

Incluida en ISI Web of knowledge, Index Medicus y Medline

# nefrología

Suplemento extraordinario 2009 - Volumen 29 - Número 4

---

## **Nefropatía crónica** en trasplante no renal: prevención, diagnóstico precoz y manejo

Lluís Guirado · Luis Almenar · Ángel Alonso · Javier F. Castroagudín ·  
Domingo Hernández · José María Morales · Piedad Usetti · Evaristo Varo

---



Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

Versión original íntegra en [www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)

## Revista Nefrología

**Director:** Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

**Directores honorarios:** Luis Hernando, David Kerr, Rafael Matesanz

**Subdirectores:** Roberto Alcázar (Sitio Web), Andrés Purroy (Formación Continuada), Fernando García López (Metodología y Calidad),

Ángel Luis Martín de Francisco (Relaciones Internacionales)

### COMITÉ DE REDACCIÓN (Editores de Área Temática)

#### Nefrología experimental

A. Ortiz\*  
J. Egido de los Ríos  
S. Lamas  
J.M. López Novoa  
D. Rodríguez Puyol  
J.M. Cruzado

#### IRC-metabolismo Ca/P

E. Fernández\*  
J. Cannata Andía  
R. Pérez García  
M. Rodríguez  
J.V. Torregrosa

#### Dialisis peritoneal

R. Selgas\*  
M. Pérez Fontán  
C. Remón  
M.E. Rivera Gorriñ  
G. del Peso

#### Nefrología clínica

M. Praga\*  
J. Ara  
J. Ballarín  
G. Fernández Juárez  
F. Rivera  
A. Segarra

#### Hipertensión arterial

R. Marín\*  
J.M. Alcázar  
L. Orte  
R. Santamaría  
A. Rodríguez Jornet

#### Hemodiálisis

A. Martín Malo\*  
P. Aljama  
F. Maduell  
J.A. Herrero  
J.M. López Gómez  
J.L. Teruel

#### Nefropatía diabética

F. de Álvaro\*  
J.L. Górriz  
A. Martínez Castela  
J.F. Navarro  
J.A. Sánchez Tornero  
R. Romero

#### Nefropatía y riesgo vascular

J. Díez\*  
A. Cases  
J. Luño

#### Trasplante renal

J. Pascual\*  
M. Arias  
J.M. Campistol  
J.M. Grinyó  
M.A. Gentil  
A. Torres

#### Nefropatías hereditarias

R. Torra\*  
X. Lens  
J.C. Rodríguez Pérez  
M. Navarro  
E. Coto  
V. García Nieto

#### Calidad en Nefrología

F. Álvarez-Ude\*  
M.D. Arenas  
E. Parra Moncasi  
P. Rebollo  
F. Ortega

#### Nefrología pediátrica

I. Zamora\*  
N. Gallego  
A.M. Sánchez Moreno  
F. Vilalta

#### Enfermedad renal crónica

A.L. Martín de Francisco\*  
A. Otero  
E. González Parra  
I. Martínez  
J. Portolés Pérez

#### Fracaso renal agudo

F. Liaño\*  
F.J. Gainza  
J. Lavilla

#### Nefropatología

I. Blanco\*  
I.M. García  
E. Vázquez Martul  
A. Barat Cascante

#### Nefrología Basada en la Evidencia

Vicente Barrio\* (Director de Suplementos), Fernando García López (Asesor de Metodología). Editores: María Auxiliadora Bajo, José Conde, Joan M. Díaz, Mar Espino, Domingo Hernández, Ana Fernández, Milagros Fernández, Fabián Ortiz; Ana Tato.

#### Formación Continuada

Andrés Purroy\*, R. Marín, J.M. Tabernero, F. Rivera, A. Martín Malo.

\* **Coordinadores de área temática.**

### COMITÉ EDITORIAL

A. Alonso  
J. Arrieta  
F.J. Borrego  
D. del Castillo  
P. Gallar  
M.A. Frutos  
D. Jarillo  
V. Lorenzo  
A. Mazuecos  
A. Oliet  
L. Pallardo  
J.J. Plaza  
D. Sánchez Guisande  
J. Teixidó

J. Alsina  
P. Barceló  
J. Bustamante  
A. Darnell  
P. García Cosmes  
M.T. González  
L. Jiménez del Cerro  
J. Lloveras  
B. Miranda  
J. Olivares  
V. Pérez Bañasco  
L. Revert  
A. Serra  
F.A. Valdés

F. Anaya  
A. Barrientos  
A. Caralps  
P. Errasti  
F. García Martín  
M. González Molina  
I. Lampreabe  
B. Maceira  
J. Mora  
J. Ortuño  
S. Pérez García  
J.L. Rodicio  
L. Sánchez Sicilia  
A. Vigil

J. Aranzábal  
G. Barril  
F. Caravaca  
C. de Felipe  
S. García de Vinuesa  
A. Gonzalo  
R. Lauzurica  
J.F. Macías  
E. Martín Escobar  
J.M. Morales  
R. Peces  
B. Rodríguez-Iturbe  
J.M. Tabernero  
A. Vallo

G. de Arriba  
C. Bernis  
E. Fernández Giráldez  
F.J. Gómez Campderá  
P. Gómez Fernández  
E. Huarte  
E. López de Novales  
R. Marcén  
J. Montenegro  
A. Palma  
L. Piera  
J. Rodríguez Soriano  
A. Tejedor



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª  
Edificio Blurbis  
08917 Badalona  
Tel. 902 02 09 07 - Fax. 93 395 09 95

Rambla del Celler 117-119,  
08190 Sant Cugat del Vallès, Barcelona  
Tel. 93 589 62 64 - Fax. 93 589 50 77

Distribuido por:  
E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.

#### SUSCRIPCIONES, PUBLICIDAD, EDICIÓN

##### Información y suscripciones:

Secretaría de la S.E.N. [revistanefrologia@senefro.org](mailto:revistanefrologia@senefro.org)  
Tel. 902 929 210  
[info@revistanefrologia.com](mailto:info@revistanefrologia.com)

##### Consultas sobre revisión de manuscritos:

[info@plusmedical.es](mailto:info@plusmedical.es)

© Copyright 2009. Nefrología. Reservados todos los derechos

- Depósito legal: D.L.M.-33.847-1981
- ISSN: 0211-6995
- Publicación autorizada como soporte válido: 20/05-12-CM

© Sociedad Española de Nefrología 2009. Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito del editor.

La Revista Nefrología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

La Revista Nefrología está impresa en papel libre de ácido, norma ISO 9706.

### JUNTA DIRECTIVA (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA)

#### Presidente:

Dr. D. Alberto Martínez Castela

#### Vicepresidenta:

Dra. D.ª Isabel Martínez

#### Secretario:

Dr. D. José Luis Górriz

#### Tesorera:

Dra. D.ª María Dolores del Pino

#### Vocales:

Dra. D.ª Gema Fernández Fresnedo

Dra. D.ª Elvira Fernández Giráldez

Dr. D. Julio Pascual

Dr. D. José María Portolés

#### Director Revista Nefrología:

Dr. D. Carlos Quereda Rodríguez

#### Coordinador del Registro de Diálisis y Trasplante:

Dr. D. Ramón Saracho

#### Coordinadores de Docencia e Investigación:

Dr. D. Juan Francisco Navarro

Dr. D. Josep Maria Cruzado

#### Responsable de la selección de trabajos:

Dra. D.ª Rosa Sánchez Hernández

#### Direcciones de interés:

[www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)  
[revistanefrologia@senefro.org](mailto:revistanefrologia@senefro.org)  
[quereda.hrc@salud.madrid.org](mailto:quereda.hrc@salud.madrid.org)

Web Nefrología:  
E-mail Director Nefrología:

## NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN NEFROLOGÍA

**Nefrología** es la publicación oficial de la **Sociedad Española de Nefrología** y está referenciada en la *Web of Knowledge* del *Institute for Scientific Information* (ISI). Sus trabajos aparecen en las bases de datos bibliográficas *INDEX MEDICUS*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *IME* e *IBECs*. Los sumarios son reproducidos en *Current Contents-Clinical Practice*, *Current Advances in Biological Sciences* y en otras publicaciones del ISI. En *Excerpta Medica* aparecen resúmenes de los trabajos publicados. Publica artículos de investigación básica o clínica relacionados con Nefrología, hipertensión arterial, diálisis y trasplante renal. Se rige por el sistema de revisión por pares, y todos los trabajos originales se someten a evaluación interna y a revisiones externas. El idioma de la Revista es el español, pero se admiten artículos en inglés de autores que no son de habla hispana. Todos los contenidos de los números ordinarios disponen de versión bilingüe español e inglés, disponibles en la web de la Revista. **Nefrología** publica al año 6 números ordinarios y dispone de una edición de Formación Continuada (NefroPlus) y de una serie de suplementos y números extraordinarios sobre temas de actualidad, incluyendo números de Nefrología Basada en la Evidencia. Todos los contenidos y material complementario publicado en Nefrología y en NefroPlus se incluyen en el sitio web de la Revista Nefrología ([www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)), de acceso libre y gratuito. El grupo de Nefrología Basada en la Evidencia dispone del sitio [www.senefrobe.org](http://www.senefrobe.org), también de acceso libre y gratuito, con conexión directa a la web de Nefrología.

Puede accederse al contenido completo de las normas de publicación de Nefrología en el sitio web de la misma ([www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)) y en el número 1 de Nefrología 2009 (volumen 29).

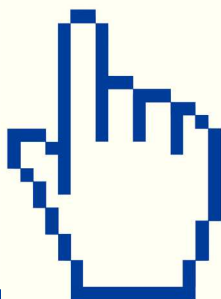
## GUIDELINES FOR THE PUBLICATION OF STUDIES ON NEFROLOGÍA

**Nefrología** is the official publication of the **Spanish Society of Nephrology** (*Sociedad Española de Nefrología*) and is referenced in the *Web of Knowledge* of the *Institute for Scientific Information* (ISI.) Its articles appear in the *INDEX MEDICUS*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *IME* and *IBECs* bibliographic databases. The tables of contents are reproduced in *Current Contents-Clinical Practice*, *Current Advances in Biological Sciences* and other ISI publications. Summaries or Abstracts of the published articles appear in *Excerpta Medica*. It publishes articles on basic or clinical research relating to nephrology, hypertension, dialysis and kidney transplants. It is governed by the peer review system and all original papers are subject to internal assessment and external reviews. The language of the Journal is Spanish, but articles in English by non Spanish-speaking authors are accepted. All the contents of the ordinary issues are available in a bilingual Spanish and English version on the journal's Website. **Nefrología** publishes 6 ordinary issues per year and has a Continuing Education edition (NefroPlus) and a series of supplements and special issues on current affairs, including issues of Evidence-Based Nephrology. Nefrología Journal's Website ([www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)) contains all the content and complementary material published in Nefrología and in NefroPlus, which can be accessed free-of-charge. The Evidence-Based Nephrology group has its own Website [www.senefrobe.org](http://www.senefrobe.org), which can also be accessed free-of-charge and has a direct link to the Nefrología Website.

You can access the entire content of the Nefrología publication guidelines on its Website ([www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)) and in number 1 of Nefrología 2009 (volume 29).

## ¡Visítanos en Internet!

Entra en la Web  
y descubre las posibilidades  
de esta herramienta.  
Búsqueda instantánea  
desde 1994 hasta la actualidad.



<http://www.revistanefrologia.com>

Incluida en ISI Web of knowledge, Index Medicus y Medline

**nefrología**

Suplemento extraordinario 2009 - Volumen 29 - Número 4

## **Nefropatía crónica en trasplante no renal: prevención, diagnóstico precoz y manejo**

Lluís Guirado

Luis Almenar

Ángel Alonso

Javier F. Castroagudín

Domingo Hernández

José María Morales

Piedad Usetti

Evaristo Varo

- 1 • **Resumen**
- 3 • **Introducción: importancia epidemiológica de la nefropatía crónica en trasplante no renal (NCT no renal)**
- 4 • **Mecanismos fisiopatológicos generales de la NCT no renal**
- 4 • **Factores de riesgo de la NCT no renal**
- 6 • **Prevención**
- 8 • **Diagnóstico precoz. ¿Cuándo remitir al nefrólogo?**
- 10 • **Tratamiento**
- 12 • **Conclusiones**
- 13 • **Bibliografía**



# Nefropatía crónica en trasplante no renal: prevención, diagnóstico precoz y manejo

Lluís Guirado<sup>1</sup>, Luis Almenar<sup>2</sup>, Ángel Alonso<sup>3</sup>, Javier F. Castroagudín<sup>4</sup>, Domingo Hernández<sup>5</sup>, José María Morales<sup>6</sup>, Piedad Usetti<sup>7</sup>, Evaristo Varo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona. <sup>2</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>3</sup> Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña. <sup>4</sup> Unidad de Trasplante Abdominal. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. <sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. <sup>6</sup> Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. <sup>7</sup> Servicio de Neumología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 4):1-16.

## RESUMEN

El trasplante de órgano sólido no renal ha experimentado un importante incremento en las últimas décadas debido a la creciente mejora de los resultados obtenidos con dichos trasplantes. Paralelamente, muchos trasplantados no renales han desarrollado una insuficiencia renal crónica avanzada que ha determinado, en algunos casos, la necesidad de tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis y/o trasplante. El origen de la insuficiencia renal crónica es multifactorial y las consecuencias que se derivan de ésta son muy importantes, tanto en la morbilidad como en cuanto a los costes económicos para el conjunto del sistema sanitario. Esta revisión pretende ayudar a la identificación de los factores de riesgo de insuficiencia renal en el paciente trasplantado no renal y a determinar cuáles podrían ser los conceptos básicos para su prevención, diagnóstico precoz y derivación al nefrólogo experto en trasplantes y disfunción renal. Por último, se revisan las posibilidades de manejo del tratamiento inmunosupresor y de tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis y/o trasplante simple o doble.

**Palabras clave:** Trasplante no renal, enfermedad renal crónica.

## ABSTRACT

*Transplant from solid nonrenal organ has experienced an important increase in the last decades. It is due to the increasing improvement of the results obtained with the above mentioned transplants. Parallel, many nonrenal transplanted patients have developed a chronic renal failure that has determined, in some cases, the need of beginning the substitution of renal function by means of dialysis and / or transplant. The origin of the same one is multifactorial and the consequences derived from it are very important so much in morbimortality as of economic nature for the set of the system. The present review tries to help to the identification of risk factors of renal insufficiency in the nonrenal transplanted patient and to determine which might be the basic concepts of prevention, early diagnosis and of derivation to the nephrologist expert in transplants and renal dysfunction. Finally, we check the possibilities of managing of the immunosuppressive treatment and substitution of renal function by means of dialysis and / or simple or double transplant.*

**Key words:** No renal transplant, Chronic renal failure.

**Correspondencia:** Lluís Guirado

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.  
Fundación Puigvert. Barcelona.  
iguirado@fundacio-puigvert.es

---

## **Agradecimientos**

A Arantxa Maderuelo por la confección de tablas y figuras del manuscrito.

---

## INTRODUCCIÓN: IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA EN TRASPLANTE NO RENAL (NCT NO RENAL)

El lento y progresivo deterioro de la función renal que se produce en los pacientes trasplantados no renales se conoce desde hace décadas<sup>1</sup>, aunque va adquiriendo dimensiones significativas como consecuencia de la generalización de este tipo de trasplantes. Según datos de Ojo<sup>2</sup>, en el año 2005 más de 250.000 pacientes habían recibido un trasplante no renal en el mundo. Actualmente<sup>3</sup>, se calcula que se practican cada año unos 100.000 trasplantes no renales con el siguiente orden de frecuencia: hígado (50%), corazón, pulmón, corazón-pulmón e intestino. La longevidad de los pacientes trasplantados ha aumentado progresivamente y, solamente en los Estados Unidos de América, 70.000 personas viven en estos momentos con un órgano no renal trasplantado, acercándose a 100.000 las personas que viven con un riñón trasplantado. Las consecuencias de esta pérdida de la función renal no serán sólo las derivadas del incremento de la morbimortalidad de los pacientes, sino que incluirán importantes pérdidas de tipo económico. Por otro lado, la pluripatología de estos trasplantados y el uso generalizado de fármacos anticalcineurínicos hará que la mayoría de aquéllos requieran revisiones periódicas realizadas por nefrólogos expertos en trasplantes y disfunción renal.

