

¿Es necesario un inhibidor de calcineurina como parte del esquema de inmunosupresión en receptores de trasplante renal que comparten dos haplotipos con su donador?

Olynka Vega,* Angélica Pérez-Gutiérrez,*
Sergio Hernández-Ordóñez,* Ricardo Correa-Rotter,* Josefina Alberú,** Luis E. Morales-Buenrostro*

*Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral y

**Departamento de Trasplantes. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Is a calcineurin inhibitor required as part of the immunosuppression scheme in kidney transplant recipients that share 2-haplotypes with their donors?

ABSTRACT

Introduction. The recipients of HLA-identical live-donors grafts (RKT 2HP) have a low immunologic risk, and it is common to use immunosuppressive regimen with two medications excluding the calcineurin inhibitor. This study compares the long term outcomes of the double immunosuppressive therapy versus the triple therapy in RKT 2HP. **Materials and methods.** This study is a retrospective cohort. The patients were divided in two groups: 1) RKT 2HP who receive double immunosuppressive therapy and 2) RKT 2HP with triple immunosuppressive therapy. The outcomes evaluated were: renal function, acute rejection rate, lost of renal allograft, death rate, infections and hospitalization, change in the immunosuppressive therapy and its causes. **Results.** We analyzed 85 kidney transplant recipients who share two haplotypes, 60 in the group 1 and 25 in the group 2. The median of time of follow-up in the group 1 was 138 months (min 23 and max 302) and 55 months (min 12 and max 106) in the group 2. There were four cellular acute rejection and nine allograft lost in patients of the group 1. There wasn't any significant difference between the allograft outcome and the renal function at 60 months of follow out between the groups. 23 patients had change in the immunosuppressive therapy, 12 (53%) in the group 1 and 11 (47%) in the group 2. The major cause of change of therapy in the group 1 was leucopenia by azatioprin (five patients); and in the group 2 was nephrotoxicity for calcineurin inhibitor (six patients). **Discussion.** Despite the evident nephrotoxicity, the use of calcineurin inhibitor is useful even in patients with low immunologic risk. According to the time of follow-up between the groups, even

RESUMEN

Introducción. Los receptores de trasplante renal que comparten 2 haplotipos (RTR 2 HP) con sus donadores tienen bajo riesgo inmunológico por lo que es frecuente que utilicen esquemas de inmunosupresión (EIS) con doble fármaco que excluyen a los inhibidores de calcineurina. Este estudio compara los resultados a largo plazo del uso de doble EIS vs triple en RTR 2 HP. **Material y métodos.** Estudio comparativo en una cohorte retrospectiva. Se formaron dos grupos: 1) RTR 2 HP que recibieron doble EIS y 2) RTR 2 HP con triple EIS. Los desenlaces evaluados fueron: función renal, rechazos agudos, pérdida del injerto, muerte, infecciones, hospitalizaciones, cambio de esquema de inmunosupresión y sus causas. **Resultados:** Se analizaron 85 RTR 2 HP, 60 del grupo 1 y 25 del grupo 2. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 138 meses (23 a 302) y de 55 meses (12 a 106) en el grupo 1 y 2 respectivamente. Hubo cuatro episodios de rechazos agudos y nueve pérdidas de injerto, ambos desenlaces solo se presentaron en los pacientes del grupo 1. No hubo diferencia en la sobrevida del injerto ni en la función renal a los 60 meses de seguimiento entre ambos grupos. Veintitrés pacientes cambiaron de esquema de inmunosupresión, 12 (53%) del grupo 1 y 11 (47%) del grupo 2. La principal causa de cambio en el grupo 1 fue leucopenia adjudicada a la azatioprina en cinco pacientes y en el grupo 2 fue nefrotoxicidad por ciclosporina en seis pacientes. **Conclusiones.** A pesar de su evidente nefrotoxicidad, el uso de inhibidor de calcineurina ofrece ventajas aún en este grupo de pacientes de bajo riesgo inmunológico.

when the allograft survival was superior in group 2, the difference wasn't significant, it might be because the lower number of patients in group 1.

