

# Diálisis peritoneal tras pérdida del injerto renal: en contra de mantener la inmunosupresión

J. Pérez Contreras

Unidad de Diálisis Peritoneal. Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante.

## RESUMEN

Es bien sabido que la existencia de función renal residual (FRR) en diálisis peritoneal (DP) se relaciona, entre otros, con mejores resultados en nutrición, morbilidad cardiovascular y supervivencia de técnica y paciente. Parece lógico pensar que este hecho, evidente en la población que inicia tratamiento sustitutivo, debería también producirse en enfermos dializados en los que la FRR depende de un trasplante, lo que podría justificar el mantenimiento del tratamiento inmunosupresor (TIS). No obstante, en el momento actual no hay trabajos que hayan demostrado una correlación entre FRR del injerto y supervivencia en diálisis. Al mismo tiempo, el mantenimiento del TIS para intentar conservar el filtrado glomerular conllevaría unos riesgos (morbilidad cardiovascular, infecciones, etc.) que podrían contrarrestar el teórico efecto beneficioso sobre la FRR o incluso empeorar el pronóstico. A día de hoy, la literatura dedicada a analizar esta controversia es escasa y se basa, en la mayoría de casos, en series cortas y retrospectivas con resultados contrapuestos, por lo que la decisión sobre qué hacer y cómo con el TIS del paciente con disfunción crónica de trasplante renal que llega a diálisis debe basarse en opiniones. Ante esta situación, y dados los importantes efectos negativos que el TIS tiene a nivel cardiovascular e infeccioso, principales causas de morbi-mortalidad del enfermo urémico, nos mostramos partidarios de suspender su administración al iniciar DP hasta disponer de futuros estudios al respecto.

*Palabras clave:* Diálisis peritoneal. Trasplante renal. Inmunosupresión. Función renal residual.

## INTRODUCCIÓN

La existencia de FRR significativa en DP se relaciona de manera evidente con múltiples aspectos positivos, entre los que destacan mejor situación cardiovascular, mejor adecuación dialítica, menores alteraciones metabólicas, menor inflamación, mejor estado nutricional, y, en definitiva, menor mortalidad<sup>1-4</sup>. Este hecho, unido a la mejor preservación de la FRR en DP que en la hemodiálisis (HD) clásica<sup>4,5</sup>, podría explicar las mayores supervivencias observadas en algunas series en

## SUMMARY

It is well known that the existence of residual renal function (RRF) in peritoneal dialysis (PD) is related, amongst others, to improved results in nutrition, cardiovascular morbidity, and technique and patient survival. It appears natural to think that this fact, obvious in the population who starts replacement therapy, should also occur in dialysis patients in whom RRF depends on a transplant, which could justify maintenance of immunosuppressive treatment (IST). However, there are currently no studies showing a correlation between RRF of the graft and survival on dialysis. At the same time, IST maintenance in an attempt to preserve glomerular filtration rate would involve risks (cardiovascular morbidity, infections, etc.) that could counteract the theoretical beneficial effect on RRF or even worsen prognosis. The available literature analyzing this controversy is scarce and is mostly based on small and retrospective series providing conflicting results. The decision about what to do with IST and how to do it in patients with chronic kidney transplant dysfunction arriving to dialysis should be based on opinions. When faced with this situation, and because of the significant negative effects of IST at cardiovascular and infectious level, the main causes of morbidity and mortality in uremic patients, we advocate discontinuation of IST when PD is started until future studies on the subject are available.

*Key words:* Peritoneal dialysis. Renal transplantation. Immunosuppression. Residual renal function.

DP frente a HD en los primeros años de tratamiento<sup>6,7</sup>, situación que también se observa en nuestro medio<sup>8</sup>. No debemos olvidar, en cualquier caso, que las comparaciones entre ambas técnicas son siempre difíciles por distintos motivos<sup>4,5,9</sup>. Dada la gran importancia de la FRR en la supervivencia del paciente en diálisis, las medidas que puedan prolongar su duración en el tiempo tienen una importancia capital, tanto en DP como en HD<sup>2-4,10-11</sup>.

Uno de los pilares sobre los que se sustenta la función de un trasplante renal es el TIS, por lo que parece lógico deducir que la continuación de su uso, una vez que el enfermo reinicia diálisis, podría prolongar la FRR del injerto y, por tanto, mejorar el pronóstico global del paciente. Por el contrario, es igualmente lógico pensar que el mantenimiento del TIS en diálisis podría conllevar más perjuicios que ventajas si consideramos los posibles efectos secundarios derivados de esta te-

**Correspondencia:** Javier Pérez Contreras  
Servicio de Nefrología  
Hospital General Universitario  
Avda. Pintor Baeza, s/n  
03010 Alicante  
perez\_fra@gva.es

## Suplemento

rapia, en especial en lo referente al terreno cardiovascular e infeccioso, de especial preocupación en nuestros enfermos. Actualmente no tenemos conocimientos firmes que resuelvan esta importante disyuntiva. Lamentablemente, no hay constancia de que la FRR del trasplante prolongue la vida del enfermo en diálisis de manera comparable a como lo hace la FRR de los riñones nativos y, si así fuera, tampoco sabemos si los beneficios de esa FRR compensarían los riesgos asociados al TIS<sup>1</sup>. Tampoco disponemos de experiencias sobre monitorización de la respuesta inmune o inmunotolerancia que permitan la individualización del TIS, ni durante la vida del trasplante ni en diálisis<sup>12,13</sup>. Por si esto fuera poco, la difícil decisión sobre la conveniencia de suspender o mantener, ya sea de manera parcial o total, el TIS al reiniciar diálisis se precisa cada vez con más frecuencia dado el aumento progresivo del número de enfermos que se reincorporan al tratamiento dialítico procedentes de programas de trasplante<sup>14</sup>. Así las cosas, al indicar inicio de diálisis nos vemos obligados a decidir qué hacer con el TIS sin disponer de ninguna evidencia al respecto<sup>14,15</sup>. En el presente trabajo revisaremos las referencias bibliográficas que han analizado resultados de diversos aspectos de la DP en pacientes procedentes de trasplante renal y comentaremos la experiencia del grupo Levante al respecto para acabar defendiendo nuestra opinión, contraria al mantenimiento del TIS en diálisis.

### ¿MANTENER O SUSPENDER EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR AL INICIAR DIÁLISIS?

Los escasos trabajos que comentan los resultados obtenidos mediante DP en pacientes que proceden de trasplante renal no suelen aclarar si el TIS se suspendió o se mantuvo de manera parcial o total al iniciar diálisis, existiendo pocos datos al respecto<sup>16-18</sup>. Para nuestro conocimiento, solo hay un artículo que defiende de manera firme el mantenimiento del TIS tras iniciar DP<sup>19</sup>, afirmando los autores que la expectativa de vida pasaría de 5,3 a 5,8 años en los enfermos que mantuvieran el TIS frente a aquellos en los que el TIS se suspendiera al iniciar diálisis (a excepción de los corticoides, que se retirarían en unos meses). El efecto beneficioso del TIS se lograría con FRR superiores a 1,5 ml/min y sería mayor cuanto mayor fuera la FRR. Estos resultados, no obstante, tienen el gran inconveniente de haberse obtenido de un modelo analítico teórico de decisión, es decir, no tienen apoyo clínico real, y se basan en unas premisas que consideramos como mínimo discutibles. Así, por ejemplo, el trabajo asume que el beneficio de supervivencia que conseguiría la FRR del injerto es similar a la de la FRR nativa, algo que no ha sido demostrado, y supone que el riesgo de cáncer e infección de estos pacientes tras retirar el TIS es similar al de la población general. Por otro lado, en el trabajo se obtiene el cálculo de probabilidades mezclando tres fuentes distintas, se recomienda suspender los fármacos anticalcineurínicos pero sin sugerir ningún TIS alternativo, se reconoce no haber tenido en cuenta los efectos negativos del TIS sobre diabetes, patología cardiovascular u osteoporosis y no se valora la posibilidad de un estado inflamatorio en el enfermo. Por todo ello no consideramos que sea un trabajo con peso significativo en el tema que nos ocupa.