La afectación renal que se puede producir en los pacientes con este tipo de trasplantes puede ser aguda y crónica. La aguda suele definirse como una

pérdida del 25% de la función renal previa, como un incremento de 0,5 mg/dl de creatinina plasmática o como unos niveles de creatinina superiores a 2 mg/dl en los pacientes que tenían previamente una buena función renal<sup>4-8</sup>. El fracaso renal agudo en el perioperatorio inmediato se cifra entre un 46-61% en trasplantados hepáticos; entre un 20-30% en trasplantados cardíacos y entre un 5-60% en trasplantados pulmonares. Asimismo, la necesidad de diálisis en el perioperatorio (10-25%) tiene un impacto negativo en la supervivencia de los enfermos frente a los que no desarrollan esta complicación (92 vs. 50%)<sup>9-12</sup>.

La incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes trasplantados no renales oscila entre el 10-83%, aunque es muy importante el criterio que se adopte para definirla. Algunos autores consideran que a los tres años del trasplante, entre el 80-100% de los trasplantados no renales tendrá algún grado de afectación renal<sup>1,13</sup>. Un intento de definición<sup>3</sup> considera la ERC grave como un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal. La tabla 1 muestra la frecuencia de los estadios IV-V en 70.000 trasplantados no renales según las guías KDOQI<sup>14</sup>. Los casos más graves requerirán tratamiento sustitutivo con diálisis (2,6-25%), siendo los pacientes más afectados los de trasplante cardíaco (0-23%), seguidos de los de trasplante hepático (1,4-10%) y pulmonar (1,6-5%)<sup>6-8,15-18</sup>. En España, existen dos estudios cooperativos no publicados (estudios ICEBERG y CAPRI) en los que podemos observar como la prevalencia de la ERC a los 7,7 años del trasplante cardíaco es del 32% si consideramos como disfunción renal

**Tabla 1.** Frecuencia de los estadios IV-V en 70.000 trasplantados no renales según las guías KDOQI

	Corazón	Hígado	Pulmón	Intestino	Corazón-pulmón
Estadios KDOQI IV-V	10,9%	18,1%	15,8%	21,3%	6,9%



significativa unos valores de creatinina superiores a 2 mg/dl, y del 46% si consideramos una TFG (tasa de filtrado glomerular) inferior a 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En resumen, las consecuencias de la insuficiencia renal serán múltiples, destacando tanto la disminución de la supervivencia del paciente (hasta cuatro veces) como la del injerto; el aumento de la estancia hospitalaria, del número de reingresos y de los costes económicos, y la dificultad de uso de los fármacos inmunosupresores y de otras drogas requeridas en el tratamiento de los pacientes trasplantados<sup>8:19-22</sup>.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS GENERALES DE LA NCT NO RENAL

Numerosos factores contribuyen a la aparición y el desarrollo de la NCT no renal. Entre los más importantes, cabe destacar el uso generalizado de fármacos inhibidores de la calcineurina (ICN) (ciclosporina y tacrolimus)<sup>18</sup>. Desde su introducción en los protocolos de inmunosupresión, la supervivencia de los injertos a un año ha aumentado un 60-90%. Sin embargo, los ICN presentan un importante efecto secundario: su nefrotoxicidad<sup>23</sup>. Se han descrito distintos mecanismos que la producen, como la disminución del flujo plasmático renal<sup>24</sup>, la pérdida de la capacidad de filtración de los capilares glomerulares, la vasoconstricción de arteriolas aferentes por aumento del tono simpático, la activación del sistema renina-angiotensina, el desequilibrio entre tromboxano y prostaglandinas, el aumento de la producción de endotelina-1 y la disminución de la producción de óxido nítrico por las células endoteliales<sup>3</sup>. También se ha descrito la existencia de toxicidad directa sobre células endoteliales y tubulares, y es bien conocido que la vasoconstricción (dosis-dependiente) causa isquemia, aumento de la síntesis del factor transformador del crecimiento beta (TGF-β), fibrosis y, finalmente, insuficiencia renal crónica<sup>25,26</sup> (figura 1). Asimismo,

existe una predisposición individual a la nefrotoxicidad por ICN.

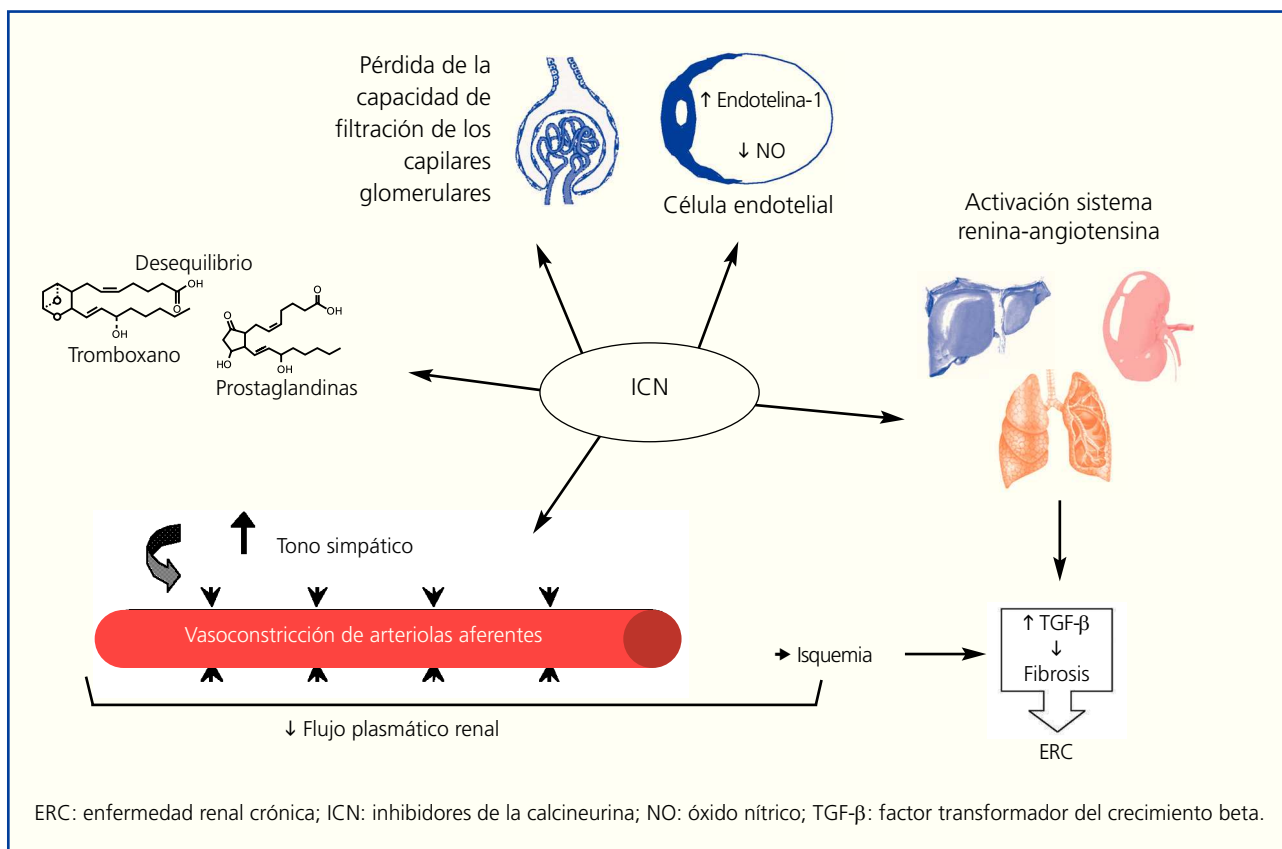
Otro aspecto muy importante es que existen claras diferencias entre la nefrotoxicidad por ICN sobre riñón propio (NCT no renal) o sobre riñón trasplantado. Esto se debe a que el riñón trasplantado es menos susceptible a la vasoconstricción producida por vía simpática debido a que se trata de un riñón desnervado, mientras que el riñón propio no lo está. Ello hace que en las biopsias de riñón propio se vean más lesiones isquémicas que en las de riñón trasplantado<sup>27</sup>. Sin embargo, el riñón trasplantado está sujeto a fenómenos inmunológicos que no afectan al riñón propio<sup>18,28-30</sup>.