Key words. Kidney transplant. Two haplotypes. Double immunosuppressive therapy. Calcineurin inhibitor, Immunologic risk.

Palabras clave. Trasplante renal. Dos haplotipos. Inhibidores de calcineurina. Doble esquema de inmunosupresión. Riesgo inmunológico.

INTRODUCCIÓN

La sobrevida del injerto renal está determinada por el balance entre el efecto inmunomodulador y los efectos tóxicos inherentes a los fármacos inmunosupresores.¹ A pesar de los avances en el conocimiento de la inmunología del trasplante y del desarrollo de nuevos fármacos inmunomoduladores, la elección del esquema de inmunosupresión es un reto para el médico tratante y generalmente se basa en el riesgo inmunológico, así como otras características del receptor incluyendo su comorbilidad.² Hasta mediados de los 80's, los únicos fármacos inmunosupresores utilizados en el área de trasplantes eran la azatioprina y los esteroides. Posteriormente, la introducción de los inhibidores de calcineurina en el trasplante renal fue un parteaguas en los esquemas de inmunosupresión (EIS), ya que disminuyó el porcentaje de episodios de rechazo agudo (RA) en el primer año de 60% a menos de 45%, aumentando la sobrevida del injerto renal de 65 a 85%, también en el primer año.³ Pero a medida que se disminuían los episodios de RA y mejoraba la sobrevida del injerto, sus efectos tóxicos se hicieron evidentes al aumentar la pérdida del injerto renal por nefrotoxicidad secundaria a su uso. Debido a ello la tendencia actual en los EIS es la reducción de la dosis o retiro total de los inhibidores de calcineurina para evitar dicho efecto secundario a largo plazo.⁴

Por otro lado, existen receptores de trasplante renal que reciben el injerto de un hermano gemelo homocigótico con quien comparten dos haplotipos (RTR 2 HP). En estas parejas tanto el receptor como el donador tienen la información genética idéntica por lo que todos los genes son iguales, inclusive los que codifican los antígenos HLA. Es por ello que se considera que no se pueden formar anticuerpos contra los antígenos de la superficie de los linfocitos del donador, ya que son "iguales" a los propios. Diferente a estos pacientes son aquellos pacientes RTR 2 HP proveniente de un hermano, pero no gemelo homocigoto. Estos receptores de trasplante, aún cuando comparten los genes que codifican para los antígenos HLA (A, B, C, DR, DP y DQ), pueden tener diferencias en otros aspectos genéticos; adicionalmente pueden diferir en el sexo y la edad en relación a su donador. A pesar de estas dife-

rencias, este grupo de RTR 2 HP son de "bajo riesgo inmunológico" y con mejor pronóstico para el injerto renal a largo plazo.⁵ Debido a ello, en esta población, hasta hace dos décadas y a pesar de estar disponible la ciclosporina, se utilizaba EIS con únicamente dos fármacos (esteroides y azatioprina). Sin embargo, debido a la aparición de episodios de RA en estos pacientes, en nuestro Instituto después del 2000 se cambió la estrategia a triple EIS agregando un inhibidor de calcineurina al esquema previo.

El objetivo de este estudio fue comparar los resultados a largo plazo del uso de doble EIS a base de azatioprina más prednisona (AP) con el uso de triple EIS a base de inhibidor de calcineurina, antiproliferativo (azatioprina o micofenolato de mofetilo) y prednisona (CAP) en los pacientes RTR 2 HP de nuestro Instituto.