Del mismo modo, solo conocemos un estudio que afirme, de manera tajante, que el TIS debe ser suspendido en diálisis, refiriendo sus autores que el mantenimiento del mismo, administrado a dosis bajas, no solo no produjo menos rechazos sino que, además, se asoció a un aumento muy significativo de morbi-mortalidad infecciosa y cardiovascular, con mayor número de infecciones por paciente y año, mayor probabilidad de infección severa y mayor mortalidad infecciosa, cardiovascular y global en el grupo con TIS<sup>20</sup>. Este trabajo, a diferencia del estudio anterior, se basa en resultados clínicos reales, aunque también está sujeto a críticas metodológicas, empezando por la amplitud del periodo de estudio valorado (1972-1996).

Consideremos o no que el TIS debe mantenerse tras iniciar diálisis, no disponemos de protocolos definidos ni de estudios prospectivos que hayan comparado resultados de distintas pautas de actuación al respecto. Por regla general, y de acuerdo con la escasa literatura relacionada<sup>16,21,22</sup>, los antimetabolitos (micofenolato, azatioprina) suelen suspenderse de manera brusca y los corticoides de forma lenta a razón de 1-2,5 mg/mes hasta suspender su administración en un plazo de 4-10 meses para procurar evitar la aparición de insuficiencia suprarrenal. La actitud a seguir con los anticalcineurínicos (ciclosporina A, tacrólimus) es más variada, pudiendo ser retirados tanto de manera brusca como lenta en un plazo de meses con o sin reducción inicial previa del 50% de la dosis de partida. Salvo la ya mencionada<sup>19</sup>, desconocemos referencias que defiendan el uso del TIS a largo plazo en diálisis, existiendo, por el contrario, algún trabajo que no lo encuentra justificado al no hallar diferencias significativas en los resultados obtenidos tras mantener el TIS más o menos de 6 meses<sup>23</sup>.

### BENEFICIOS DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

La literatura relacionada con el trasplante renal contiene múltiples revisiones, meta-análisis y editoriales centrados en la reducción y/o modificación del TIS para, manteniendo la eficacia, disminuir sus importantes efectos secundarios<sup>24-28</sup>, que hemos resumido en la tabla I. Estos efectos indeseables, algunos de ellos potencialmente muy graves, se sumarían a los numerosos inconvenientes que provoca la abundante medicación que precisan los enfermos en diálisis. Como es lógico, la suspensión del TIS al iniciar diálisis conllevaría una drástica reducción de las complicaciones relacionadas con el mismo, empezando por una disminución de sus efectos negativos sobre diversos factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, hiperlipidemia) (evidencia nivel A)<sup>29,30</sup>.

Asimismo, la suspensión del TIS reduciría la mayor probabilidad de padecer infecciones, en número y en gravedad, que se asocia a esta terapia<sup>31</sup>, siendo evidente la importancia de evitar peritonitis en los enfermos en DP. En este sentido debe recalarse que el riesgo aumentado de infecciones tendría lugar incluso en enfermos que solo estuvieran recibiendo 10 mg/día de prednisona<sup>32</sup>, con mayor probabilidad de padecer, entre otras, infecciones por hongos, de peor pronóstico en pacientes inmunodeprimidos<sup>33</sup>. A este respecto no debemos olvidar que la población en diálisis tiene un riesgo relativo de padecer infecciones fúngicas 9,8 veces mayor al registrado en la

**Tabla I. Principales efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores usados en el trasplante renal**

- Infecciones.
- Nefrotoxicidad.
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia, diarrea.
- Hipertensión, edema, taquicardia.
- Neurotoxicidad, temblor, cefalea, insomnio, fiebre, mareo, ansiedad.
- Hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperpotasemia.
- Anemia, leucopenia, leucocitosis, trombocitopenia.
- Alteración de pruebas hepáticas, ascitis.
- Osteoporosis, lumbalgia, atrofia muscular.
- Mayor incidencia de diversos tipos de cáncer.
- Otros: disnea, tos, rash, cataratas, hipertricosis, hipertrofia gingival.
- Interacciones farmacológicas con varios antagonistas de calcio, antibióticos, antifúngicos, antiepilépticos, estatinas, aminoglucósidos y anti-inflamatorios no esteroideos entre otros.

población general<sup>34</sup>, un riesgo que preocupa especialmente a los nefrólogos que nos dedicamos a la DP dada la gravedad de las peritonitis fúngicas que pueden registrarse en esta terapia<sup>35</sup>. Igualmente, no debe olvidarse que incluso dosis muy bajas de corticoides tienen un efecto negativo sobre la aparición de osteoporosis. Así, el Colegio Americano de Reumatología recomienda valorar el tratamiento con calcio, vitamina D y bifosfonatos en enfermos que reciban dosis de prednisona de 5 mg/día<sup>36</sup>. En una población que, como la nuestra, presenta con mucha frecuencia serios problemas relacionados con el metabolismo óseo, la importancia de este tema es obvia. De igual manera, la suspensión del TIS podría reducir la probabilidad de aparición de múltiples tipos de cáncer que presentan una prevalencia entre 2 y 20 veces mayor en pacientes trasplantados que en la población general y entre 1,4 y 9 veces mayor que la registrada en enfermos en lista de espera de trasplante renal<sup>37</sup>.

En otro orden de cosas, son conocidos los esfuerzos encaminados a reducir o suspender la administración de drogas anticalcineurínicas para mejorar la función del trasplante ante su conocido efecto nefrotóxico<sup>38-41</sup>, existiendo trabajos que demuestran el beneficio obtenido, en términos de FRR, al sustituir el anticalcineurínico que tomaba el enfermo por sirólimus<sup>42-45</sup>. En según que casos, la suspensión del TIS podría no solo no ser contraproducente de cara a mantener la FRR sino incluso beneficiosa. En nuestra experiencia, algunos pacientes a los que suspendimos o redujimos el TIS en situación ya cercana al inicio de diálisis no experimentaron rechazo y presentaron una clara mejoría de FRR relacionable con la retirada o disminución del fármaco anticalcineurínico que recibían, lo que permitió mejorar la situación clínica, retrasar el inicio de diálisis —en una ocasión hasta 3 años— y facilitar un inicio dialítico programado, algo no siempre posible en el enfermo trasplantado.

Por último, aunque el uso de corticoides<sup>46,47</sup>, con o sin anti-metabolitos<sup>48</sup>, se ha propuesto para el tratamiento de la esclerosis peritoneal encapsulante (EPE) en DP, el empleo de drogas anticalcineurínicas, en especial tacrólimus, se ha asociado con activación de mecanismos profibróticos en los riñones y

en otros órganos, incluyendo el peritoneo, que aumentarían con el tiempo de exposición y la dosis total del anticalcineurínico<sup>49-52</sup>. Aunque no ha sido convenientemente demostrado, algunos trabajos parecen apuntar que este hecho podría facilitar el desarrollo de fibrosis peritoneal en DP. Así, se ha descrito una mayor proporción de casos de EPE en pacientes de DP procedentes de trasplante<sup>53</sup>, y se han documentado algunos casos de este proceso en receptores de trasplante hepático que nunca habían recibido DP, si bien estos últimos pudieron tener relación con cuadros de peritonitis<sup>54</sup>. Igualmente, la literatura recoge varios casos de EPE puestos de manifiesto en pacientes trasplantados que previamente recibían DP<sup>55,56</sup>. Por supuesto, el cuadro podría haberse desarrollado durante el tiempo que los enfermos pasaron en DP. La suspensión del tratamiento habría aumentado las concentraciones de fibrina y mediadores proinflamatorios en la cavidad peritoneal, acelerando la aparición de fibrosis<sup>57</sup>. Sin embargo, el hecho de que varios casos se hayan presentado poco tiempo después del trasplante hace pensar que este podría haber jugado algún papel al respecto. La suspensión del TIS al llegar el paciente a DP podría disminuir, por tanto, una posible tendencia profibrótica.

