente o sobre la incidencia de NCT. Es evidente que el RA es un factor favorecedor del desarrollo de NCT, por lo tanto su

#### 4. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA NCT

prevención debería asociarse a una menor incidencia de NCT. A pesar de ello, las terapias de inducción se administran durante periodos muy cortos de tiempo, en el postrasplante inmediato, y es durante este periodo cuando protegen del desarrollo de RA. Existen algunos datos poco consistentes de que el tratamiento con Thymoglobulina, especialmente a dosis elevadas, podría favorecer la adquisición de tolerancia, lo que redundaría positivamente en una baja incidencia de NCT a través de la eliminación del componente inmunológico de la NCT y ofreciendo la posibilidad de suprimir la terapia inmunosupresora. Otra ventaja de las terapias de inducción es la posibilidad de evitar y/o minimizar la administración de ICN en el postrasplante inmediato, evitando de este modo su efecto nefrotóxico y el posible efecto lesivo sobre un injerto renal tremendamente sensible en esta fase por el síndrome de isquemia-reperfusión. Las pautas de inducción permiten terapias libres de IC, con la asociación de SRL + MMF, con una muy baja incidencia de rechazo agudo y un aceptable perfil de seguridad. En resumen, es difícil definir el papel de las terapias de inducción en el desarrollo de la NCT, pero su correcta utilización disminuye de manera significativa la incidencia de rechazo agudo y permite utilizar pautas libres de ICN que deberían ir acompañadas de una menor incidencia a largo plazo de NCT.

##### **Nuevos fármacos inmunosupresores**

Existen pocos datos respecto al papel de los nuevos fármacos inmunosupresores en la prevención de la NCT. El desarrollo de la NCT es un proceso crónico que suele ocurrir a partir del 3-4 año de trasplante renal, y que requiere para su diagnóstico precoz la práctica de biopsias de protocolo. Hasta la fecha ningún fármaco en desarrollo ha demostrado ninguna capacidad en la prevención de la NCT. Los estudios de desarrollo de los nuevos fármacos in-

munosupresores se limitan a demostrar su utilidad y eficacia en la prevención del rechazo agudo, sin marcarse como objetivo la prevención de la NCT. Dichos estudios suelen tener una duración muy limitada en el tiempo (6-24 meses), lo cual impide poder analizar su influencia en el desarrollo de NCT. De los fármacos actualmente en desarrollo, el único que podría tener alguna capacidad en la prevención de la NCT es el Belatacept (LEA29Y), potente anticuerpo monoclonal bloqueante de la co-estimulación (anti-CD28), con elevada eficacia en la prevención del rechazo agudo, sin efectos nefrotóxicos y con un buen perfil de seguridad. Su única limitación estriba en su administración por vía parenteral.

Datos recientes de Belatacept confirman su capacidad en la prevención del RA con un buen perfil de seguridad y una mejoría significativa de la función renal al año de trasplante en comparación pautas de ICN + MMF. Estudios prospectivos a largo plazo de este y otros fármacos inmunosupresores deberían demostrar su capacidad en la prevención de la NCT.

##### **RESUMEN Y CONCLUSIONES**

El tratamiento inmunosupresor juega un papel decisivo en el desarrollo de la NCT, previniendo o no la presencia de episodios de rechazo agudo clínico o subclínico, y por el efecto nefrotóxico asociado al tratamiento con inhibidores de la calcineurina. A pesar de esta importante participación, no existen demasiadas evidencias sobre la mejor opción terapéutica en la prevención de la NCT. La necesidad de estudios a largo plazo por el carácter crónico de la NCT y la práctica de biopsias de protocolo como elemento diagnóstico de la NCT, han limitado sensiblemente la utilización de la NCT como objetivo primario o secundario en la mayoría de ensayos clínicos sobre fármacos inmunosupresores<sup>15, 17, 100-102, 151, 152, 231-243</sup>.





## 5. Recomendaciones

Nefropatía crónica del trasplante	
Recomendación	Nivel evidencia
<b>IMPACTO DE LA NCT EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE</b>	
La Nefropatía crónica del trasplante es la primera causa de pérdida del injerto después del primer año post-trasplante, y es una entidad clínico-patológica de origen multifactorial caracterizada por daño túbulo-intersticial y vascular que se acompaña de deterioro progresivo de la función renal, hipertensión y proteinuria.	A
La vida media del injerto ha mejorado en la última década, siendo mayor en el trasplante de donante vivo, seguido del trasplante de cadáver con donante estándar y por último del trasplante de cadáver con criterios expandidos.	B
<b>FACTORES DE RIESGO NO INMUNOLÓGICOS: FACTORES GENÉTICOS</b>	
Algunos polimorfismos genéticos del donante y receptor de las moléculas que intervienen en la patogénesis de la NCT pueden jugar un papel patogénico en el desarrollo y en la evolución de esta entidad.	C
<b>FACTORES DE RIESGO NO INMUNOLÓGICOS: RESTO DE FACTORES</b>	
Los factores de riesgo no inmunológicos que predisponen a la aparición de NCT son: Nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina Edad del donante Proceso de muerte cerebral Daño por isquemia-reperfusión Masa renal inadecuada Retraso en la función inicial del injerto Obesidad	B B B B B B B
Los factores de riesgo no inmunológicos que aceleran la progresión de la NCT son: Nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina Proteinuria Mala función renal Hipertensión Hiperglucemia post-trasplante Infección por CMV Infección por VHC Alteraciones lipídicas Consumo de tabaco	B B B B B C C C C
<b>FACTORES DE RIESGO INMUNOLÓGICOS</b>	
El grado de incompatibilidad HLA entre el donante cadáver y el receptor únicamente influye cuando se comparan situaciones entre la máxima y mínima compatibilidad, es decir, 0 y 6 antígenos HLA.	B