Material y métodos

Estudio comparativo en una cohorte retrolectiva realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la ciudad de México. En dicho Instituto, el programa de trasplante renal inició en 1967 y desde hace una década se realizan aproximadamente 38 trasplantes anuales. Desde 1980 se realiza de forma rutinaria la determinación de los antígenos HLA a las parejas que se desean someter a trasplante renal. Sin embargo, las pruebas cruzadas se han mejorado a través del tiempo de la siguiente forma: en 1982 incrementó la asignación antigénica (mayor cantidad de antisueros clase I); en 1986 se inició la tipificación del locus DR; en 1994/95 se agregó tratamiento con DTT para eliminación de autoanticuerpos. Finalmente en 1997 se inició la tipificación de antígenos HLA mediante técnicas moleculares. Debida a esta variabilidad y a que existía la posibilidad de errores en la tipificación, se volvieron a tipificar con técnica molecular 26 parejas que fue posible localizar en el corto plazo, corroborando que todas ellas eran similares para los locus A, B, C, DR y DQ lo que confirma la confiabilidad de la información que a continuación se presenta.

Se definió como pacientes RTR 2 HP a aquellos que tenían antígenos de HLA (A, B y DR) idénticos con su donador. Es importante destacar que en

nuestro centro hospitalario los primeros tres meses postrasplante se realiza seguimiento estrecho de los pacientes con citas periódicas y exámenes de laboratorio completos (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos, examen general de orina y niveles de inhibidores de calcineurina). En el primer mes estas citas son tres veces a la semana, en el segundo mes dos veces a la semana y una vez a la semana en el tercer mes postrasplante. Una vez que los pacientes terminan el seguimiento del primer trimestre se realizan citas cada mes hasta terminar el primer año postrasplante para después acudir cada tres a cuatro meses hasta la pérdida del injerto o muerte del paciente.

Todos los pacientes que presentan deterioro de la función renal durante el seguimiento, son citados al Departamento de Urgencias para toma de exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos, niveles séricos de fármacos; examen general de orina, fracción excretada de sodio, urocultivo y sedimento urinario) y gabinete (ultrasonido Doppler del injerto con medición de flujo sanguíneo y resistencias vasculares) para descartar causas infecciosas, vasculares, obstructivas o tóxicas del deterioro de la función renal. Si a pesar de todos estos estudios no se tiene causa evidente del deterioro, se realiza biopsia renal percutánea del injerto. Todas las biopsias del injerto son evaluadas por un solo nefropatólogo.

En el presente estudio se incluyeron los RTR 2 HP trasplantados en el periodo comprendido entre enero de 1980 y junio del 2007. Se formaron dos grupos:

- **Grupo 1.** Todos los RTR 2 HP que recibieron EIS a base de AP (este grupo recibió el trasplante renal de enero de 1980 a diciembre de 1999).
- **Grupo 2.** RTR 2 HP que recibieron EIS a base de CAP (grupo que recibió el trasplante renal de enero del 2000 a junio del 2007). Se incluyeron solamente los pacientes que contaban con al menos un año de seguimiento.

Desenlaces evaluados

- **Desenlaces primarios:** Número de episodios de RA durante el primer año y tiempo al primer episodio de RA, sobrevida del injerto, causas de pérdida del injerto y muerte del paciente.
- **Desenlaces secundarios:** Función renal (evaluada mediante creatinina sérica –CrS-) a los 12, 24, 36, 48, 60 meses y en la última consulta; número y tipo de infecciones graves, así como hospitalizaciones durante el primer año. Se definió infección grave como todo aquel proceso infeccioso que ameritó manejo hospitalario. También se analizó la frecuencia de cambio de EIS y los motivos del cambio del EIS.

Cuadro 1. Características de ambos grupos.

Variables	Doble esquema N = 60	Triple esquema N = 25	P
Edad receptor (años \pm DE)	28 \pm 7	30.5 \pm 7	0.14
Edad donador (años \pm DE)	27 \pm 4	31 \pm 7	0.001
Receptor masculino	39 (70.5%)	15 (60%)	0.85
Donador masculino	31 (52%)	14 (56%)	0.90
Primer trasplante	58 (96.7%)	23 (92%)	0.72
Tiempo TS pretrasplante (meses)	11 (0-108)	13 (0-48)	
Etiología de la IRCT			
Glomerulopatía	16 (27%)	5 (20%)	0.71
Diabetes	1 (2%)	1 (4%)	0.89
Desconocida	36 (60%)	19 (76%)	0.25
Otros	7 (11%)	0	
Inmunosupresión inicial:			
Aza + PDN	60 (100%)	-	-
CsA + Aza + PDN	-	12	-
CsA + MMF + PDN	-	6	-
Tac + Aza + PDN	-	3	-
Tac + MMF + PDN	-	4	-