## FACTORES DE RIESGO DE LA NCT NO RENAL

Existen varios factores que predisponen a la aparición de NCT no renal. La mayoría de ellos son comunes a todos los tipos de trasplante no renal, aunque algunos son más específicos de determinados tipos de trasplante<sup>2,3</sup>. En general, se dividen atendiendo a si preceden, coinciden o son posteriores al momento del trasplante.

### Factores predisponentes pretrasplante

- Insuficiencia renal crónica previa.
- Edad avanzada.
- Sexo masculino.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.
- Hipoperfusión renal mantenida (insuficiencia cardiaca, síndrome hepatorenal, etc).
- Patología glomerular concomitante (especialmente en trasplante hepático).
- Pacientes con anticuerpos para el virus de la hepatitis C (VHC).
- Cardiopatía isquémica.



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad renal crónica por inhibidores de la calcineurina.

- Trasplantados pulmonares por fibrosis quística.
- Polimorfismo genético frente al TGF-β.
- Hiperuricemia.

#### Factores predisponentes peritransplante

- Hemorragia quirúrgica.
- Hipotensión e inestabilidad hemodinámica intraoperatoria.
- Hemólisis por circulación extracorpórea.
- Uso de fármacos presores.
- Insuficiencia renal aguda.
- Antibióticos y otros agentes nefrotóxicos.
- Rechazo agudo postrasplante del órgano no renal.
- Administración intravenosa de ICN.
- Infecciones oportunistas (citomegalovirus, etc.).
- Sepsis.

#### Factores predisponentes postrasplante a medio y largo plazo

- Función renal a un año del trasplante.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes *de novo* postrasplante.
- Dislipemia.
- Proteinuria importante.
- Grado de exposición a los ICN.
- Infección crónica por poliomavirus.

En el trasplante cardíaco (TC), la comprobación de que la afectación renal en estos pacientes puede tener varios orígenes y factores predisponentes la sugirieron Greenberg A et al.<sup>1,31</sup> en su estudio anatomopatológico renal de 24 pacientes trasplantados de corazón. Observaron que el 60% de estas biopsias renales mostraban toxicidad por ICN, el 30% nefropatía hipertensiva, el

16% glomeruloesclerosis segmentaria-focal y el 6% nefropatía diabética. La afectación por ICN es especialmente trascendente, ya que estos fármacos (ciclosporina y tacrolimus) forman parte del régimen inmunosupresor habitual en el mantenimiento de los pacientes trasplantados cardiacos. De hecho, en el último Registro Español de Trasplante Cardíaco publicado se puede observar que a prácticamente la totalidad de los pacientes trasplantados en España se les administran estos fármacos como parte del tratamiento de mantenimiento<sup>32</sup>.

El estudio español CAPRI mostró que, aunque tanto la exposición a ciclosporina como a tacrolimus se asociaban a nefrotoxicidad, este último ofrecía un perfil de mayor protección renal con menos toxicidad que la ciclosporina de forma estadísticamente significativa, con una reducción del riesgo del 35% (Delgado J. ISHLT 2009, enviado para publicación). No obstante, en un reciente metaanálisis tan sólo se demostró una mayor tendencia a la entrada en diálisis en pacientes trasplantados cardiacos que llevaban ciclosporina frente a tacrolimus<sup>33</sup>.

Aunque se acepta que la exposición a ICN es nefrotóxica, existen todavía puntos por aclarar, ya que no siempre se relacionan con la disfunción renal en los análisis multivariantes. Así, a veces, dosis bajas son muy nefrotóxicas, lo que sugiere que existe susceptibilidad individual. Por otro lado, también se ha observado que una reducción de las dosis no siempre se acompaña de mejoría de la función renal, lo que se ha relacionado con el tiempo desde el TC y con los factores asociados.

En los trasplantes pulmonares, aparte de los factores comunes anteriormente mencionados, se ha demostrado una especial predisposición a la NCT no renal en los pacientes cuya enfermedad pulmonar de base era una fibrosis quística, posiblemente relacionado con la colonización pulmonar crónica por *Pseudomonas*, el uso frecuente de aminoglucósidos para su tratamiento<sup>34</sup>, el riesgo de amiloidosis y la presencia de alteraciones renales en relación con su enfermedad (oxalosis, uro-

litiasis y calcinosis medular)<sup>35</sup>. Se han encontrado más fenómenos renales de glomeruloesclerosis relacionados con la hipoxia crónica del paciente con insuficiencia respiratoria de larga evolución. El uso de anfotericina B también se ha relacionado claramente con el desarrollo de insuficiencia renal crónica post-trasplante pulmonar.

En el caso del trasplante hepático, se añade a los factores comunes la coexistencia de infecciones víricas que pueden afectar al riñón nativo a partir del depósito de inmunocomplejos. Asimismo, es frecuente encontrar depósitos de inmunoglobulina A (IgA) en el riñón propio de pacientes afectados de hepatopatía crónica o crioglobulinemia ligada al VHC<sup>36</sup>.

## PREVENCIÓN

Hay que tener en cuenta los siguientes puntos para la prevención de la ERC en trasplantados no renales:

- **Identificación del paciente de riesgo.** Será un punto clave en la prevención de la NCT no renal. Aunque muchos de los factores de riesgo existentes pretrasplante no pueden evitarse (edad avanzada, sexo masculino, hipoperfusión renal mantenida, insuficiencia cardíaca, síndrome hepatorenal y patología asociada como hipertensión arterial (HTA), diabetes, ERC, cardiopatía isquémica, VHC, etc.). La objetivación por parte del médico de trasplante de que el paciente tiene alto riesgo de sufrir insuficiencia renal ayudará a que todos los cuidados perioperatorios sean los adecuados para este tipo de pacientes. En general, se evita el uso de fármacos nefrotóxicos y las situaciones de compromiso hemodinámico que agravarían la función renal de estos pacientes. También se aconseja evitar el uso de ICN de forma endovenosa (ev.) para impedir los picos sanguíneos tan nefrotóxicos de estos fármacos en pacientes de riesgo<sup>3</sup>. Al mismo tiempo, se evitarán o corregirán todos los factores de riesgo pretrasplante mencionados.