<b>Nefropatía crónica del trasplante</b>	
<b>Recomendación</b>	<b>Nivel evidencia</b>
La presencia de rechazo agudo se asocia a una peor supervivencia, así como su número e intensidad clínica e histológica.	B
La aparición post-trasplante de anticuerpos anti-HLA influye negativamente en la supervivencia del injerto a largo plazo.	A
En los pacientes diagnosticados de NCT se recomienda determinar anticuerpos donante-específicos.	D
Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-HLA en caso de empeoramiento de la función renal, creatinina sérica > 150 micromol/l (1,7 mg/dl) o antes de cambios en la inmunosupresión.	D
<b>DIAGNÓSTICO</b>	
La sospecha clínica de NCT requiere confirmación histológica.	A
La biopsia estaría indicada en pacientes con proteinuria > 1 g/24 h, incremento lento y progresivo de la creatinina sérica de al menos el 15% en los últimos 3 meses y/o función renal subóptima definida como creatinina sérica > 150 micromol/l (1,7 mg/dl).	C
Las biopsias de protocolo permitirían el diagnóstico precoz de la NCT.	B
La NCT diagnosticada en biopsias de protocolo es un predictor independiente de la supervivencia del injerto.	B
Existe controversia entre la relación de aparición de rechazo agudo subclínico y el desarrollo de NCT.	D
La coexistencia de NCT y rechazo subclínico en una biopsia de protocolo implica un peor pronóstico que la presencia de sólo una de estas lesiones.	B
La glomerulopatía del trasplante es un factor de mal pronóstico de la evolución de la NCT.	B
<b>MODIFICACIÓN DE FACTORES NO INMUNOLÓGICOS: HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	
La HTA es muy prevalente tras el trasplante renal, representa un marcador clínico de la NCT y contribuye a la pérdida del injerto y a la morbi-mortalidad de estos pacientes.	B
El objetivo terapéutico es mantener cifras de tensión arterial ≤ 130/80 en pacientes sin proteinuria, y ≤ 125/75 en aquellos con proteinuria post-trasplante.	B
En pacientes con proteinuria se debería iniciar el tratamiento con IECA o ARA.	C
En pacientes con HTA no controlada y/o deterioro de la función renal deben descartarse otras causas de HTA, especialmente una estenosis de la arteria del injerto renal.	C
La retirada de esteroides y/o la conversión de CsA a TAC o a un inhibidor de mTOR puede disminuir las cifras de tensión arterial.	B



Nefropatía crónica del trasplante	
Recomendación	Nivel evidencia
<b>MODIFICACIÓN FACTORES NO INMUNOLÓGICOS: PROTEINURIA</b>	
La proteinuria es frecuente tras el trasplante renal y se asocia a la pérdida del injerto y a la morbi-mortalidad de los enfermos con injerto renal.	B
Los fármacos de elección son los IECA y los ARA. El tratamiento debe perseguir el objetivo de mantener cifras < 0,5 g/día.	B
<b>MODIFICACIÓN FACTORES NO INMUNOLÓGICOS: HIPERLIPIDEMIA</b>	
La modificación de la inmunosupresión puede contribuir a mejorar el perfil lipídico post-trasplante renal.	B
Existen controversias en el papel del tratamiento hipolipemiante (estatinas y fibratos) en la prevención de la NCT.	D
<b>MODIFICACIÓN FACTORES NO INMUNOLÓGICOS: HIPERGLUCEMIA</b>	
Los cambios en la inmunosupresión pueden contribuir a minimizar esta complicación post-trasplante renal.	B
<b>MODIFICACIÓN FACTORES NO INMUNOLÓGICOS: SOBREPESO</b>	
En el post-trasplante renal es aconsejable el ejercicio moderado, control dietético y en los casos de obesidad mórbida que no responda a las medidas anteriores debe plantearse la cirugía bariátrica.	C
La retira de esteroides puede contribuir a mejorar la obesidad post-trasplante.	C
<b>MODIFICACIÓN FACTORES NO INMUNOLÓGICOS: FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS Y OTRAS MEDIDAS</b>	
Los IECA/ARAI por sus efectos antiproteinúrico y antifibrótico pueden prevenir la aparición de la NCT.	C
No hay evidencias de que los ácidos grasos omega-3 frenen la progresión de la NCT.	A
<b>TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR</b>	
La incidencia de NCT es prácticamente la misma entre terapias con ciclosporina y tacrolimus como inmunosupresión de base.	A
La retirada precoz de ciclosporina seguida del tratamiento con sirolimus en pacientes de bajo riesgo inmunológico se asocia a una menor incidencia de NCT y mejor supervivencia del injerto respecto al tratamiento continuado con ambos fármacos.	A
El tratamiento prolongado con IC se asocia a una mayor incidencia de NCT respecto a las terapias libres de IC.	B
La supresión de los esteroides a medio-largo plazo no se acompaña de un efecto negativo en la supervivencia del injerto.	B
El tratamiento prolongado con MMF se acompaña de una disminución en la incidencia de NCT respecto del tratamiento prolongado con azatioprina.	B