#### INCONVENIENTES DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Las posibles complicaciones relacionadas con la retirada del TIS se recogen en la tabla II. Antes de entrar a analizarlas no debemos olvidar que, en cualquier caso y para evitar alguna de ellas, nunca estaría justificado mantener este tratamiento de manera indefinida, por lo que en algún momento deberemos afrontarlas. El primer inconveniente sería, obviamente, la pérdida de FRR, pero no disponemos de estudios que hayan valorado este aspecto en diálisis relacionándolo con el mantenimiento o no del TIS. Del mismo modo, cesar la terapia inmunosupresora podría favorecer la presentación de síndrome de intolerancia inmunológica al injerto, con existencia de una situación inflamatoria (fiebre, dolor, hematuria, resistencia a eritropoyetina) que evidenciaría la necesidad de realizar embolización o trasplantectomía. Algunos artículos apuntan que la aparición de este síndrome sería más probable en enfermos que hubieran sido tratados con ciclosporina A y en aquellos casos con historia de rechazos previos, en los que podría plantearse una retirada más lenta del TIS<sup>58</sup>. Por el contrario, otros trabajos no han encontrado ninguna variable inmunológica que influya en la aparición del síndrome de intolerancia<sup>59</sup> o incluso sugieren que el mantenimiento del TIS en diálisis evitaría solo un pequeño número de trasplantectomías, no estando por tanto justificado su uso<sup>60</sup>.

**Tabla II. Posibles complicaciones de la retirada del tratamiento inmunosupresor**

- Pérdida de función renal residual.
- Aparición de rechazo/intolerancia clínica al injerto.
- Posible necesidad de embolización y/o trasplantectomía.
- Insuficiencia adrenal secundaria.
- Reactivación de posible enfermedad autoinmune de base.
- Aumento del nivel de anticuerpos anti-HLA.

## Suplemento

La actitud a seguir en caso de que la intolerancia al injerto se presente tampoco está clara. Alguna referencia defiende que en estos casos se debe reiniciar prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día durante una semana antes de descenderla lentamente hasta su suspensión, planteando embolización o nefrectomía solo en caso de reaparición de clínica de intolerancia<sup>15</sup>. Otros autores destacan los buenos resultados conseguidos con la embolización del injerto, observando descenso de parámetros inflamatorios y mejoría de hemoglobina y albúmina<sup>59,61</sup>. Esta técnica tendría la ventaja de ser mucho menos agresiva que la trasplantectomía, pero en un porcentaje no despreciable de casos sería inefectiva, precisándose una segunda embolización o incluso la cirugía<sup>59</sup>. Finalmente, otros autores defienden la realización de trasplantectomía, a pesar de su mayor morbi-mortalidad, una decisión que apoyan en la importante inflamación subyacente en estos pacientes, con sus complicaciones asociadas, y en la falta de estudios que hayan demostrado convenientemente la efectividad de la embolización a este respecto<sup>62,63</sup>. Para dificultar aún más el análisis de los pocos datos de los que disponemos, es evidente que lo que entendamos como «necesidad» de realizar alguna intervención activa contra el injerto dependerá, entre otros, de la política de uso del TIS y de la experiencia y disponibilidad de recursos. Así, por citar un ejemplo, el uso de embolización o trasplantectomía en un centro que indique el proceder ante datos analíticos de inflamación leve, sin repercusión clínica aparente, será mucho mayor que la de aquel otro que intervenga solo en caso de síntomas evidentes que no respondan a un aumento de corticoides. No es de extrañar, por tanto, que las tasas de embolización/trasplantectomía de distintos centros varíen enormemente (0-67%).

La retirada del TIS también podría provocar otros problemas. Así, es conocido que la suspensión brusca de corticoides puede condicionar la aparición de una insuficiencia adrenal secundaria, aunque su incidencia sería solo del 2% si el descenso se produce lentamente en 4 meses y, lógicamente, todavía menor con plazos de suspensión más amplios<sup>64</sup>. De igual modo, el cese del TIS podría reactivar posibles enfermedades autoinmunes de base, algo que, por supuesto, precisará una valoración individualizada. Por otro lado se ha referido aumento del nivel de anticuerpos anti-HLA especialmente tras trasplantectomía, al parecer por perderse la capacidad de absorción de los mismos por parte del injerto, aunque los datos al respecto son pequeños y contrapuestos sobre los posibles efectos que este hecho podría tener en un posterior trasplante, no existiendo en la actualidad evidencias al respecto<sup>65</sup>. Para acabar, y de acuerdo con lo referido al valorar las ventajas de la suspensión del TIS, podría plantearse la hipótesis de que la suspensión de los corticoides en pacientes trasplantados en DP favorecería la aparición de EPE, pero no hay datos que apoyen esta idea.

### EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL DEL INJERTO

Como hemos mencionado anteriormente, la posible relación entre la FRR del trasplante y el mantenimiento o no del TIS en diálisis no ha sido estudiada. La literatura de DP recoge pocos trabajos al respecto, y en ellos predomina la idea de

que, comparado con lo observado en enfermos no procedentes de trasplante, los pacientes trasplantados presentan menor FRR al inicio de diálisis y un descenso más rápido de la misma, incluso cuando se mantiene de manera parcial el TIS<sup>16,66,67</sup>. Solo hemos encontrado una referencia que afirme no observar diferencias al respecto entre ambos grupos de pacientes<sup>68</sup>.

El probable mal pronóstico de la FRR del injerto en diálisis no parece extraño. Más allá de posibles mecanismos de rechazo inmunitario, ha sido demostrada la peor evolución de la FRR en enfermos con inflamación y patología cardiovascular<sup>69-72</sup>, hechos frecuentes en los enfermos trasplantados con disfunción crónica avanzada del injerto, que suelen mostrar una combinación de hipertensión, esclerosis glomerular, hiperfiltración, proteinuria, fibrosis intersticial, inflamación, diabetes, arterioesclerosis y nefrotoxicidad, factores todos ellos de reconocido impacto negativo sobre el mantenimiento de la función renal. Por otro lado, y a pesar de que se ha demostrado que los estadios de enfermedad renal crónica de la Nacional Kidney Foundation son también válidos para enfermos con trasplante renal<sup>73,74</sup>, diversos trabajos han encontrado que el inicio dialítico del paciente que procede de unidades de trasplante es demasiado tardío y se produce con peor FRR, peor situación clínica y mayor morbilidad y necesidad de hospitalización que la observada en enfermos nuevos incidentes, tanto en nuestro país como en otros<sup>75-77</sup>. En nuestra experiencia, la mayor parte de los pacientes trasplantados reinician diálisis con una FRR menor de 7 ml/min, aproximadamente la tercera parte de ellos lo hacen con hemoglobina menor de 9 g/dl y/o PTHi mayor de 500 pg/ml y en una situación clínica que suele ser regular cuando no mala. Estos datos, superponibles a los obtenidos en otros lugares del estado, apoyarían la conveniencia de un envío más precoz de estos enfermos a las unidades de diálisis<sup>77</sup>.