- **Cuidados perioperatorios.** La técnica quirúrgica debe ser muy cuidadosa y obviar, en la medida de lo posible, los sangrados importantes, hipotensiones, uso de fármacos presores por la vasoconstricción renal asociada, episodios de rechazo agudo, sepsis, etc. El manejo de los fluidos también debe ser cuidadoso y la profilaxis antibiótica, suficiente y apropiada.
- **Manejo inicial del tratamiento inmunosupresor.** Como ya se describió anteriormente, los ICN son los inmunosupresores más utilizados en la actualidad en el mundo del trasplante. Cuando el paciente es de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, es recomendable evitar su uso inicial, especialmente de forma ev. Si consideramos que necesitamos mayor cobertura inmunológica frente al rechazo agudo, podemos administrar anticuerpos policlonales o monoclonales<sup>37,38</sup>, y no introducir los ICN hasta que el paciente se haya recuperado hemodinámicamente o hasta que mejore la insuficiencia renal aguda (en general, Cr <3 mg/dl) que haya podido tener por un trastorno hemodinámico. Tampoco debe olvidarse la monitorización de los niveles de ICN. En el trasplante cardíaco, un reciente trabajo ha demostrado una eficacia similar a corto-medio plazo de un protocolo inmunosupresor inicial combinado de ciclosporina-everolimus frente a otro basado en everolimus-ácido micofenólico<sup>39</sup>.
- **En caso de insuficiencia renal aguda,** la hemodiálisis y las técnicas de ultrafiltración deberán ser cuidadosas, para evitar hipotensiones e inestabilidad hemodinámica que pudieran agravar o retardar la recuperación de dicha insuficiencia renal.
- **Evitar la toxicidad renal farmacológica.** Esto incluye sustancias nefrotóxicas, como antibióticos aminoglucósidos (caso de ser necesarios, la monitorización de los niveles de éstos y de la función renal es imprescindible)<sup>40</sup>, anfotericina B<sup>41</sup>, ICN en altas dosis<sup>42</sup>, antiinflamatorios no esteroideos<sup>43</sup>, contrastes yodados<sup>44</sup>, etc.
- **Uso de fármacos nefroprotectores.** Los más recomendados serían los bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)<sup>45-47</sup>. La combinación de éstos daría protección teórica contra los componentes hemodinámicos de la NCT no renal y contribuiría a contrarrestar los efectos vasculares y túbulo-intersticiales de la angiotensina II, el TGF- $\beta$  y otros mediadores crónicos de inflamación y fibrosis<sup>3</sup>.
- **Tratamiento inicial sin inhibidores de la calcineurina.** Se basa en la asociación de fármacos no nefrotóxicos, como los inhibidores del *mammalian target of rapamycin* (im-TOR) y los derivados del ácido micofenólico. Su uso inicial generalmente se acompaña de inducción con sueros policlonales o monoclonales<sup>25,48-50</sup>, al objeto de evitar episodios de rechazo agudo. Presenta como inconveniente el potencial peligro de los im-TOR sobre los fenómenos de cicatrización<sup>50</sup> y el retraso en la resolución de la necrosis tubular aguda. Sin embargo y, muy recientemente, el Estudio Callisto<sup>51</sup> no objetivó que el tratamiento inicial con everolimus prolongara los episodios de necrosis tubular aguda y causara más complicaciones derivadas de alteraciones de la cicatrización posquirúrgica.
- **Reducción de las dosis iniciales de ICN.** Encaminada, lógicamente, a disminuir la nefrotoxicidad asociada a éstos. En el caso de órganos vitales y al objeto de evitar el rechazo agudo, suele apoyarse en una inducción más potente (especialmente anticuerpos antilinfocitarios de tipo policlonal) junto con fármacos antiproliferativos (derivados del ácido micofenólico o inhibidores de la m-TOR) y corticosteroides<sup>52</sup>. Existen, por otro lado, varios estudios realizados en amplias series de pacientes que demuestran la eficacia y la seguridad de las combinaciones de everolimus o sirolimus en dosis plenas, combinados con dosis reducidas de inhibidores de la calcineurina en trasplante renal *de novo*. Pascual et al.<sup>53</sup> demost

ron que everolimus en dosis plenas permitía una reducción del 57% de las dosis de ICN sin afectar a la eficacia inmunosupresora del tratamiento. En el caso de utilizar ICN junto con un im-TOR, es bien sabido que tacrolimus sería menos nefrotóxico que ciclosporina en el marco de esta asociación<sup>54</sup>.

- **Conversión precoz a inhibidores de la im-TOR** (everolimus, sirolimus). En general, hablamos de conversión precoz de ICN a im-TOR cuando ésta se realiza entre los 2-6 meses postrasplante. El objetivo sería evitar que los ICN con los que se ha hecho la inducción y el tratamiento inicial del trasplante pudieran contribuir de forma importante al desarrollo de NCT. Sabemos por numerosos estudios<sup>55-57</sup> que la conversión a im-TOR es mucho más efectiva cuando se realiza de forma precoz que cuando es más tardía, posiblemente porque las lesiones renales están ya más establecidas. Una posibilidad que cabe considerar, pues, especialmente en pacientes con factores de riesgo de NCT, es la sustitución de los ICN por los inhibidores de la m-TOR. El paciente quedaría con una pauta inicial de mantenimiento con inhibidores de la im-TOR como fármaco base acompañados de derivados del ácido micofenólico y prednisona<sup>58,59</sup>. Groetzner et al. han descrito muy buenos resultados de función renal con la conversión a im-TOR en pacientes trasplantados cardiacos<sup>60</sup>. Existe, sin embargo, otra pauta de conversión precoz a inhibidores de la im-TOR que contempla su introducción igualmente precoz, pero acompañada de una reducción de las dosis de ICN (aproximadamente a la mitad), y la eliminación del ácido micofenólico. Dicha pauta presenta como ventajas la disminución clara de la nefrotoxicidad por ICN sin la eliminación de éstos para aquellos grupos que se sienten más seguros con su utilización en fases iniciales del trasplante. A ello se añade el potencial antifibrótico<sup>61</sup>, antivírico<sup>48,62,63</sup> y antineoplásico de los im-TOR<sup>64</sup>. El estudio Callisto<sup>51</sup> ha demostrado que el inicio del tratamiento con everolimus al segundo mes postrasplante, junto

con la reducción del ICN, es muy adecuado para equilibrar la eficacia inmunosupresora y la toxicidad por ICN. Otra opción que cabe considerar es la introducción precoz del im-TOR y la eliminación del CNI, quedando el paciente con una inmunosupresión de mantenimiento mediante inhibidores de la im-TOR y ácido micofenólico. La ventaja de este régimen es la franca mejoría de la nefrotoxicidad por ICN<sup>56</sup>.

## DIAGNÓSTICO PRECOZ. ¿CUÁNDO REMITIR AL NEFRÓLOGO?

Tras la identificación del paciente de riesgo, el siguiente paso será el diagnóstico precoz de la disfunción renal, ya sea aguda o crónica. En el caso de los pacientes trasplantados renales, las recomendaciones de las guías KDIGO y KDOQI sugieren que todos ellos deben considerarse como afectados de distintos grados de ERC y requieren una estricta y correcta monitorización de su función renal<sup>14</sup>. Posiblemente, esta recomendación deba mantenerse en el trasplante no renal para poder diagnosticar precozmente la NCT y realizar las intervenciones terapéuticas, especialmente del tratamiento inmunosupresor, que consideremos oportunas. Para ello disponemos de varios elementos:

### Detección bioquímica

- Creatinina plasmática. Es un parámetro que tiene muchas limitaciones para el diagnóstico precoz de la NCT, ya que cuando se eleva traduce una pérdida de la función renal que puede llegar al 50%<sup>65,66</sup>. No sirve, pues, para el diagnóstico precoz de la NCT. Sin embargo, tiene varias ventajas: se puede realizar fácilmente en todos los centros, tiene un bajo coste y la mayoría de los facultativos están acostumbrados a trabajar con ella.
- Aclaramiento de creatinina. Es un mejor predictor de la función renal que la creatinina plasmática ais-

lada. Para su cálculo, requiere una correcta recogida de orina de 24 horas (lo contrario altera enormemente el resultado). Utiliza las concentraciones plasmáticas y urinarias de creatinina. Debe corregirse según la superficie corporal del paciente<sup>65,66</sup>.

- Ecuaciones para el cálculo del filtrado glomerular. Existen varias, siendo las más utilizadas la de Cockcroft-Gault<sup>67</sup>, el MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)<sup>66</sup> y la fórmula de Nankivell<sup>68</sup>. A pesar de que todas ellas tienen sus limitaciones, pueden detectar de forma mucho más temprana que la creatinina plasmática una situación de disfunción renal aguda o crónica. La *National Kidney Foundation* propone, en las guías K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), el uso del MDRD-4, ya que asume que una gran parte de los trasplantados de órgano sólido estarán afectados de ERC. Es importante remarcar, no obstante, que ninguna de las ecuaciones anteriormente descritas ha sido validada en trasplante renal o no renal.
- Cistatina C. Se trata de una molécula proteica endógena que puede ser utilizada como marcador de la función renal. Se cree que no se ve afectada por la edad, el sexo o la raza, y que está producida por casi todas las células. La cistatina C se filtra totalmente por el glomérulo y no reabsorbe ni secreta en los túbulos renales. Su uso en el trasplante renal debe ser todavía validado, aunque existen varios estudios que sugieren su utilidad<sup>69-71</sup>.
- Inulina. El cálculo del aclaramiento renal mediante inulina es el método de referencia para la medición del filtrado glomerular. Presenta como inconvenientes su coste, laboriosidad y que requiere varias extracciones sanguíneas, lo que dificulta su uso en la práctica clínica habitual<sup>72,73</sup>.
- Cálculo del aclaramiento renal mediante radioisótopos. Es bastante exacto y aporta información de la función renal, de la perfusión vascular y de la vía urinaria. El filtrado mediante isótopos ha demostrado tener una relación directa con las le-

siones de fibrosis observadas en la biopsia renal y clasificadas mediante Banff<sup>74</sup>. Los isótopos más utilizados han sido el tecnecio 99, el cromo EDTA 51 y el yodo 125<sup>73,75</sup>.