## 6. Referencias

- Hernández D, García López F: [Clinical trials in renal transplantation: many and few. Analysis of the evidence]. *Nefrología* 23 (3): 211-218, 2003.
- Serón D, Arias M, María Campistol J, María Morales J: The Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario. *Transplantation* 76 (11): 1588-1594, 2003.
- Serón D. Risk Factors for Chronic Allograft Nephropathy in Spain between 1990 and 1998: Introduction. *Nephrol Dial Transplant* 19 Supl. 3: III5-III7, 2004.
- Pascual J, Hernández D: Resultados del trasplante renal: ensayos clínicos y registros. En: Arias M, editor. Métodos estadísticos en el trasplante renal. Biblioteca de Trasplantes Siglo XXI. Madrid: *Drug Pharma* 2004. pp. 163-197.
- van der Meulen JH, Jacob M, Copley L. Assessing the quality of the data in a transplant registry: the European Liver Transplant Registry. *Transplantation* 75 (12): 2164-2167, 2003.
- European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 15 Supl. 7: 1-85, 2000.
- Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels) 2001 [cited 2005 2005, Sep 22]; Available from: file:///C:/:/%5CART%EDculos%20pdf%5 Clevels\_of\_evidence.pdf
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, y cols.: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341 (23): 1725-1730, 1999.
- Halloran PF: Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 351 (26): 2715-2729, 2004.
- Sahadevan M, Kasiske B: Long term posttransplant management and complications. En: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- 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 (8): 580-590, 2002.
- Monaco AP, Burke JF, Jr., Ferguson RM, Halloran PF, Kahan BD, Light JA y cols.: Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis* 33 (1): 150-160, 1999.
- 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 (24): 2326-2333, 2003.
- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T y cols.: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55 (2): 713-23, 1999.
- 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 (12): 1736-1740, 1998.
- Moreso F, Serón D, Carrera M, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Hueso M, y cols.: Baseline immunosuppression is associated with histological findings in early protocol biopsies. *Transplantation* 78 (7): 1064-1068, 2004.
- Ruiz JC, Campistol JM, Grinyo JM, Mota A, Prats D, Gutiérrez JA, y cols.: Early Cyclosporine A Withdrawal in Kidney-Transplant Recipients Receiving Sirolimus Prevents Progression of Chronic Pathologic Allograft Lesions. *Transplantation* 78 (9): 1312-1318, 2004.
- Morales JM: Manejo clínico en el período postrasplante. Rechazo del trasplante renal. En: Hernando Avendaño L, editor. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Panamericana; 2003.
- Escallada R. El concepto de semivida como predictor de la supervivencia a largo plazo. En: Arias M, editor. Monografía: Roche.
- 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 (9): 605-612, 2000.
- 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 (8): 1289-1295, 2004.
- Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. En: Cecka JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants*. Los Angeles; 2004.
- Akalin E, Murphy B: Gene polymorphisms and transplantation. *Curr Opin Immunol* 13 (5): 572-576, 2001.
- Hahn AB, Kasten-Jolly JC, Constantino DM, Graffunder E, Singh TP, Shen GK y cols.: TNF-alpha, IL-6, IFN-gamma, and IL-10 gene expression polymorphisms and the IL-4 receptor alpha-chain variant Q576R: effects on renal allograft outcome. *Transplantation* 72 (4): 660-665, 2001.
- Melk A, Henne T, Kollmar T, Strehlau J, Latta K, Offner G y cols.: Cytokine single nucleotide polymorphisms and intrarenal gene expression in chronic allograft nephropathy in children. *Kidney Int* 64 (1): 314-320, 2003.
- Inigo P, Lario S, Campistol JM, Bescos M, Campos B, Oppenheimer F: Role of transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in the development of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients. *Nefrología* 23 (4): 312-320, 2003.
- Babel N, Cherepnev G, Kowalenko A, Horstrup J, Volk HD, Reinke P: Nonimmunologic complications and gene polymorphisms of immunoregulatory cytokines in long-term renal transplants. *Kidney Int* 66 (1): 428-432, 2004.
- Tinckam K, Rush D, Hutchinson I, Dembinski I, Pravica V, Jeffery J y cols.: The relative importance of cytokine gene polymorphisms in the development of early and late acute rejection and six-month renal allograft pathology. *Transplantation* 79 (7): 836-841, 2005.
- Wramner LG, Norrby J, Hahn-Zoric M, Ahlmen J, Borjesson PA, Carlstrom J y cols.: Impaired kidney graft survival is associated with the TNF-alpha genotype. *Transplantation* 78 (1): 117-121, 2004.
- Kruger B, Schroppel B, Ashkan R, Marder B, Zulke C, Murphy B y cols.: A Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) polymorphism and outcome after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 13 (10): 2585-2589, 2002.
- Lemos FB, Mol WM, Roodnat JL, Uitterlinden A, Ijzermans JN, Weimar W y cols.: The beneficial effects of recipient-derived vascular endothelial growth factor on graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 79 (9): 1221-1225, 2005.
- Salido E, Martín B, Barrios Y, Linares JD, Hernandez D, Cobos M, y cols.: The PIA2 polymorphism of the platelet glycoprotein IIIa gene as a risk factor for acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 10 (12): 2599-2605, 1999.
- Cobo M, Barrios Y, Inigo P, Bigo C, Álvarez A, Martín B y cols.: Analysis of genetic risk factors associated to chronic nephropathy of renal transplant: genetic polymorphisms of cytokines, adhesion molecules, platelet-coagulation system and cardiovascular risk markers. *Nefrología* 24 Supl. 4: 49-56, 2004.
- Bejge J, Kreutz R, Tscherkaschina I, Scherer S, Sharma AM, Zidek W y cols.: Matrix analysis for the dissection of interactions of G-protein beta-3 subunit C825T genotype, allograft function, and posttransplant hypertension in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 40 (6): 1319-1324, 2002.
- Prasad GV, Pinnaduwege D, Parkes RK, Midgley J, Balfe JW, Hegele RA y cols.: Angiotensinogen M235T genotype predicts progression in chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation* 75 (2): 209-216, 2003.
- Broekroelofs J, Stegeman CA, Navis G, Tegzess AM, De Zeeuw D, De Jong PE: Risk factors for long-term renal survival after renal transplantation: a role for angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) polymorphism? *J Am Soc Nephrol* 9 (11): 2075-2081, 1998.
- Akcaay A, Sezer S, Ozdemir FN, Arat Z, Atac FB, Verdi H y cols.: Association of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and endothelial nitric oxide synthase with chronic renal transplant dysfunction. *Transplantation* 78 (6): 892-898, 2004.
- Slowinski T, Diehr P, Kleemann P, Fritsche L, Renders L, Budde K y cols.: No association between renin-angiotensin system