### TRANSPORTE PERITONEAL DE SOLUTOS

La literatura muestra datos contrapuestos sobre la situación de transporte peritoneal de solutos con la que el enfermo trasplantado llega a DP. Así, se ha descrito que estos pacientes presentan un transporte peritoneal tanto similar<sup>17,67,78,79</sup> como elevado<sup>66,80</sup> respecto a lo encontrado en enfermos no procedentes de trasplante, con mayor porcentaje de altos transportadores<sup>66,80</sup> y/o un aumento más rápido en el tiempo<sup>16</sup>. Nosotros compartimos esta última opinión a la vista de los resultados del trabajo realizado por Pérez Martínez y Gómez Roldán con datos del grupo Levante<sup>81</sup>, que pasamos a comentar. Se analizaron 1.214 pruebas basales de equilibración peritoneal realizadas en el periodo 1993-2005 en enfermos procedentes tanto de situación previa a diálisis (953 casos, 78,5%), como de HD (241 casos, 19,9%) y trasplante (20 casos, 1,6%) encontrando diferencias significativas en los valores medios de D/PCr a las 4 horas ( $0,67 \pm 0,12$  en enfermos nuevos y  $0,68 \pm 0,11$  en procedentes de HD frente a  $0,74 \pm 0,13$  en pacientes trasplantados,  $p < 0,05$ ). Igualmente se observó que el enfermo trasplantado no solo inicia DP partiendo de un D/PCr más alto sino que, además, lo eleva más rápidamente durante su estancia en DP, como veremos posteriormente. Estos hallazgos irían en consonancia con diversos trabajos que refie-

ren relación entre la existencia de inflamación, descenso de FRR y aumento del transporte peritoneal<sup>82-84</sup>. Del mismo modo, se ha referido una elevación más rápida del D/PCr en pacientes anúricos en DPA<sup>85</sup>. La anuria, que como ya hemos comentado podría llegar antes en el enfermo trasplantado en diálisis, obligaría a usar DPA con alto volumen en muchos casos, con el posible deterioro funcional peritoneal añadido que eso puede suponer.

### PERITONITIS

Aunque la aparición de peritonitis ha ido disminuyendo llamativamente en los últimos años hasta llegar a las tasas actuales (0,35 episodios por paciente y año en el grupo Levante durante el año 2006), esta patología continúa siendo la complicación más grave y frecuente de la DP<sup>86</sup>. Como es lógico, una de las grandes preocupaciones al indicar TIS en un paciente con DP es aumentar su riesgo de padecer este problema. También a este respecto la bibliografía muestra datos contradictorios. Así, mientras que algunos autores han comunicado tasas de peritonitis y bacteriologías similares entre pacientes trasplantados y no trasplantados en DP<sup>16,67,68,87</sup>, otros han referido mayor proporción de infecciones por *Estafilococo Aureus*<sup>88</sup> o por gérmenes Gram negativos con peor evolución de los cuadros en enfermos procedentes de trasplante<sup>18</sup>. Del mismo modo, algunos trabajos han encontrado mayor frecuencia de peritonitis y peor evolución de los cuadros en pacientes trasplantados en DP respecto a los no trasplantados<sup>17,89</sup>. Dejando a un lado el posible papel del TIS como facilitador de infecciones en DP, posibilidad que en el momento actual no podemos juzgar con los datos disponibles, no debemos olvidar que se registran más peritonitis en enfermos sin FRR<sup>90</sup>, situación a la que el paciente con trasplante previo llegaría con más facilidad. Por otro lado, es sabido que las soluciones dialíticas inhiben la inmunidad peritoneal, y este efecto dañino podría sumarse al posible impacto negativo que ocasionaría el TIS. La influencia que las nuevas soluciones dialíticas, más biocompatibles, puedan tener sobre la frecuencia de aparición de peritonitis en DP no está clara, proceda o no el paciente de una unidad de trasplante, existiendo actualmente datos contrapuestos al respecto<sup>91,92</sup>.

### SUPERVIVENCIAS

El pronóstico vital del enfermo renal empeora conforme va perdiendo FRR nativa<sup>1-4,93</sup>. De igual manera, la pérdida de función del trasplante renal aumentaría el riesgo de mortalidad de los pacientes. La mayor parte de las muertes de enfermos trasplantados son de tipo cardiovascular, y la pérdida de FRR empeoraría la situación al relacionarse de manera directa, esté o no el enfermo en DP, con peor situación cardiovascular, metabólica, nutricional e inflamatoria<sup>94-99</sup>. Este hecho se añadiría a la probable comorbilidad acumulada durante el tiempo de tratamiento sustitutivo, aumentando el problema. Igualmente, el envío tardío del enfermo a las unidades de diálisis empeoraría aún más el pronóstico. Tal vez por estos motivos, aunque con seguridad también influyen razones estructurales y de otro tipo, la mayoría de los enfermos trasplantados que reinician diálisis lo hacen en HD, pudiendo existir dudas sobre el

éxito de la DP en este tipo de pacientes. De hecho, algún trabajo ha encontrado peores supervivencias en los pacientes de DP tratados con TIS respecto a aquellos que no recibían esta terapia, si bien el estudio incluía, junto a trasplantados renales, otros casos con diversas patologías que justificaban la inmunosupresión<sup>89</sup>.

La literatura muestra datos heterogéneos también en lo referente a supervivencias del trasplante renal en diálisis. Existen diversos trabajos que afirman que la pérdida de función del injerto es un factor independiente de mortalidad, tanto cuando lo comparamos con la población que mantiene la función del injerto<sup>100</sup> como cuando lo hacemos con enfermos nuevos incidentes en diálisis<sup>101</sup> o con la población en lista de espera de trasplante renal<sup>102</sup>. De hecho, el análisis multivariante realizado al respecto con datos del USRDS encontró que los factores de riesgo que explican la mayor mortalidad del enfermo trasplantado que pierde la función renal son, básicamente, de tipo no inmunológico y relacionados con la edad y la situación cardiovascular, sin encontrar influencia de los factores inmunológicos (rechazos, tasa de anticuerpos, datos del donante, etc.)<sup>103</sup>. Estos hechos reflejan la importancia que la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de la comorbilidad y las complicaciones de la enfermedad renal crónica pueden tener sobre la supervivencia de los pacientes trasplantados. Junto a estos datos, otros trabajos apuntan otro tipo de razones para explicar una posible mayor mortalidad en estos enfermos. Así, la existencia de un trasplante previo es un factor de mayor mortalidad en diálisis en EEUU<sup>103,104</sup>, pero no en Canadá<sup>105,106</sup>. Igualmente, datos del USRDS señalan que la nefrectomía realizada en caso de fallo precoz del injerto (primer año de trasplante) se relacionaría con aumento de mortalidad mientras que la practicada en caso de fallo tardío (más allá del primer año) se asociaría con una disminución del riesgo de muerte, aunque los propios autores comentan que su trabajo tiene importantes limitaciones y no permite obtener conclusiones definitivas<sup>107</sup>.

Entrando ya específicamente en las supervivencias observadas en enfermos con rechazo crónico de trasplante renal tratados en DP, la ausencia de amplios estudios prospectivos al respecto, junto a la dificultad de establecer un grupo ajustado a la hora de las comparaciones, imposibilita la obtención de conclusiones firmes. Dentro del limitado campo de los estudios disponibles, la mayoría muestran supervivencias de técnica y paciente similares a lo observado en enfermos sin trasplante fallido, defendiendo el uso de la DP en este tipo de enfermos<sup>16,17,67,68,108,109</sup>. La DP, por tanto, sería un tratamiento eficaz para el paciente trasplantado, al menos durante los primeros años de terapia dialítica al igual que ocurre con pacientes incidentes nuevos. Algún trabajo, sin embargo, ha referido menor supervivencia de la técnica, que se relacionaría con una mayor tasa de peritonitis<sup>18,80</sup>, o una mayor mortalidad debida a patología cardiovascular<sup>18</sup>.