- Agentes de contraste no radiactivos. Introducidos recientemente, los más utilizados son el iohexol y el iothalamato no radiactivo. Se han propuesto como sustitutos del aclaramiento de inulina<sup>76,77</sup>. No presentan problemas de radiactividad y deben determinarse en sangre unas 4-6 horas después de su administración.

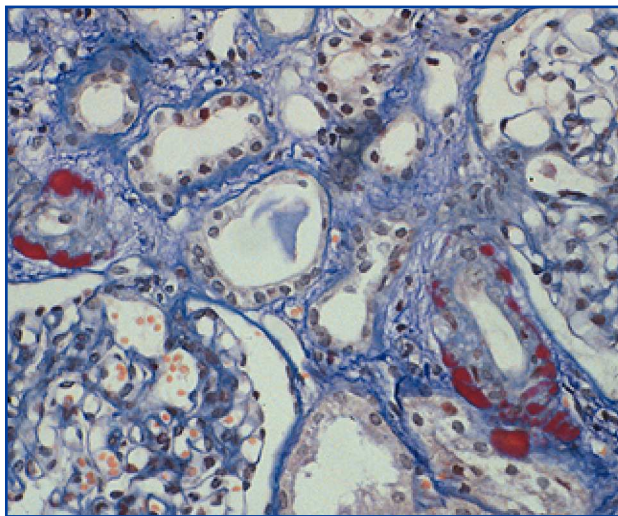
### Remisión al nefrólogo

Tras la sospecha clínica y analítica de disfunción crónica del injerto, es muy aconsejable la remisión del paciente trasplantado no renal al nefrólogo de trasplante. Entre los principales criterios de derivación cabe citar los siguientes:

- Paciente que tenía una función renal deteriorada previamente al trasplante (MDRD <60 ml/min).
- Paciente con varios factores de riesgo de insuficiencia renal con anterioridad al trasplante.
- Deterioro progresivo de la función renal tras el trasplante. Conviene tener presente que debe objetivarse con la medida directa o por fórmula del filtrado glomerular estimado. La creatinina plasmática no es una forma correcta de seguimiento.
- Aparición de una proteinuria superior a 0,5 g/24 h, especialmente si se asocia a HTA de reciente instauración o agravación de una hipertensión previamente estable.

### Biopsia renal

Facilita información diagnóstica, pronóstica y terapéutica. Tras el seguimiento por parte del nefró-



**Figura 2.** Toxicidad por inhibidores de la calcineurina (ICN) en un paciente con trasplante cardíaco.

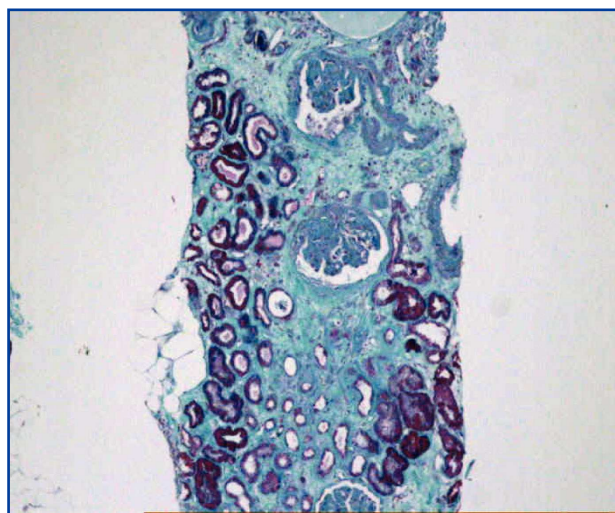
logo, éste y el equipo médico habitual decidirán si el paciente presenta criterios de biopsia renal. La decisión de realizarla debe ser individualizada tras la valoración del riesgo-beneficio en cada caso. Estará especialmente indicada en los siguientes casos:

- Deterioro de la función renal y/o proteinuria y/o hematuria asociadas o no a HTA.
- Sospecha de una patología de base distinta de la disfunción renal crónica en el contexto de un trasplante no renal (glomerulonefritis, nefroangioesclerosis, etc.).
- Como confirmación de la sospecha de nefrotoxicidad por anticalcineurínicos (figura 2). Cabe recordar que esta causa es responsable de, aproximadamente, la mitad de los deterioros de la función renal tras un trasplante no renal<sup>2</sup>.
- Como paso previo a un cambio a im-TOR, puede confirmar la mayor o menor evolución a la cronicidad de la disfunción (figura 3). Asimismo, puede descubrir lesiones que desaconsejen el inicio de tratamiento con el im-TOR (lesiones diabéticas evolucionadas (figura 4); lesiones vasculares o glomerulares graves (figura 5), etc., que no siempre se asocian con proteinuria importante).

## TRATAMIENTO

Algunas de estas medidas pueden ser de utilidad en el manejo de la disfunción renal en pacientes con trasplante no renal:

- 1- **Aprendizaje del trasplante renal.** Una de las enseñanzas más importantes aprendida de pacientes trasplantados renales es la de que las pautas de conversión a im-TOR de los pacientes trasplantados con nefrotoxicidad por ICN deben realizarse de la forma más precoz posible<sup>55-57</sup>. Cuando la nefropatía está instaurada, el paciente ya no se beneficiará del cambio a im-TOR. Por ello, algunos especialistas prefieren la realización de una biopsia renal previa a la conversión a im-TOR. Una vez decidida la conversión, las pautas de mantenimiento serán las mismas que se han descrito en la conversión precoz (asociadas a dosis bajas de ICN, con ácido micofenólico y sin anticalcineurínicos, etc.).
- 2- **¿Cómo hacer la conversión a inhibidores de la im-TOR?** En general, los pacientes pueden ser sometidos a conversión de dos maneras:
  - Conversión rápida. El día anterior a la conversión, el paciente toma la medicación inmunosupresora habitual. El día de la conversión, inicia por la mañana el im-TOR en dosis de impregnación rápida (p. ej., 4 mg/día en caso



**Figura 3.** Fibrosis intersticial y atrofia tubular grado III.

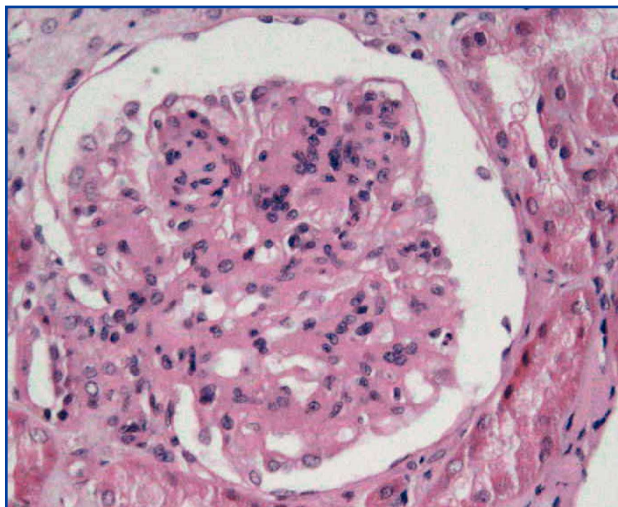


Figura 4. Nefropatía diabética en un paciente con trasplante cardiaco.

de sirolimus y 1,5 mg/12 h en caso de everolimus) y la dosis habitual de ICN. Por la noche, se toma la mitad del ICN. Al día siguiente, se toma el im-TOR en dosis estándar, se suspende el ICN y se mantiene en todo momento el ácido micofenólico. A los tres días de la conversión, deben determinarse los niveles plasmáticos del im-TOR.