IRCT: Insuficiencia renal crónica terminal. TS: Terapia sustitutiva. DE: Desviación Estándar. Aza: Azatioprina. PDN: Prednisona. CsA: Ciclosporina. Tac: Tacrolimus.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva según el nivel de medición de las variables. Para las variables relativas a tiempo utilizamos mediana (con límites mínimo y máximo). Para mostrar diferencias entre los 2 grupos se utilizó T de Student en variables continuas y Ji-cuadrada para variables categóricas. Utilizamos curvas de Kaplan-Meier con Log Rank para sobrevida del injerto. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

En el periodo analizado se realizaron 723 trasplantes renales de los cuales 91 (12.6%) fueron en RTR 2 HP; se excluyeron seis pacientes que no tuvieron seguimiento de por lo menos un año en nuestro Instituto, por lo que se analizaron los datos de 85 RTR 2 HP. En el cuadro 1 se observan las características basales de ambos grupos. Sólo un paciente con un segundo trasplante y que pertenece al grupo 2 recibió terapia de inducción con daclizumab (dosis total abreviada de 2 mg/kg de peso) por estar altamente sensibilizado, el resto no recibió terapia de inducción. La mediana del tiempo de seguimiento en el grupo 1 fue de 138 meses (23 a 302) y de 55 meses (12 a 106) para el grupo 2.

Desenlaces primarios

Sólo en el grupo 1 hubo episodios de RA; fueron cuatro en cuatro pacientes (6.6%) y todos durante el primer año, con mediana de dos meses (una a cuatro meses). Los cuatro episodios de RA fueron I A de acuerdo con la clasificación de Banff 2007 y todos

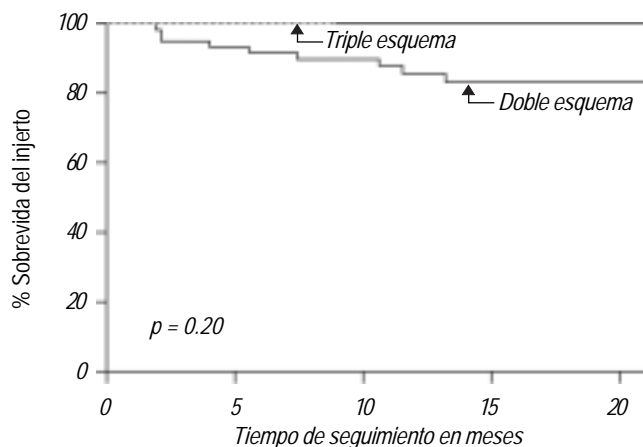


Figura 1. Sobrevida del injerto para ambos grupos.

respondieron a la administración de bolos de metilprednisolona (tres bolos de 750 mg/uno). En cuanto a las pérdidas de injerto, éstas fueron nueve, todos los pacientes que pertenecían al grupo 1; la mediana de tiempo a la pérdida fue de 66 meses (23 a 158 meses) (Figura 1). Las causas de pérdida del injerto fueron: rechazo crónico en cuatro (44%), glomerulopatía primaria *de novo* en tres (34%), cáncer renal en una (11%) y causa desconocida en un paciente. Cabe destacar que los cuatro pacientes que tuvieron pérdida del injerto por rechazo crónico fueron los mismos que presentaron RA en los primeros cuatro meses. Sólo un paciente falleció durante el seguimiento, pertenecía al grupo 1 y la muerte fue por choque séptico dos años después de haber perdido el injerto.