### EXPERIENCIA DEL GRUPO LEVANTE DE DIÁLISIS PERITONEAL

*Datos generales:* Durante el periodo 2000-2006 iniciaron DP en nuestro grupo un total de 32 pacientes procedentes de programas de trasplante, 13 hombres y 19 mujeres, con edad

## Suplemento

media de  $44,3 \pm 12,4$  años, que al acabar el año 2006 habían completado un tiempo medio en DP de  $23,8 \pm 14,8$  meses. El tipo de nefropatía predominante fue la glomerular (9 casos, 28,1%), seguida de las de origen no filiado (6 casos, 18,8%), tubulointersticiales (6 casos, 18,8%), diabetes (2 casos, 6,3%) y otras (9 casos, 28,1%). Los pacientes tenían una media de 2,1 (rango 0-5) factores de riesgo al iniciar DP, siendo la hipertensión arterial el más frecuente.

**Uso del tratamiento inmunosupresor:** De las 13 unidades de DP que formaban el grupo Levante en el periodo de estudio, 8 (61,5%) habían incluido en sus programas algún enfermo trasplantado. Entre ellas, 7 (87,5% de las unidades y 93,8% de los pacientes) suspendían todo el TIS al iniciar DP excepto la prednisona, que se retiraba gradualmente en unos meses. La unidad de DP restante (12,5% de las unidades y 6,2% de los pacientes) mantenía el TIS ajustado a criterio de los nefrólogos de la unidad de trasplante, realizando una retirada mucho más lenta y gradual.

**Función Renal Residual:** La FRR media en el primer estudio de adecuación dialítica tras iniciar DP en estos 32 enfermos fue de  $2,9 \pm 3,1$  ml/min frente a  $5,0 \pm 4,2$  ml/min en enfermos no procedentes de trasplante. En un subgrupo de 12 pacientes con FRR significativa, y tras excluir aquellos casos en los que se indicó embolización del riñón trasplantado, observamos un rápido descenso de la FRR desde  $4,1 \pm 3,1$  ml/min en el primer año de DP a  $1,2 \pm 1,4$  en el segundo.

**Transporte peritoneal, ultrafiltración y técnica de DP:** El transporte peritoneal medio basal fue ligeramente superior en el grupo trasplantado (D/PCr4h  $0,74 \pm 0,13$ ) que en el resto de nuestros enfermos (D/PCr4h  $0,71 \pm 0,14$ ) (periodo 2000-2006). En 6 casos pudimos seguir la evolución del transporte peritoneal a lo largo de 3 años, observando que el D/PCr4h se elevó desde  $0,72 \pm 0,13$  en el primer año a  $0,76 \pm 0,09$  en el segundo y  $0,82 \pm 0,05$  en el tercero. En cuanto a la técnica de DP, 18 enfermos (56,2 %) realizaban DPCA y los 14 restantes (43,8%) DPA. 16 pacientes (50%) usaban Icodextrina, siendo los porcentajes de uso de la DPA y de Icodextrina algo superiores a los registrados en enfermos no procedentes de TX.

**Peritonitis:** Los datos sobre peritonitis recogidos en nuestra población trasplantada se muestran en la tabla III. Se registraron un total de 30 episodios a lo largo de 761 meses de tratamiento, lo que supone una tasa de peritonitis de 0,47 episodios por paciente y año (e/p/a), algo superior a los 0,40 e/p/a registrados en el total del grupo Levante para el mismo periodo. Por otro lado, tanto la tasa de peritonitis como la evolución de los episodios fue peor en los pacientes con TIS, aunque el bajo número de enfermos en este grupo, solo dos, no permite obtener ninguna conclusión al respecto. No se registró ningún fallecimiento debido a peritonitis, como veremos posteriormente en el capítulo de bajas definitivas. En cuanto a la bacteriología de los episodios, no hemos observado diferencias llamativas respecto a enfermos no trasplantados previamente. 14 casos (46,7%) se debieron a gérmenes Gram positivos, 8 (26,7%) a Gram negativos, 3 (10%) tuvieron bacteriología mixta, 4 (13,3%) presentaron cultivo estéril y 1 (3,3%) tuvo un origen fúngico. Entre los Gram positivos predominaron los Estafilococo coagulasa negativos (10 casos, 71,4%), seguidos a distancia por Estreptococos (2 casos, 14,3%), Estafilococo Aureus (1 caso, 7,1%) y Corynebacte-

**Tabla III. Peritonitis en pacientes de DP con trasplante previo. Grupo Levante, periodo 2000-2006**

	con TIS	sin TIS	Total
Pacientes	2	30	32
Meses de DP	32	729	761
Episodios de peritonitis	3	27	30
Peritonitis por IOS	0	5 (18,5%)	5 (16,7%)
Tasa de peritonitis (e/p/a)	1,13	0,44	0,47*
Episodios curados	2 (66,7%)	24 (88,9%)	26 (86,7%)
Retirada de catéter	1 (33,3%)	3 (11,1%)	4 (13,3%)

Abreviaturas: TIS = tratamiento inmunosupresor; DP = diálisis peritoneal; IOS = infección del orificio de salida del catéter; e/p/a = episodios por paciente y año de tratamiento.

\*0,40 en los datos globales del grupo Levante para el mismo periodo.

rias (1 caso, 7,1%). Entre los Gram negativos se registraron Pseudomonas (2 episodios, 25%), Xanthomonas (2 casos, 25%), Klebsiella (2 casos, 25%), Alcaligenes (1 caso, 12,5%) y Acinetobacter (1 caso, 12,5%), destacando la ausencia de episodios con cultivo único debidos a E. Coli. Los episodios mixtos fueron debidos a crecimiento conjunto de Estreptococo más E. Coli (1 caso, 33,3%), Enterococo más E. Coli (1 caso, 33,3%) y Enterococo más Enterobacter (1 caso, 33,3%). El único episodio de origen fúngico se debió a Candida sp, se produjo en una paciente que recibía TIS y precisó retirada del catéter para su curación.

**Embolización del injerto:** Se indicó embolización en 4 casos (12,5%), 2 por intolerancia al injerto y 2 por hipertensión arterial severa. Un caso (25%) precisó reembolización. No se indicó ninguna nefrectomía. Al analizar este aspecto fue evidente un efecto centro ya que todas las embolizaciones se habían realizado en el mismo hospital.

**Bajas definitivas de DP:** Registramos 19 bajas (59,4%) de pacientes trasplantados en el periodo de estudio, con 9 transferencias a HD (47,4% de las bajas), 5 trasplantes (26,3%), 4 exitus (21,1%) y 1 recuperación de FRR (5,3% de las bajas). Los 4 fallecimientos se debieron a infarto agudo de miocardio, caquexia, suicidio y origen no filiado, destacando la ausencia de muertes de causa infecciosa. Dentro de las transferencias a HD, 2 (22,2%) se debieron a peritonitis, mientras que los 7 casos restantes (77,8%) se relacionaron con distintas patologías (apendicitis, fallo de ultrafiltración, pericarditis, desnutrición, infradialisis, fuga de dializado e hidrotórax). Teniendo en cuenta lo reducido de la muestra, no observamos diferencias llamativas en la distribución de causas de baja entre estos enfermos y los prevalentes del Registro durante el año 2006. Tras descontar los nuevos trasplantes y el caso que recuperó FRR, las 13 bajas restantes se produjeron tras un tiempo medio en DP de  $17,5 \pm 12,8$  meses.