- Conversión lenta o solapada. El día de la conversión, se reduce el ICN a la mitad y se empieza con el im-TOR en dosis estándar (sirolimus 2 mg/día o everolimus 0,75 mg/12 h). La dosis del ICN se irá reduciendo lentamente para suspenderla en una semana y mantener al paciente con im-TOR y ácido micofenólico. Al igual que en el caso anterior, deben determinarse los niveles plasmáticos del im-TOR a los 2-3 días de la conversión.

3- **Tratamiento de los factores de riesgo concomitantes de disfunción crónica renal.** Existen varios factores de riesgo que contribuyen de forma decisiva a la progresión de la nefropatía crónica. Por lo tanto, habrá que prevenir su aparición<sup>78-83</sup>.

- Hipertensión arterial.
- Hiperfiltración renal. Proteinuria.
- Dislipemia.

- Diabetes y otros trastornos del metabolismo hidrocarbonado.
- Anemia.
- Hiperuricemia.
- Trastornos del metabolismo fosfocálcico.
- Obesidad.
- Tabaquismo.
- Vida sedentaria.

#### 4- **Diálisis, lista de espera y trasplante renal posterior.**

Al igual que en cualquier paciente que desarrolle ERC, el trasplantado no renal debe prepararse para la diálisis de acuerdo con las guías KDOQI<sup>14</sup>. La franca mejoría de los resultados del trasplante renal en los últimos años en este tipo de pacientes hace que deba considerarse una opción terapéutica de primera línea. Según datos de Ojo et al.<sup>84</sup>, el 46% de los pacientes trasplantados no renales que desarrollan ERC terminal en Estados Unidos y que requieren tratamiento con diálisis son inscritos en una lista de espera de trasplante renal; de ellos, un 27,4% son trasplantados anualmente. La espera media es de 689 días. Aquellos que van a ser trasplantados presentan una mayor supervivencia a los cinco años que los que van a permanecer en lista de es-

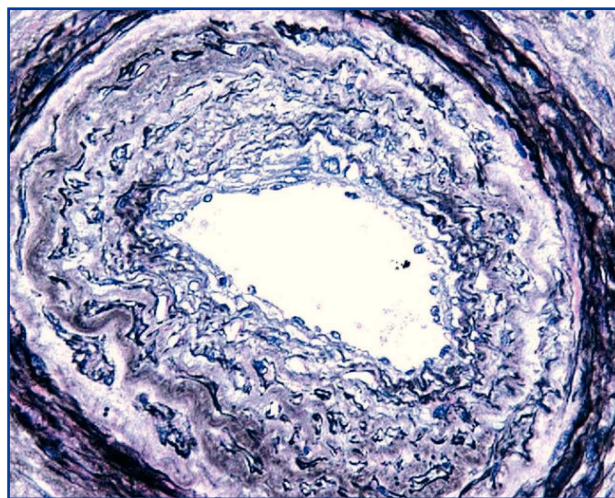


Figura 5. Fibrosis intimal y reduplicación elástica arteriolar renal en un paciente con trasplante hepático.



pera. No obstante, la mortalidad de estos pacientes en lista de espera para trasplante renal es similar a la de los enfermos con ERC primaria que esperan un trasplante renal aislado. Por lo tanto, este aspecto debería tenerse en cuenta a la hora de priorizar el acceso a este tratamiento sustitutivo. Asimismo, y dada la comorbilidad y la inmunosupresión previa acumuladas de esta población, sería conveniente realizar un estudio cardiovascular y metabólico más exhaustivo (ecocardiografía, angio-TAC, ecografía carotídea, test de sobrecarga a la glucosa, etc.) a la hora de valorar el riesgo-beneficio en estos pacientes.

- 5- **Trasplante renal simultáneo.** Debe considerarse esta opción en aquellos pacientes que necesitan un trasplante de órgano sólido y, al mismo tiempo, tienen una ERC avanzada que haga prever un pronto inicio del tratamiento sustitutivo renal. Como es bien sabido, el trasplante de órgano sólido acelera dicha progresión. Según datos de la UNOS (*United Network for Organ Sharing*), en Estados Unidos se han practicado casi 3.000 trasplantes simultáneos de órgano sólido y riñón, siendo los más frecuentes los de hígado-riñón<sup>85</sup>, seguidos de los de corazón-riñón<sup>86</sup>. Existen al respecto discrepancias entre

los autores en el caso del trasplante simultáneo hepatorenal, ya que algunos de ellos opinan que el trasplante hepático aislado mejora en muchas ocasiones la insuficiencia renal de los pacientes, posiblemente por la resolución de factores hemodinámicos que la perpetúan<sup>87,88</sup>. El mismo argumento se emplea, en ocasiones, para el trasplante de corazón-riñón combinado, ya que el deterioro de la función renal puede ser debido a bajo gasto y, por tanto, mejorar con un trasplante cardiaco aislado.

## CONCLUSIONES

La ERC tras el trasplante de órgano sólido es un fenómeno emergente que afecta de forma muy importante a los receptores de este tipo de trasplantes. Dada su enorme repercusión sobre la morbilidad y la mortalidad de dichos pacientes, es necesario extremar las medidas de identificación de los factores y de los pacientes de riesgo, hacer prevención de éstos y, en su defecto o ante la imposibilidad de hacerlo, realizar un diagnóstico y un tratamiento lo más precoces posibles. El trabajo en equipo de todos los profesionales será la clave para el éxito de nuestro propósito.

## CONCEPTOS CLAVE

1. La prevalencia del trasplante de órgano sólido no renal funcional ha aumentado en las últimas décadas.
2. La enfermedad renal crónica del trasplante de órgano sólido no renal es un fenómeno relativamente frecuente y con importantes consecuencias sanitarias y económicas.
3. La causa de dicha enfermedad renal crónica es multifactorial.
4. Son muy importantes la identificación del paciente de riesgo y el diagnóstico precoz de la enfermedad renal crónica.
5. El manejo de la enfermedad renal crónica requiere de la ayuda del nefrólogo experto en trasplantes y contemplará distintas posibilidades de manejo del tratamiento inmunosupresor, fármacos nefroprotectores y tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis y/o trasplante en fases avanzadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Greenberg A, Thompson ME, Griffith BJ, et al. Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients—a seven-year follow-up. *Transplantation* 1990;50:589-93.
2. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol* 2007;27:498-507.
3. Stratta P, Canavese C, Quaglia M, et al. Posttransplantation chronic renal damage in nonrenal transplant recipients. *Kidney Int* 2005;68:1453-63.
4. Griffiths MH, Crowe AV, Papadaki L, et al. Cyclosporin nephrotoxicity in heart and lung transplant patients. *QJM* 1996;89:751-63.
5. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934-9.
6. Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: incidence and progression. *Transplantation* 1997;63:664-8.
7. van Gelder T, Balk AH, Zietse R, Hesse C, Mochtar B, Weimar W. Renal insufficiency after heart transplantation: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2322-6.
8. Satchithananda DK, Parameshwar J, Sharples L, et al. The incidence of end-stage renal failure in 17 years of heart transplantation: a single center experience. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:651-7.
9. Stevens LM, El-Hamamsy I, Leblanc M, et al. Continuous renal replacement therapy after heart transplantation. *Can J Cardiol* 2004;20:619-23.
10. Canver CC, Heisey DM, Nichols RD. Acute renal failure requiring hemodialysis immediately after heart transplantation portends a poor outcome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000;41:203-6.
11. Cruz DN, Perazella MA. Acute renal failure after cardiac transplantation: a case report and review of the literature. *Yale J Biol Med* 1996;69:461-8.
12. Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. *Am J Transplant* 2005;5:1469-76.
13. McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 1990;55:121-8.
14. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
15. Lindelow B, Bergh CH, Herlitz H, Waagstein F. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:951-7.
16. Garrido IP, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, et al. Renal dysfunction after orthotopic heart transplantation: incidence, natural history, and risk factors. *Transplant Proc* 2003;35:2014-6.
17. Rubel JR, Milford EL, McKay DB, Jarcho JA. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:289-300.
18. Wilkinson AH, Cohen DJ. Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1136-44.
19. Zaltzman JS, Pei Y, Maurer J, Patterson A, Cattran DC. Cyclosporine nephrotoxicity in lung transplant recipients. *Transplantation* 1992;54:875-8.
20. Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 1998;66:59-66.
21. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:741-7.
22. Veillon S, Caillard S, Epailly E, Eisenmann B, Hannedouche T, Moulin B. Chronic renal failure after cardiac transplantation: predictive factors and influence on mortality—results of a monocenter study in 141 patients. *Transplant Proc* 2002;34:2819-20.
23. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL,