- gene polymorphisms and early and long-term allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 19 (11): 2846-2851, 2004.
39. Hueso M, Alía P, Moreso F, Beltran-Sastre V, Riera L, González C y cols.: Angiotensin converting enzyme genotype and chronic allograft nephropathy in protocol biopsies. *J Am Soc Nephrol* 15 (8): 2229-2236, 2004.
  40. Roussos L, Flor n C, Carlson J, Svensson PJ, Wallmark A, Ekberg H: Increased prevalence of apolipoprotein E3/E4 genotype among Swedish renal transplant recipients. *Nephron* 83 (1): 25-30, 1999.
  41. Rodrigo E, González-Lamuno D, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, Isla D, González-Cotruello J y cols.: Apolipoprotein C-III and E polymorphisms and cardiovascular syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance in renal transplantation. *Am J Transplant* 2 (4): 343-348, 2002.
  42. Cofán M, Cofán F, Campos B, Casals E, Zambon D, Ros E y cols.: Effect of apolipoprotein polymorphisms in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 35 (5): 1725-1726, 2003.
  43. Hernández D, Salido E, Linares J, Cobo MA, Barrios Y, Rufino M y cols.: Role of apolipoprotein E epsilon 4 allele on chronic allograft nephropathy after renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 36 (10): 2982-2984, 2004.
  44. Gjertson DW: A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years post-transplantation: 1996 UNOS Update. *Clin Transpl* 1996: 343-360, 1996.
  45. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S, Cho YW. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant* 11 (5 Pt 1): 366-372, 1997.
  46. Takemoto SK, Cho YW, Gjertson DW: Transplant risks. *Clin Transpl* 1999: 325-334, 1999.
  47. Cho YW: Expanded criteria donors. *Clin Transpl* 1998: 421-436, 1998.
  48. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis, II, Ringers J, Rosendaal FR, Laas FH y cols.: Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 12 (7): 1538-1546, 2001.
  49. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Marques M, Pérez-Contín MJ, Fernández-Pérez C, Contreras E y cols.: Does renal mass exert an independent effect on the determinants of antigen-dependent injury? *Transplantation* 71 (3): 381-386, 2001.
  50. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R y cols.: Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 69 (7): 1352-1357, 2000.
  51. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D: Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 13 (8): 2152-2159, 2002.
  52. Roodnat JJ, Zietse R, Mulder PG, Rischen-Vos J, Van Gelder T, JN II y cols.: The vanishing importance of age in renal transplantation. *Transplantation* 67 (4): 576-580, 1999.
  53. Halloran PF, Melk A, Barth C Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 10 (1): 167-181, 1999.
  54. Ferlicot S, Youssef N, Feneux D, Delhommeau F, Paradis V, Bedossa P: Measurement of telomere length on tissue sections using quantitative fluorescence *in situ* hybridization (Q-FISH). *J Pathol* 200 (5): 661-666, 2003.
  55. Chkhotua AB, Gabusi E, Altimari A, D'Errico A, Yakubovich M, Vienken J y cols.: Increased expression of p16 (INK4a) and p27 (Kip1) cyclin-dependent kinase inhibitor genes in aging human kidney and chronic allograft nephropathy. *Am J Kidney Dis* 41 (6): 1303-1313, 2003.
  56. Cornell LD, Colvin RB: Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14 (3): 229-234, 2005.
  57. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Beato F, Milford EL, Hancock WW y cols.: Accelerated rejection of renal allografts from brain-dead donors. *Ann Surg* 232 (2): 263-271, 2000.
  58. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 333 (6): 333-336, 1995.
  59. Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 1998: 1-16, 1998.
  60. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Marqués M, Blanco J, Torrente J, Conesa J y cols.: Does donor brain death influence acute vascular rejection in the kidney transplant? *Transplantation* 78 (1): 142-146, 2004.
  61. Sánchez-Fructuoso A, Prats Sanchez D, Marques Vidas M, Lopez De Novales E, Barrientos Guzman A. Non-heart beating donors. *Nephrol Dial Transplant* 19 Supl. 3: III26-III31, 2004.
  62. Koning OH, Ploeg RJ, van Bockel JH, Groenewegen M, van der Woude FJ, Persijn GG y cols.: Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group. *Transplantation* 63 (11): 1620-1628, 1997.
  63. Lu CY, Penfield JG, Kielar ML, Vázquez MA, Jeyarajah DR. Hypothesis: is renal allograft rejection initiated by the response to injury sustained during the transplant process? *Kidney Int* 55 (6): 2157-2168, 1999.
  64. Castañeda MP, Swiatecka-Urban A, Mitsnefes MM, Feuerstein D, Kaskel FJ, Tellis V y cols.: Activation of mitochondrial apoptotic pathways in human renal allografts after ischemiareperfusion injury. *Transplantation* 76 (1): 50-4.
  65. Swanson SJ, Hypolite IO, Agodoa LY, Batty DS, Jr., Hshieh PB, Cruess D y cols.: Effect of donor factors on early graft survival in adult cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2 (1): 68-75, 2002.
  66. Brenner BM, Mackenzie HS: Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl.* 63: S124-S127, 1997.
  67. Gjertson DW, Dabrowska DM, Cui X, Cecka JM: Four causes of cadaveric kidney transplant failure: a competing risk analysis. *Am J Transplant* 2 (1): 84-93, 2002.
  68. Maranes A, Herrero JA, Marrón B, Marqués M, Cruceyra A, Portoles J y cols.: Functional glomerular reserve in recipients of en bloc pediatric transplant kidneys. *Transplantation* 65 (5): 677-680, 1998.
  69. Azuma H, Nadeau K, Mackenzie HS, Brenner BM, Tilney NL: Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 63 (4): 519-528, 1997.
  70. Humar A, Hassoun A, Kandaswamy R, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ: Immunologic factors: the major risk for decreased long-term renal allograft survival. *Transplantation* 68 (12): 1842-1846, 1999.
  71. Tong CY, Bakran A, Peiris JS, Muir P, Herrington CS: The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 74 (4): 576-578, 2002.
  72. Koskinen P, Lemstrom K, Mattila S, Hayry P, Nieminen MS: Cytomegalovirus infection associated accelerated heart allograft arteriosclerosis may impair the late function of the graft. *Clin Transplant* 10 (6 Pt 1): 487-493, 1996.
  73. Nadasdy T, Smith J, Laszik Z, Waner JL, Johnson LD, Silva FG: Absence of association between cytomegalovirus infection and obliterative transplant arteriopathy in renal allograft rejection. *Mod Pathol* 7 (3): 289-294, 1994.
  74. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, Sebille V, Andre-Garnier E, Imbert-Marcille BM: A Prospective Longitudinal Study of BK Virus Infection in 104 Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 5 (8): 1926-1933, 2005.
  75. Morales JM, Domínguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernández J, Escuin F: The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 Supl. 3: III72-III76, 2004.
  76. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G: Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 5 (6): 1452-1461, 2005.
  77. Gentil MA, Rocha JL, Rodríguez-Algarra G, Pereira P, López R, Bernal G y cols.: Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 14 (10): 2455-2460, 1999.
  78. Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsayy E, El-Husseini AA, Sheha GE, Sobh MA: The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 43 (1): 131-139, 2004.
  79. Lopez Hidalgo R, Gentil MA, Acosta D, Escobar MJ, Sánchez Ibáñez R, Astorga R: [Association between diabetes mellitus and hepatitis C in kidney transplant patients]. *Nefrología* 24 (6): 572-578, 2004.