## COMENTARIO

A la vista de lo reflejado hasta ahora, puede afirmarse que la decisión que podamos adoptar sobre la conveniencia de mantener, reducir o suspender el TIS en el enfermo trasplantado que vuelve a diálisis carece de una evidencia científica que la respalde. Esta decisión, por tanto, dependerá necesariamente

de la opinión y experiencia del nefrólogo responsable en cada caso y de la lectura que haga de los datos publicados al respecto. Nuestra opinión es favorable a la suspensión del TIS en diálisis. Consideramos que el enfermo que reinicia diálisis, ya sea peritoneal o hemodiálisis, procedente de unidades de trasplante renal, presenta en muchos casos una importante comorbilidad, dependiente de su patología de base, de los años acumulados de tratamiento sustitutivo, de efectos perjudiciales del TIS y de su escasa FRR, que ensombrece su pronóstico. Igualmente pensamos que someterse al riesgo de padecer los importantes efectos secundarios del TIS está justificado cuando se trata de mantener la función de un riñón, pero muy probablemente no tanto cuando hablamos de intentar conservar una FRR muy escasa. Y este último hecho es en sí parte del problema. Mantengamos o no el TIS, la FRR del trasplante probablemente no perdurará mucho en el tiempo debido a factores no inmunológicos. Como hemos visto, el enfermo con disfunción crónica del injerto suele tener un inicio dialítico tardío, lo que supone un acortamiento de FRR significativa en diálisis, y asocia importante patología cardiovascular (anemia, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular, diabetes, hiperlipidemia, hiperparatiroidismo, proteinuria, etc.), que ejerce una clara influencia negativa sobre la función renal. A las acciones negativas del TIS sobre el perfil cardiovascular del enfermo se sumarían otros posibles efectos adversos confirmados (infecciones, tumores, y un largo etc.) o posibles (mayor riesgo de esclerosis peritoneal, de evidente importancia en DP) que se sumarían a los inconvenientes propios de otras medicaciones imprescindibles en diálisis (hipotensores, quelantes del fósforo). Por otro lado, la retirada del TIS podría presentar unos efectos secundarios que consideramos asumibles y que, en cualquier caso, deberemos afrontar en algún momento salvo que planteáramos mantener el TIS por un tiempo indefinido, una opción que no defiende nadie. La cuestión de fondo, por tanto, no es si debemos mantener o no el TIS, sino cual es el momento óptimo para suspenderlo y cómo hacerlo.

Los resultados de diversos trabajos realizados con enfermos trasplantados en DP muestran, de forma mayoritaria, unas supervivencias comparables a las obtenidas en población no trasplantada, defendiendo por tanto su uso en estos pacientes, al menos durante los primeros años. El transporte peritoneal sería similar o algo mayor mientras que las tasas de peritonitis y su distribución bacteriológica y evolución parecen ser también similares, salvo, tal vez, en aquellos casos en los que se mantiene el TIS.

Como ya hemos comentado anteriormente, no existen protocolos contrastados sobre como llevar a cabo la suspensión del TIS en diálisis. Dado que los enfermos trasplantados suelen llegar a las unidades de diálisis con filtrados glomerulares muy bajos, un posible planteamiento, aunque habría otros, y siempre dependiendo del grado de urgencia del inicio dialítico y de la existencia o no de posibles retrasos para la implantación del catéter de DP, podría ser reducir en primer lugar la dosis del fármaco anticalcineurínico al 50%, valorando la posible aparición de un incremento del filtrado glomerular relacionable con nefrotoxicidad previa. Si no se observara esta mejoría, se suspenderían de manera total el antimetabolito y el anticalcineurínico unos días antes de iniciar DP y, una vez

ya comenzada la técnica dialítica, se descendería la prednisona de manera muy lenta (1 mg/día/mes) hasta suspenderla en un plazo medio de 10 meses. Si apareciera el síndrome clínico de intolerancia al injerto y/o si se observaran datos inflamatorios (PCR elevada, resistencia a la eritropoyetina, albúmina baja no explicable por otros motivos) nos inclinamos por indicar la embolización del injerto antes que la trasplantectomía dada su menor agresividad. En cualquier caso, no podemos argumentar que este planteamiento de retirada del TIS y de manejo posterior sea el más apropiado ya que no tenemos pruebas objetivas para ello —nadie las tiene—, pero nos parece un proceder lógico, prudente y razonable.

En resumen, la DP aplicada a pacientes procedentes de trasplante parece conseguir unos resultados comparables a los obtenidos en enfermos no trasplantados, especialmente durante los primeros años de terapia. En el momento actual no hay evidencia de que la FRR del injerto renal prolongue la supervivencia como lo hacen los riñones nativos ni del teórico papel beneficioso de mantener el TIS en los enfermos trasplantados en DP. Por el contrario, hay múltiples evidencias de la importante morbi-mortalidad cardiovascular e infecciosa existente en diálisis, tanto HD como DP, y de los efectos perjudiciales del TIS sobre estas patologías. Por todo lo anterior, y hasta que podamos disponer de estudios clínicos que aporten nuevos datos, somos partidarios de suspender el TIS al iniciar DP. Probablemente, el envío más precoz de estos enfermos a las unidades de diálisis permitiría mejorar su pronóstico global.

El grupo Levante de Diálisis Peritoneal estuvo formado, durante el periodo 2000-2006, por los siguientes doctores y centros, ordenados alfabéticamente por ciudades: C. Gómez Roldán y J. Pérez Martínez (H. General, Albacete), M. D. Albero (H. Verge dels Liris, Alcoy), J. Pérez Contreras y J. Olivares (H. General Universitario, Alicante), J. M. Graña (H. de la Ribera. Alzira), H. García (H. General, Castellón), F. Tornero (H. Virgen de la Luz, Cuenca), J. Martín (H. General, Elda), A. Peris (H. Francisco de Borja, Gandía), M. Lanuza (H. Virgen de la Arrixaca, Murcia), A. Miguel y R. García (H. Clínico Universitario, Valencia), J. M. Escobedo y M. Giménez (H. General Universitario, Valencia), J. Alvarino (H. Universitario La Fe, Valencia), J. C. Alonso (H. Lluís Alcanyis, Xàtiva).

#### Conflicto de intereses

Ninguno a declarar.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bargman JM, Golper TA. The importance of residual renal function for patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (4): 671-3.
2. Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2008; (108): S42-51.
3. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69 (10): 1726-32.
4. Chandna SM, Farrington K. Residual renal function: considerations on its importance and preservation in dialysis patients. *Semin Dial* 2004; 17 (3): 196-201.
5. Horinek A, Misra M. Does residual renal function decline more rapidly in hemodialysis than in peritoneal dialysis? How good is the evidence? *Adv Perit Dial* 2004; 20: 137-40.

## CONCEPTOS CLAVE

1. El mantenimiento de la función renal residual es de gran importancia en diálisis peritoneal.
2. Desconocemos si la función residual del injerto equivale, en términos de supervivencia en diálisis, a la de los riñones nativos.
3. No sabemos si continuar el tratamiento inmunosupresor en diálisis conlleva ventajas (mantenimiento de la función renal) o desventajas (efectos secundarios).

4. Las drogas inmunosupresoras presentan, entre otros, importantes efectos secundarios cardiovasculares e infecciosos, patologías con alta morbi-mortalidad en diálisis.