- Carpenter CB, Strom TB. Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984;101:667-82.
24. Myers BD, Newton L, Boshkos C, et al. Chronic injury of human renal microvessels with low-dose cyclosporine therapy. *Transplantation* 1988;46:694-703.
25. Campistol JM, Sacks SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation* 2000;69:S55-10.
26. Remuzzi G, Perico N. Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int Suppl* 1995;52:S70-4.
27. Abrass CK, Berfield AK, Stehman-Breen C, Alpers CE, Davis CL. Unique changes in interstitial extracellular matrix composition are associated with rejection and cyclosporine toxicity in human renal allograft biopsies. *Am J Kidney Dis* 1999;33:11-20.
28. Broekroelofs J, Navis G, Stegeman CA, van der BW, de Jong PE. Lung transplantation. *Lancet* 1998;351:1064.
29. Lewis RM, van Buren CT, Radovancevic B, et al. Impact of long-term cyclosporine immunosuppressive therapy on native kidneys versus renal allografts: serial renal function in heart and kidney transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:63-70.
30. Paul LC. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1995;47:1491-9.
31. Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, et al. Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987;9:12-22.
32. Almenar L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XX Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2008). *Rev Esp Cardiol* 2009 (en prensa).
33. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:58-66.
34. Bockenbauer D, Hug MJ, Kleta R. Cystic fibrosis, aminoglycoside treatment and acute renal failure: the not so gentle micin. *Pediatr Nephrol* 2009;24:925-8.
35. Broekroelofs J, Stegeman CA, Navis G, de Jong PE. Prevention of renal function loss after non-renal solid organ transplantation—how can nephrologists help to keep the kidneys out of the line of fire? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1841-3.
36. Roccatello D, Picciotto G, Coppo R, et al. The fate of aggregated immunoglobulin A injected in IgA nephropathy patients and healthy controls. *Am J Kidney Dis* 1991;18:20-5.
37. Ciancio G, Burke GW, Miller J. Induction therapy in renal transplantation: an overview of current developments. *Drugs* 2007;67:2667-80.
38. Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy* 2006;26:1771-83.
39. Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M, et al. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation* 2009;88:115-22.
40. Aronson JK, Reynolds DJ. ABC of monitoring drug therapy. Aminoglycoside antibiotics. *BMJ* 1992;305:1421-4.
41. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2001;111:528-34.
42. Novick AC, Hwei HH, Steinmuller D, et al. Detrimental effect of cyclosporine on initial function of cadaver renal allografts following extended preservation. Results of a randomized prospective study. *Transplantation* 1986;42:154-8.
43. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253:643-52.
44. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;44:12-24.
45. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989;36:526-36.
46. Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991;338:419-23.
47. Bakris GL. The effects of calcium antagonists on renal hemodynamics, urinary protein excretion, and

- glomerular morphology in diabetic states. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:S21-9.
48. Flechner SM. Sirolimus in kidney transplantation indications and practical guidelines: de novo sirolimus-based therapy without calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2009;87:S1-6.
49. González-Vilchez F, de Prada JA, Expósito V, et al. Avoidance of calcineurin inhibitors with use of proliferation signal inhibitors in de novo heart transplantation with renal failure. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1135-41.
50. Campistol JM, Cockwell P, Diekmann F, et al. Practical recommendations for the early use of m-TOR inhibitors (sirolimus) in renal transplantation. *Transpl Int* 2009;22(7):681-7.
51. Albano L, Berthoux F, Moal MC, et al. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by de novo everolimus. *Transplantation* 2009;88:69-76.
52. Ross H, Pflugfelder P, Haddad H, et al. Cyclosporine reduction in the presence of everolimus: 3-month data from a Canadian pilot study of maintenance cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:197-202.
53. Pascual J. Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2005;79:S76-9.
54. Kahan BD. Fifteen years of clinical studies and clinical practice in renal transplantation: reviewing outcomes with de novo use of sirolimus in combination with cyclosporine. *Transplant Proc* 2008;40:S17-20.
55. Uslu A, Toz H, Sen S, et al. Late conversion from calcineurin inhibitor-based to sirolimus-based immunosuppression due to chronic toxicity: a prospective study with protocol biopsy amendment. *Transplant Proc* 2009;41:756-63.
56. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87:233-42.
57. De SP, Carrai P, Precisi A, et al. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function. *Transpl Int* 2009;22:279-86.
58. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant* 2009;9:1115-23.
59. Oberbauer R. Protocol conversion from a calcineurin inhibitor based therapy to sirolimus. *Transplantation* 2009;87:S7-10.
60. Groetzner J, Kaczmarek I, Schulz U, et al. Mycophenolate and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression improves renal function better than calcineurin inhibitor-reduction in late cardiac transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation* 2009;87:726-33.
61. Damiao MJ, Bertocchi AP, Monteiro RM, et al. The effects of rapamycin in the progression of renal fibrosis. *Transplant Proc* 2007;39:457-9.
62. Ozaki KS, Camara NO, Nogueira E, et al. The use of sirolimus in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007;21:675-80.
63. Hill JA, Hummel M, Starling RC, et al. A lower incidence of cytomegalovirus infection in de novo heart transplant recipients randomized to everolimus. *Transplantation* 2007;84:1436-42.
64. Rival-Tringali AL, Euvrard S, Decullier E, Claudy A, Faure M, Kanitakis J. Conversion from Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Reduces Vascularization and Thickness of Post-transplant Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Res* 2009;29:1927-32.
65. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990;38:167-84.
66. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
67. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
68. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman

- JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 1995;59:1683-9.
69. White C, Akbari A, Hussain N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3763-70.
70. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:610-6.
71. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006;69:399-405.
72. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S151-4.
73. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of <sup>125</sup>I-iothalamate, <sup>169</sup>Yb-DTPA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990;16:224-35.
74. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
75. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996;37:1883-90.
76. Wilson DM, Bergert JH, Larson TS, Liedtke RR. GFR determined by nonradiolabeled iothalamate using capillary electrophoresis. *Am J Kidney Dis* 1997;30:646-52.
77. Agarwal R. Ambulatory GFR measurement with cold iothalamate in adults with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:752-9.
78. García de Vinuesa S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. *Nefrología* 2008;28 Suppl 3:17-21.
79. Bellinghieri G, Bernardi A, Piva M, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *J Ren Nutr* 2009;19:105-10.
80. Tsuruya K, Hirakata H. Anemia as a risk factor for CKD and CVD. *Nippon Rinsho* 2008;66:1786-93.
81. Weir MR. The renoprotective effects of RAS inhibition: focus on prevention and treatment of chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2009;121:96-103.
82. Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:830-7.
83. Ahmed Z, Simon B, Choudhury D. Management of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2009;121:52-60.
84. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
85. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243-51.
86. Gill J, Shah T, Hristea I, et al. Outcomes of simultaneous heart-kidney transplant in the US: a retrospective analysis using OPTN/UNOS data. *Am J Transplant* 2009;9:844-52.
87. Campbell MS, Kotlyar DS, Brensinger CM, et al. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl* 2005;11:1048-55.
88. Simpson N, Cho YW, Cicciarelli JC, Selby RR, Fong TL. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database.



Grupo Editorial



**nefrología**

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

**NEFROLOGÍA**

**Año 2009**

**Volumen 29**

**Suplemento extraordinario 4**