80. Kasiske BL, Andany MA, Danielson B: A thirty percent chronic decline in inverse serum creatinine is an excellent predictor of late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 39 (4): 762-768, 2002.
81. Massy ZA, Guijarro C, Kasiske BL: Clinical predictors of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int Suppl.* 52: S85-S88, 1995.
82. van Es LA, Sijpkens YW, Paul LC: Surrogate markers of chronic allograft nephropathy. *Ann Transplant* 5 (2): 7-11, 2000.
83. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guardado A, Palomar-Fontanet R, Arias M: Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 19 Supl. 3: III47-III51, 2004.
84. Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JC, Riggio RR, Tapia L, Stenzel KH y cols.: Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 2 (5 Pt 1): 341-348, 1989.
85. Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 53 (1): 217-222, 1998.
86. Pratschke J, Paz D, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kofla G, Vergopoulos A y cols.: Donor hypertension increases graft immunogenicity and intensifies chronic changes in long-surviving renal allografts. *Transplantation* 77 (1): 43-48, 2004.
87. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *Jama* 283 (5): 633-638, 2000.
88. Modena FM, Hostetter TH, Salahudeen AK, Najarian JS, Matas AJ, Rosenberg ME: Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 52 (2): 239-244, 1991.
89. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA y cols.: Relationships between arterial hypertension and renal allograft survival in African-American patients. *Am J Kidney Dis* 29 (3): 419-427, 1997.
90. Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, Von Willebrand E, Krogerus L, Ahonen J y cols.: Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 57 (1): 68-72, 1994.
91. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int Suppl.* 52: S56-S59, 1995.
92. Carvalho MF, Soares V: Hyperlipidemia as a risk factor of renal allograft function impairment. *Clin Transplant* 15 (1): 48-52, 2001.
93. Roodnat JJ, Mulder PG, Zietse R, Rischen-Vos J, Van Riemsdijk IC, JN JJ y cols.: Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 69 (8): 1704-1710, 2000.
94. Moreso F, López M, Vallejos A, Giordani C, Riera L, Fulladosa X y cols.: Serial protocol biopsies to quantify the progression of chronic transplant nephropathy in stable renal allografts. *Am J Transplant* 1 (1): 82-88, 2001.
95. Orth SR, Ritz E, Schrier RW: The renal risks of smoking. *Kidney Int* 51 (6): 1669-77.
96. Kasiske BL, Klinger D: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11 (4): 753-759, 2000.
97. Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM: Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 71 (12): 1752-1757, 2001.
98. Nankivell BJ, Lau SG, Chapman JR, O'Connell PJ, Fletcher JP, Allen RD: Progression of macrovascular disease after transplantation. *Transplantation* 69 (4): 574-581, 2000.
99. Stoves J, Newstead CG: Variability of cyclosporine exposure and its relevance to chronic allograft nephropathy: a case-control study. *Transplantation* 74 (12): 1794-1797, 2002.
100. Gallagher MP, Hall BM, Craig JC, Geoffrey B, Tiller DJ, Eris J: A Randomized Controlled Trial of Cyclosporine Withdrawal in Renal-Transplant Recipients: 15-Year Results. *Transplantation* 78 (11): 1653-1660, 2004.
101. Marcen R, Pascual J, Teruel JL, Villafruela JJ, Rivera ME, Mampaso F y cols.: 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 (1): 57-62, 2001.
102. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J y cols.: Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant Int* 18 (1): 22-28, 2005.
103. Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre C y cols.: Sirolimus-Based Therapy Following Early Cyclosporine Withdrawal Provides Significantly Improved Renal Histology and Function at 3 Years. *Am J Transplant* 4 (6): 953-961, 2004.
104. Grinyo JM, Campistol JM, Paul J, García-Martínez J, Morales JM, Prats D y cols.: Pilot Randomized Study of Early Tacrolimus Withdrawal from a Regimen with Sirolimus Plus Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 4 (8): 1308-1314, 2004.
105. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H y cols.: De Novo Kidney Transplantation Without Use of Calcineurin Inhibitors Preserves Renal Structure and Function at Two Years. *Am J Transplant* 4 (11): 1776-1185, 2004.
106. Halloran PF: Call for revolution: a new approach to describing allograft deterioration. *Am J Transplant* 2 (3): 195-200, 2002.
107. Poggio ED, Clemente M, Riley J, Roddy M, Greenspan NS, DeJelo C y cols.: Alloreactivity in renal transplant recipients with and without chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 15 (7): 1952-1960, 2004.
108. Joosten SA, Sijpkens YWJ, Van Kooten C, Paul LC: Chronic renal allograft rejection: Pathophysiologic considerations. *Kidney International* 68 (1): 1-13, 2005.
109. Hariharan S, Kasiske B, Matas A, Cohen A, Harmon W, Rabb H: Surrogate Markers for Long-Term Renal Allograft Survival. *Am J Transplant* 4 (7): 1179-1183, 2004.
110. López-Hoyos M, Fernández-Fresnedo G, Pastor JM, Arias M: Anti HLA post-transplant antibodies. A new method of monitoring. *Nefrología* 24 Supl. 4: 62-66, 2004.
111. Terasaki PI: Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 3 (6): 665-673, 2003.
112. McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI: Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation* 69 (3): 319-326, 2000.
113. Sijpkens YW, Joosten SA, Wong MC, Dekker FW, Benediktsson H, Bajema IM y cols.: Immunologic risk factors and glomerular C4d deposits in chronic transplant glomerulopathy. *Kidney Int* 65 (6): 2409-2418, 2004.
114. Fernández-Fresnedo G, Pastor JM, López-Hoyos M, Ruiz JC, Zubimendi JA, González-Cotruello J y cols.: Relationship of donor-specific class-I anti-HLA antibodies detected by ELISA after kidney transplantation on the development of acute rejection and graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 18 (5): 990-995, 2003.
115. Christiaans MH, Nieman F, Van Hooff JP, Van den Berg-Loonen EM: Detection of HLA class I and II antibodies by ELISA and complement-dependent cytotoxicity before and after transplantation. *Transplantation* 69 (5): 917-927, 2000.
116. Crespo M, Pascual M, Tolckoff-Rubin N, Mauyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D y cols.: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 71 (5): 652-658, 2001.
117. Supón P, Constantino D, Hao P, Cagle L, Hahn A, Conti DJ y cols.: Prevalence of donor-specific anti-HLA antibodies during episodes of renal allograft rejection. *Transplantation* 71 (4): 577-580, 2001.
118. Piazza A, Poggi E, Borrelli L, Servetti S, Monaco PI, Buonomo O y cols.: Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: posttransplant analysis using flow cytometric techniques. *Transplantation* 71 (8): 1106-1112, 2001.
119. van der Mast BJ, Van Besouw NM, Witvliet MD, De Kuiper P, Smak Gregoor P, Van Gelder T y cols.: Formation of donor-specific human leukocyte antigen antibodies after kidney transplantation: correlation with acute rejection and tapering of immunosuppression. *Transplantation* 75 (6): 871-877, 2003.
120. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RW: Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 75 (7): 1034-1040, 2003.
121. Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, Lee PH, Hung CJ, Chen YL y cols.: All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation* 74 (8): 1192-1194, 2002.
122. Terasaki PI, Ozawa M: Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 4 (3): 438-443, 2004.
123. Terasaki PI, Ozawa M: Predictive Value of HLA Antibodies and Serum Creatinine in Chronic Rejection: Results of a 2-year Prospective Trial. *Transplantation* 80 (9): 1194-1197, 2005.