5. En base a lo señalado somos partidarios de suspender el tratamiento inmunosupresor al iniciar diálisis.

6. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, Jeffery JR, Kjellstrand CM. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (3): 334-42.
7. Xue JL, Everson SE, Constantini EG, Ebben JP, Chen SC, Agodoa LY, Collins AJ. Peritoneal and hemodialysis: II. Mortality risk associated with initial patient characteristics. *Kidney Int* 2002; 61: 741-6.
8. Registro de enfermos renales de la Comunitat Valenciana. Informe 2005. <http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb/redirect.jsp?Portal=EPI-DEMOLOGIA>
9. Foley RN. Comparing the incomparable: hemodialysis versus peritoneal dialysis in observational studies. *Perit Dial Int* 2004; 24 (3): 217-21.
10. Li PK, Cheng YL. Therapeutic options for preservation of residual renal function in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007; 27 (Supl. 2): S158-63.
11. Singhal MK, Bhaskaran S, Vidgen E, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Rate of decline of residual renal function in patients on continuous peritoneal dialysis and factors affecting it. *Perit Dial Int* 2000; 20 (4): 429-38.
12. Heeger PS, Hricik D. Immune monitoring in the kidney transplant recipients revisited. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 288-90.
13. Remuzzi G, Perico N. Immunotolerance: from new knowledge of mechanisms of self-tolerance to future perspectives for induction of renal transplant tolerance. *Exp Nephrol* 1995; 3 (6): 319-30.
14. Langone AJ, Chuang P. The management of the failed renal allograft: an enigma with potential consequences. *Semin Dial* 2005; 18 (3): 185-7.
15. Coppolino G, Criseo M, Nostro L, Floccari F, Aloisi C, Romeo A, Frisina N, Buemi M. Management of patients after renal graft loss: an open question for nephrologists. *Ren Fail* 2006; 28 (3): 203-10.
16. Davies SJ. Peritoneal dialysis in the patient with a failing renal allograft. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Supl. 3): S280-4.
17. Duman S, Asci G, Töz H, Ozkahya M, Ertalay M, Sezis M, Ok E. Patients with failed renal transplant may be suitable for peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* 2004; 36 (2): 249-52.
18. Sasal J, Naimark D, Klassen J, Shea J, Bargman JM. Late renal transplant failure: an adverse prognostic factor at initiation of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21 (4): 405-10.
19. Jassal SV, Lok CE, Walele A, Bargman JM. Continued transplant immunosuppression may prolong survival after return to peritoneal dialysis: results of a decision analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (1): 178-83.
20. Smak Gregoor PJH, Zietse R, Van Saase JL, Op de Hoek CT, Ijzermans JN, Lavrijssen AT, De Jong GM, Kramer P, Weimar W. Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant* 2001; 15 (6): 397-401.
21. Kendrick EA, Davis CL. Managing the failing allograft. *Semin Dial* 2005; 18 (6): 529-39.
22. Altieri P, Sau G, Cao R, Barracca A, Menneas A, Micchittu B, Cabiddu G, Esposito P, Pani A. Immunosuppressive treatment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Supl. 8): 2-9.
23. Kiberd BA, Belitsky P. The fate of the failed renal transplant. *Transplantation* 1995; 59 (4): 645-7.
24. Augustine JJ, Hricik DE. Steroid sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (5): 1080-9.
25. Vincenti F. Immunosuppression minimization: current and future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7): 1940-8.
26. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (10): 1910-7.
27. Bestard O, Cruzado JM, Griñó JM. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplant Proc* 2005; 37 (9): 3729-32.
28. Leichtman AB. Balancing efficacy and toxicity in kidney-transplant immunosuppression. *N Engl J Med* 2007; 357 (25): 2625-7.
29. Morales JM, Domínguez-Gil B, Gutiérrez M<sup>ª</sup>J. Impacto de la inmunosupresión en el perfil de riesgo cardiovascular después del trasplante renal. *Nefrología* 2006; 26 (2): 181-194.
30. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Supl. 4).
31. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357 (25): 2601-14.
32. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (6): 954-63.
33. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology* (Oxford) 2007; 46 (3): 539-44.
34. Abbott KC, Hypolite I, Tveit DJ, Hsieh P, Cruess D, Agodoa LY. Hospitalizations for fungal infections after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2001; 89 (4): 426-32.
35. Prasad N, Gupta A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25 (3): 207-22.
36. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (7): 1496-503.
37. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4 (6): 905-13.
38. Mourad G. Long-term improvement in renal function after cyclosporine reduction in renal transplant recipients with histologically proven chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 1998; 65: 661-7.
39. Weir MR. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 1567-73.
40. Weir MR. Late calcineurin inhibitor withdrawal as a strategy to prevent graft loss in patients with suboptimal kidney transplant function. *Am J Nephrol* 2004; 24: 379-86.
41. Bestard O. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplant Proc* 2005; 37: 3729-32.
42. Bumbea V. Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2517-23.
43. Flechner SM. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a random-

- mized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation* 2007; 83: 883-92.
44. Mulay AV, Cockfield S, Stryker R, Fergusson D, Knoll GA. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplanta-tion* 2006; 82 (9): 1153-62.
  45. JC Ruiz, A Alonso, M Arias, JM Campistol, M González Molina, JM González Posada, JM Grinyo, JM Morales, F Oppenheimer, A Sánchez Fructuoso, J Sánchez-Plumed. Conversión a sirolimus. *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 2): 52-63.
  46. Kawanishi H, Moriishi M. Encapsulating peritoneal sclerosis: prevention and treatment. *Perit Dial Int* 2007; 27 Supl. 2: S289-92.
  47. Dejagere T, Evenepoet P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Acute-onset, steroid-sensitive, encapsulating peritoneal sclerosis in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: e33-e37.
  48. Lafrance JP, Létourneau I, Ouimet D, Bonnardeaux A, Leblanc M, Mathieu N, Pichette V. Successful treatment of encapsulating peritoneal sclerosis with immunosuppressive therapy. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (2): e7-10.
  49. Falkenhain ME, Cosio F G, Sedmak DD. Progressive histologic injury in kidneys from heart and liver transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplantation* 1996; 62: 364-370.
  50. Shukla AM. Peritoneal dialysis in end-stage renal disease after liver transplantation. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 93-7.
  51. Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, Hariharan S. Expression of TGF- $\beta$  and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2002; 62: 2257-63.
  52. Levin M y cols. Cyclosporine induces experimental peritoneal fibrosis: prevention by enalapril and losartan (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (9): A3206.
  53. Summers A, Jordaán A, Hurst H, Brenchley P, Augustine T, Hutchinson A, De Freitas D. Ethnicity and a previous transplant may associate with increased risk of developing encapsulating peritoneal sclerosis (Abstract). EuroPD 2007. <http://www.europd.com/downloads/poster-abstracts.pdf> (P-13).
  54. Maguire D, Srinivasan P, O'Grady J, Rela M, Heaton ND. Sclerosing encapsulating peritonitis after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 2001; 182 (2): 151-4.
  55. Fieren MW, Betjes MG, Korte MR, Boer WH. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying new trend? *Perit Dial Int* 2007; 27 (6): 619-24.
  56. De Freitas DG, Hurst H, Jordaán A, Tavakoli A, Brenchley PEC, Hutchinson AJ, Summers AM. Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) following renal transplantation (Abstract). *Perit Dial Int* 2006; 26 (Supl. 2): S116.
  57. Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Hara S, Imada A, Kubo H, Kim M, Nakamoto M, Ohira S, Shoji T. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 729-37.
  58. Madore F, Hébert MJ, Leblanc M, Girard R, Bastien E, Morin M, Beaudry C, Boucher A, Dandavino R. Determinants of late allograft nephrectomy. *Clin Nephrol* 1995; 44 (5): 284-9.
  59. Delgado P, Díaz F, González A, Sánchez E, Gutiérrez P, Hernández D, Torres A, Lorenzo V. Intolerance syndrome in failed renal allografts: incidence and efficacy of percutaneous embolization. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (2): 339-44.
  60. Naini AE, Harandi AA, Daemi P, Kosari R, Ghavari M. Outcome of patients without any immunosuppressive therapy after renal allograft failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19 (1): 59-61.
  61. Pérez Martínez J, Gallego E, Juliá E, Llamas F, López A, Palao F, Lorenzo I, López E, Illescas ML, Gómez Roldán C. Embolización del injerto renal no funcionante: eficacia y control del estado inflamatorio crónico. *Nefrología* 2005; 25 (4): 422-7.
  62. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benítez P, Villaverde M, Pérez-García R, Nassar GM, Niembro E, Ayus JC. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (9): 2494-501.
  63. Ayus JC, Achinger SG. At the peril of dialysis patients: ignoring the failed transplant. *Semin Dial* 2005; 18 (3): 180-4.
  64. Ratcliffe PJ, Dudley CR, Higgins RM, Firth JD, Smith B, Morris PJ. Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 1996; 348 (9028): 643-8.
  65. Khakhar AK, Shahinian VB, House AA, Muirhead N, Hollomby DJ, Leckie SH, McAlister VC, Chin JL, Jevnikar AM, Luke PP. The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. *Transplant Proc* 2003; 35 (2): 862-3.
  66. Schiffl H, Mücke C, Lang SM. Rapid decline of residual renal function in patients with late renal transplant failure who are re-treated with CAPD. *Perit Dial Int* 2003; 23 (4): 398-400.
  67. Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Mudge DW, Rosman JB, Brown FG, Johnson DW; ANZDATA Registry PD Working Committee. Effect of previously failed kidney transplantation on peritoneal dialysis outcomes in the Australian and New Zealand patient populations. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (3): 776-83.
  68. De Jonge H, Bammens B, Lemahieu W, Maes BD, Vanrenterghem Y. Comparison of peritoneal dialysis and haemodialysis after renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (6): 1669-74.
  69. Coronel F, Pérez-Flores I, Calvo N, Martínez-Villaescusa M, Cigarrán S. Impact of cardiovascular events on residual renal function during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007; 27 (4): 454-6.
  70. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, Hulbert-Shearon T, Jones CA, Bloembergen WE. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (3): 556-64.
  71. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Qureshi AR, Lindholm B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (3): 590-7.
  72. Shin SK, Noh H, Kang SW, Seo BJ, Lee IH, Song HY, Choi KH, Ha SK, Lee HY, Han DS. Risk factors influencing the decline of residual renal function in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19: 138-42.
  73. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4 (2): 262-9.
  74. Fernández-Fresnedo G, De Francisco A, Ruiz JC, Cotorruelo JG, Alamillo CG, Valero R, Castañeda O, Zaldueño B, Izquierdo MJ, Arias M. Relevance of chronic kidney disease classification (K/DOQI) in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2006; 38 (8): 2402-3.
  75. Sleiman J, Garrigue V, Vetromile F, Mourad G. Return to dialysis after renal allograft loss: is dialysis treatment initiated too late? *Transplant Proc* 2007; 39 (8): 2597-8.
  76. Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley CR. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care?: data from the UK renal registry. *Am J Transplant* 2007; 7 (5): 1167-76.
  77. Arias M, Escallada R, De Francisco AL, Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Setién MA, Piñera C, Ruiz JC, Herráez I, Cotorruelo J. Return to dialysis after renal transplantation. Which would be the best way? *Kidney Int Suppl* 2002; (80): 85-8.
  78. Tobe S, Chu MG, Bargman JM. Characterization of peritoneal transport in patients with failed renal allografts receiving CAPD. *Adv Perit Dial* 1991; 7: 39-43.
  79. Fernández EJ, Del Peso G, Bajo A, Jiménez C, De Gracia R, Ros S, Selgas R. Peritoneal transport in peritoneal dialysis patients is not affected by transiently successful renal transplantation. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 33-6.
  80. Wilmer WA, Pesavento TE, Bay WH, Middendorf DF, Donelan SE, Frabott SM, McElligott RF, Powell SL. Peritoneal dialysis following failed kidney transplantation is associated with high peritoneal transport rates. *Perit Dial Int* 2001; 21 (4): 411-3.
  81. Pérez Martínez J, Gómez Roldán C y Grupo Levante. Influence of kidney transplant and hemodialysis on peritoneal transport: results of a multicenter study (Abstract). EuroPD 2007. <http://www.europd.com/downloads/poster-abstracts.pdf> (P-98).
  82. Kim SB, Chang JW, Lee SK, Park JS. Acute systemic inflammation is associated with an increase in peritoneal solute transport rate in chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004; 24 (6): 597-600.
  83. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J, Lindholm B. Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2240-5.
  84. Johnson DW, Mudge DW, Sturtevant JM, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, Hollett P. Predictors of decline of residual renal function in new peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23 (3): 276-83.

85. Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, Rodrigues AS, Rodríguez-Carmona A, Vychytil A, MacNamara E, Ekstrand A, Tranaeus A, Filho JC; EAPOS Group. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int* 2005; 67 (4): 1609-15.
86. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, Kuijper EJ, Li PK, Lye WC, Mujais S, Paterson DL, Fontán MP, Ramos A, Schaefer F, Uttley L; ISPD Ad Hoc Advisory Committee. Peritoneal dialysis-related infections: recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25 (2): 107-31.
87. Golper TA, Brier ME, Bunke M, Schreiber MJ, Bartlett DK, Hamilton RW, Strife F, Hamburger RJ. Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: the Network 9 peritonitis and catheter survival studies. Academic Subcommittee of the Steering Committee of the Network 9 Peritonitis and Catheter Survival Studies. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (3): 428-36.
88. Vychytil A, Lorenz M, Schneider B, Hörl WH, Haag-Weber M. New strategies to prevent Staphylococcus aureus infections in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (4): 669-76.
89. Andrews PA, Warr KJ, Hicks JA, Cameron JS. Impaired outcome of CAPD in immunosuppressed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1104-8.
90. Han SH, Lee SC, Ahn SV, Lee JE, Kim DK, Lee TH, Moon SJ, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Lee HY, Han DS. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (9): 2653-8.
91. Montenegro J, Saracho R, Gallardo I, Martínez I, Muñoz R, Quintanilla N. Use of pure bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluid reduces the incidence of CAPD peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (6): 1703-8.
92. Fan SL, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008; 73 (2): 200-6.
93. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (2): 198-207.
94. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (8): 2186-94.
95. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
96. Wang AY, Woo J, Wang M, Sea MM, Sanderson JE, Lui SF, Li PK. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (2): 396-403.
97. Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. A novel association between the degree of residual renal function and severity of left ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients undergoing long-term peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 639-47.
98. Khandelwal M, Kothari J, Krishnan M, Liakopoulos V, Tziviskou E, Sahu K, Chatalalsingh C, Bargman J, Oreopoulos D. Volume expansion and sodium balance in peritoneal dialysis patients. Part I: Recent concepts in pathogenesis. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 36-43.
99. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, Panuccio V, Parlongo S, Cutrupi S, Giaccone G, Cottini E, Tripepi G, Malatino LS, Zoccali C. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1459-1464.
100. Knoll G, Muirhead N, Trpeski L, Zhu N, Badovinac K. Patient survival following renal transplant failure in Canada. *Am J Transplant* 2005; 5 (7): 1719-24.
101. Lorenzo V, Sánchez E, Vega N, Hernández D. Renal replacement therapy in the Canary Islands: demographic and survival analysis. *J Nephrol* 2006; 19 (1): 97-103.
102. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (2): 294-300.
103. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJ. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. *Kidney Int* 2002; 62 (5): 1875-83.
104. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, Callard SE, Dickinson DM, Schmouder RL, Leichtman AB. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation* 1998; 66 (12): 1651-9.
105. Rao PS, Schaubel DE, Saran R. Impact of graft failure on patient survival on dialysis: a comparison of transplant-naive and post-graft failure mortality rates. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (2): 387-91.
106. Kim SJ, Schaubel DE, Fenton SS, Leichtman AB, Port FK. Mortality after kidney transplantation: a comparison between the United States and Canada. *Am J Transplant* 2006; 6 (1): 109-14.
107. Johnston O, Rose C, Landsberg D, Gourlay WA, Gill JS. Nephrectomy after transplant failure: current practice and outcomes. *Am J Transplant* 2007; 7: 1961-7.
108. Guo A, Mujais S. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in the United States: evaluation in large incident cohorts. *Kidney Int Suppl* 2003; (88): S3-12.
109. Mujais S, Story K. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in patients with failed renal allograft: a case-control study. *Kidney Int Suppl* 2006; (103): S133-7.