124. Mizutani K, Terasaki P, Rosen A, Esquenazi V, Miller J, Shih RN y cols.: Serial ten-year follow-up of HLA and MICA antibody production prior to kidney graft failure. *Am J Transplant* 5 (9): 2265-2272, 2005.
125. Opelz G: Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 365 (9470): 1570-1576, 2005.
126. Iniotaki-Theodoraki AG, Boletis JN, Trigas G, Kalogeropoulou HG, Kostakis AG, Stavropoulos-Giokas CG: Humoral immune reactivity against human leukocyte antigen (HLA)-DQ graft molecules in the early posttransplantation period. *Transplantation* 75 (9): 1601-1603, 2003.
127. Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki PI, Mizutani K, Moreau A, Meurette A y cols.: Frequency and Clinical Implications of Development of Donor-Specific and Non-Donor-Specific HLA Antibodies after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16 (9): 2804-2812, 2005.
128. Giertson DW, Cecka JM: Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* 58 (2): 491-499, 2000.
129. Humar A, Durand B, Gillingham K, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ: Living unrelated donors in kidney transplants: better long-term results than with non-HLA-identical living related donors? *Transplantation* 69 (9): 1942-1945, 2000.
130. Opelz G: Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation* 64 (10): 1473-1475, 1997.
131. Matas AJ, Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Gruessner RW, Kandaswamy R y cols.: Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single-center analysis. *Kidney Int* 62 (2): 704-714, 2002.
132. López-Hoyos M, Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, Arias M: Effect of delayed graft function in hypersensitized kidney transplant recipients. *Hum Immunol* 66 (4): 371-377, 2005.
133. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 78 (2): 242-249, 2004.
134. Furness PN, Taub N: International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: report of the CERTPAP Project. *Kidney Int* 60 (5): 1998-2012, 2001.
135. Serón D, Moreso F, Fulladosa X, Hueso M, Carrera M, Grinyo JM: Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies. *Kidney Int* 61 (2): 727-733, 2002.
136. Serón D, Moreso F, Ramon JM, Hueso M, Condom E, Fulladosa X y cols.: Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 69 (9): 1849-1855, 2000.
137. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD: Delta analysis of post-transplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation* 78 (3): 434-441, 2004.
138. Dimeny E, Wahlberg J, Larsson E, Fellstrom B: Can histopathological findings in early renal allograft biopsies identify patients at risk for chronic vascular rejection? *Clin Transplant* 9 (2): 79-84, 1995.
139. Isoniemi HM, Krogerus L, Von Willebrand E, Taskinen E, Aho-nen J, Hayry P: Histopathological findings in well-functioning, long-term renal allografts. *Kidney Int* 41 (1): 155-160, 1992.
140. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ y cols.: Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 71 (4): 515-523, 2001.
141. Seron D, Moreso F, Bover J, Condom E, Gil-Vernet S, Canas C y cols.: Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int* 51 (1): 310-316, 1997.
142. Kuypers DR, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Nankivell BJ: Predictors of renal transplant histology at three months. *Transplantation* 67 (9): 1222-1230, 1999.
143. Bosmans JL, Woestenburg A, Ysebaert DK, Chapelle T, Helbert MJ, Corthouts R y cols.: Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts. *Transplantation* 69 (11): 2388-2394, 2000.
144. Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, Belger MA, Briggs JD: Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA). *Lancet* 354 (9185): 1147-1152, 1999.
145. Rush DN, Jeffery JR, Gough J: Sequential protocol biopsies in renal transplant patients. Clínico-pathological correlations using the Banff schema. *Transplantation* 59 (4): 511-514, 1995.
146. Birk PE, Stannard KM, Konrad HB, Blydt-Hansen TD, Ogborn MR, Cheang MS y cols.: Surveillance biopsies are superior to functional studies for the diagnosis of acute and chronic renal allograft pathology in children. *Pediatr Transplant* 8 (1): 29-38, 2004.
147. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M y cols.: Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 9 (11): 2129-2134, 1998.
148. Nickerson P, Jeffery J, Gough J, Grimm P, McKenna R, Birk P y cols.: Effect of increasing baseline immunosuppression on the prevalence of clinical and subclinical rejection: a pilot study. *J Am Soc Nephrol* 10 (8): 1801-1805, 1999.
149. Murphy GJ, Waller JR, Sandford RS, Furness PN, Nicholson ML: Randomized clinical trial of the effect of microemulsion cyclosporin and tacrolimus on renal allograft fibrosis. *Br J Surg* 90 (6): 680-686, 2003.
150. González Molina M, Serón D, García Del Moral R, Carrera M, Sola E, Jesús Alférez M y cols.: 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 (2): 215-220, 2004.
151. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC y cols.: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 69 (11): 2405-2409, 2000.
152. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Amiri HS, Vera S, Nezakatgoo N y cols.: Comparison of Sirolimus-Based Calcineurin Inhibitor-Sparing and Calcineurin Inhibitor-Free Regimens in Cadaveric Renal Transplantation. *Transplantation* 77 (8): 1228-1235, 2004.
153. Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD: Predicting Subsequent Decline in Kidney Allograft Function from Early Surveillance Biopsies. *American Journal of Transplantation* 5 (10): 2464-2472, 2005.
154. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I y cols.: The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14 (4): 1046-1052, 2003.
155. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM y cols.: Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 3 (6): 708-714, 2003.
156. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J y cols.: National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 4 (7): 1033-1041, 2004.
157. Mauviyedi S, Pelle PD, Saidman S, Collins AB, Pascual M, Tolkooff-Rubin NE y cols.: Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 12 (3): 574-582, 2001.
158. Regele H, Bohmig GA, Habicht A, Gollwitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S y cols.: Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 13 (9): 2371-2380, 2002.
159. Ivanyi B: Transplant capillaropathy and transplant glomerulopathy: ultrastructural markers of chronic renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 18 (4): 655-60.
160. Hvala A, Ferluga D, Rott T, Kobenter T, Koselj-Kajtna M, Kaplan-Pavlovic S y cols.: Interstitial capillary in normal and in transplanted kidneys: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 25 (4): 295-299, 2001.
161. Gough J, Yilmaz A, Miskulin D, Gedeon I, Burama A, Yilmaz S y cols.: Peritubular capillary basement membrane reduplication in allografts and native kidney disease: a clinicopathologic study of 278 consecutive renal specimens. *Transplantation* 71 (10): 1390-1393, 2001.
162. Remuzzi G, Perico N: Protecting single-kidney allografts from long-term functional deterioration. *J Am Soc Nephrol* 9 (7): 1321-1332, 1998.

163. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B y cols.: Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 43 (6): 1071-1081, 2004.
164. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ y cols.: The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 142 (5): 342-351, 2005.
165. Midtvedt K, Hartmann A: Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant* 17 (7): 1166-1169, 2002.
166. Mailloux LU, Levey AS: Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (5 Supl. 3): S120-S141, 1998.
167. Guideline 1: Goals of antihypertensive therapy in CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 43 (5): 65-230.
168. Palomar R, Ruiz JC: Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en pacientes con trasplante renal. *Nefrología* 24 (Supl. 6): 180-186, 2004.
169. Kuypers DR, Neumayer HH, Fritsche L, Budde K, Rodicio JL, Vanrenterghem Y: Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 78 (8): 1204-1211, 2004.
170. Artz MA, Hilbrands LB, Borm G, Assmann KJ, Wetzels JF: Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 19 (11): 2852-2857, 2004.
171. Gorostidi M, Marín R: Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 24 (Supl. 6): 91-100, 2004.
172. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, De Zeeuw D, de Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10 (11): 1963-1974, 1995.
173. Praga M, Andrade CF, Luno J, Arias M, Poveda R, Mora J y cols.: Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18 (9): 1806-1813, 2003.
174. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE y cols.: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139 (4): 244-252, 2003.
175. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 17 Supl. 4: 1-67, 2002.
176. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JJ, Christiaans MH, Vos PF y cols.: Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 4 (6): 937-945, 2004.
177. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragan A, Lorenzo V y cols.: Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int* 58 (2): 889-897, 2000.
178. Campistol JM, Inigo P, Jimenez W, Lario S, Clesca PH, Oppenheimer F y cols.: Losartan decreases plasma levels of TGF-beta 1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 56 (2): 714-719, 1999.
179. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS: ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 35 (1): 58-63, 2000.
180. Mas VR, Alvarellos T, Maluf DG, Ferreira-González A, Oliveiros L, Maldonado RA y cols.: Molecular and clinical response to angiotensin II receptor antagonist in kidney transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Transpl Int* 17 (9): 540-544, 2004.
181. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA: Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 14 (12): 3217-3232, 2003.
182. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 (12): 851-860, 2001.
183. Asberg A, Christensen H, Hartmann A, Carlson E, Molden E, Berg KJ: Pharmacokinetic interactions between microemulsion formulated cyclosporine A and diltiazem in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 55 (5): 383-387, 1999.
184. Bottiger Y, Sawe J, Brattstrom C, Tollemar J, Burke JT, Hass G y cols.: Pharmacokinetic interaction between single oral doses of diltiazem and sirolimus in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 69 (1): 32-40, 2001.
185. Rengel M, Gomes-Da-Silva G, Inchaustegui L, Lampreave JL, Robledo R, Echenagusia A y cols.: Renal artery stenosis after kidney transplantation: diagnostic and therapeutic approach. *Kidney Int Suppl.* 68: S99-106, 1998.
186. Reichel H, Zeier M, Ritz E: Proteinuria after renal transplantation: pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2): 301-305, 2004.
187. Eddy AA: Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2): 277-281, 2004.
188. Remuzzi G, Perico N: Routine renin-angiotensin system blockade in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11 (1): 1-10, 2002.
189. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342 (3): 145-153, 2000.
190. Omoto K, Tanabe K, Tokumoto T, Shimmura H, Ishida H, Toma H: Use of candesartan cilexetil decreases proteinuria in renal transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 76 (8): 1170-1174, 2003.
191. Calvino J, Lens XM, Romero R, Sánchez-Guisande D: Long-term anti-proteinuric effect of Losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 15 (1): 82-86, 2000.
192. Ersoy A, Dilek K, Usta M, Yavuz M, Gullulu M, Oktay B y cols.: Angiotensin-II receptor antagonist losartan reduces microalbuminuria in hypertensive renal transplant recipients. *Clin Transplant* 16 (3): 202-205, 2002.
193. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A: Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 65 (6): 1991-2002, 2004.
194. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 59 (1): 260-269, 2001.
195. Moore R, Hernández D, Valentine H: Calcineurin inhibitors and post-transplant hyperlipidaemias. *Drug Saf* 24 (10): 755-766, 2001.
196. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL: Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 49 (2): 518-524, 1996.
197. Kasiske BL: Role of circulating lipid abnormalities in chronic renal allograft rejection. *Kidney Int Suppl.* 71: S28-S30, 1999.
198. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A: Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 62 (5): 1848-1854, 2002.
199. Del Castillo D, Cruzado JM, Manel Díaz J, Beneyto Castello II, Lauzurica Valdemoros R, Gómez Huertas E y cols.: The effects of hyperlipidaemia on graft and patient outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 19 Supl. 3: III67-III71, 2004.
200. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R y cols.: Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 4 (s7): 13-53, 2004.
201. Ji P, Si MS, Podnos Y, Chow H, Steward E, Imagawa DK: Prevention of chronic rejection by pravastatin in a rat kidney transplant model. *Transplantation* 74 (6): 821-827, 2002.
202. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JJ, Christiaans MH, Vos PF y cols.: Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 14 (7): 1880-1888, 2003.
203. Cantarovich D, Renou M, Megnigbetto A, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J y cols.: Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine-induced adverse events. *Transplantation* 79 (1): 72-78, 2005.



204. Puthenparumpil JJ, Keough-Ryan T, Kiberd M, Lawen J, Kiberd BA: Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in the kidney transplant population. *Transplant Proc* 37 (2): 1033-1035, 2005.
205. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, Tymchak WJ, Pearson GJ: Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother* 39 (9): 1561-1565, 2005.
206. Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, Mottur-Pilson C, Weiss KB: Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 140 (8): 644-649, 2004.
207. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 Suppl. 1: S5-20, 2003.
208. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R y cols.: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 (11): 3160-3167, 2003.
209. Kasiske BL, Chakkeri HA, Roel J: Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11 (9): 1735-1743, 2000.
210. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM: Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 59 (2): 732-737, 2001.
211. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D y cols.: New-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 75 (10): S53-S54, 2003.
212. González-Posada JM, Hernández D, Bayes Genis B, García Pérez J, Rivero Sánchez M: Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 19 Suppl. 3: III57-III61, 2004.
213. de Vries AP, Bakker SJ, Van Son WJ, Homan Van der Heide JJ, The TH, de Jong PE y cols.: Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 41 (4): 859-867, 2003.
214. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3 (2): 178-185, 2003.
215. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, López-Rocafor L, Haider S y cols.: Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 3 (5): 590-598, 2003.
216. Fabrizi F, Martín P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G: Post-Transplant Diabetes Mellitus and HCV Seropositive Status After Renal Transplantation: Meta-Analysis of Clinical Studies. *American Journal of Transplantation* 5 (10): 2433-2440, 2005.
217. 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 (5): 1374-1380, 2002.
218. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J y cols.: Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis* 44 (3): 529-542, 2004.
219. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329 (14): 977-986, 1993.
220. Aker S, Ivens K, Guo Z, Grabensee B, Heering P: Cardiovascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 30 (5): 2039-2042, 1998.
221. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B: The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 73 (1): 70-74, 2002.
222. Howard RJ, Thai VB, Patton PR, Hemming AW, Reed AI, Van der Werf WJ y cols.: Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients. *Transplantation* 73 (1): 53-55, 2002.
223. El-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA: Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 77 (9): 1381-1385, 2004.
224. Jindal RM, Zawada ET, Jr: Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 43 (6): 943-952, 2004.
225. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC: Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 63 (2): 647-653, 2003.
226. Campistol JM, Inigo P, Larios S, Bescos M, Oppenheimer F: Role of transforming growth factor-beta1 in the progression of chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 1): 114-116, 2001.
227. Inigo P, Campistol JM, Lario S, Piera C, Campos B, Bescos M y cols.: 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 (4): 822-827, 2001.
228. Donadio JV: N-3 Fatty acids and their role in nephrologic practice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10 (5): 639-642, 2001.
229. Hernandez D, Guerra R, Milena A, Torres A, García S, García C y cols.: Dietary fish oil does not influence acute rejection rate and graft survival after renal transplantation: a randomized placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 17 (5): 897-904, 2002.
230. Sweny P, Wheeler DC, Lui SF, Amin NS, Barradas MA, Jeremy JY y cols.: Dietary fish oil supplements preserve renal function in renal transplant recipients with chronic vascular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 4 (12): 1070-1075, 1989.
231. Abramowicz D, del Carmen Rial M, Vitko S, Del Castillo D, Manas D, Lao M y cols.: Cyclosporine Withdrawal from a Mycophenolate Mofetil-Containing Immunosuppressive Regimen: results of a Five-Year, Prospective, Randomized Study. *J Am Soc Nephrol* 16 (7): 2234-2240, 2005.
232. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA y cols.: Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation* 75 (8): 1341-1346, 2003.
233. Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C y cols.: Mycophenolate Mofetil Substitution for Cyclosporine A in Renal Transplant Recipients with Chronic Progressive Allograft Dysfunction: The «Creeping Creatinine» Study. *Transplantation* 79 (4): 466-475, 2005.
234. Gotti E, Perico N, Perna A, Gaspari F, Cattaneo D, Caruso R y cols.: Renal Transplantation: Can We Reduce Calcineurin Inhibitor/Stop Steroids? Evidence Based on Protocol Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol* 14 (3): 755-766, 2003.
235. Kasiske BL, Chakkeri HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11 (10): 1910-1917, 2000.
236. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP y cols.: Long-Term Benefits with Sirolimus-Based Therapy after Early Cyclosporine Withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15 (3): 809-817, 2004.
237. MacDonald AS, Daloz P, Dandavino R, Jindal S, Bear L, Dossator JB y cols.: A randomized study of cyclosporine with and without prednisone in renal allograft recipients. Canadian Transplant Group. *Transplant Proc* 19 (1 Pt 3): 1865-1866, 1987.
238. Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA: Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 5 (7): 1748-1756, 2005.
239. Stallone G, Di Paolo S, Schena A, Infante B, Grandaliano G, Battaglia M y cols.: Early withdrawal of cyclosporine A improves 1-year kidney graft structure and function in sirolimus-treated patients. *Transplantation* 75 (7): 998-1003, 2003.
240. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanche G y cols.: Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 353 (8): 770-781, 2005.
241. 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 (3): 1027-1034, 2003.
242. Hollander AA, Van Saase JL, Kootte AM, Van Dorp WT, van Bockel HJ, Van Es LA y cols.: Beneficial effects of conversion from cyclosporin to azathioprine after kidney transplantation. *Lancet* 345 (8950): 610-614, 1995.
243. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D: Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 78 (10): 1548-1556, 2004.