Desenlaces secundarios

En la figura 2 observamos los niveles de CrS, los pacientes del grupo 2 tienen niveles menores durante todo el seguimiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa a los seis ($p = 0.007$) y a los 36 meses ($p = 0.004$). Sin embargo, a los 60 meses esta diferencia se pierde. Respecto a los episodios infecciosos graves, sólo se presentaron cuatro, todos en el grupo 1, tres episodios fueron secundarios a infección de vías urinarias y uno a pan-sinusitis. En cuanto a hospitalizaciones hubo 12 en total en el periodo de seguimiento, 11 del grupo 1 y 1 del grupo 2 ($p = ns$), la principal causa fue infección de vías urinarias.

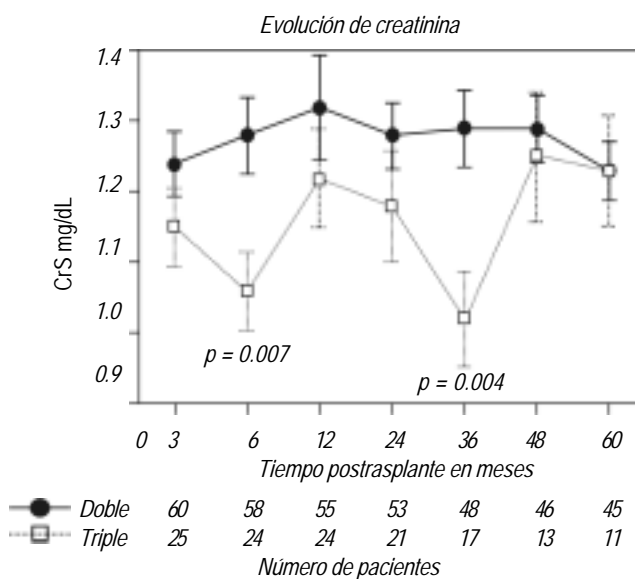


Figura 2. Evolución de la función renal en ambos grupos.

Cuadro 2. Causa de cambio de esquema inmunosupresor.

Causa del cambio	Doble esquema (N = 60)	Triple esquema (N = 25)	P
Cambio de inmunosupresión	12 (20%)	11 (44%)	0.045
Leucopenia	5 (41.5%)	1 (9%)	0.806
Rechazo crónico	2 (16.7%)	1 (9%)	0.622
Rechazo agudo	2 (16.7%)	0	0.894
Toxicidad por ciclosporina	-	6 (54.6%)	>0.001
Malignidad	2 (16.7%)	0	0.894
Otros	1 (8.4%)	3 (27.4%)	0.137

En la cuadro 2 se muestra los EIS que recibieron los pacientes. Veintitrés pacientes cambiaron de EIS: 12 (20%) del grupo 1 y 11 (44%) del grupo 2, $p = 0.045$. La principal causa de cambio del EIS en el grupo 1 fue leucopenia por la azatioprina en cinco pacientes y en el grupo 2 fue nefrotoxicidad por inhibidor de calcineurina en seis pacientes. El diagnóstico de nefrotoxicidad por el inhibidor de calcineurina se realizó a los 32 ± 17 meses después del trasplante, todos estos pacientes recibían ciclosporina A y sus niveles promedio eran de 154 ng/mL durante todo su seguimiento. A todos se les retiró dicho fármaco y se dejó como esquema final micofenolato de mofetilo + prednisona. Cabe destacar que ningún paciente que recibió esquema a base de tacrolimus + micofenolato de mofetilo + prednisona requirieron de cambio del EIS. Otro hecho relevante para este grupo es que a 10 de 25 pacientes, se les logró retirar la prednisona con éxito después del primer año postrasplante.

DISCUSIÓN

En el contexto de pacientes RTR 2 HP, donde el riesgo inmunológico es muy bajo, comparado con el resto de pacientes receptores de trasplante (desde el punto de vista teórico), parecería idóneo evitar los inhibidores de calcineurina, ya que el riesgo de su empleo a largo plazo puede superar los beneficios. De ahí que sea de suma importancia analizar si el uso de un inhibidor de calcineurina muestra algún beneficio o por lo contrario, es deletéreo para el pronóstico del injerto y del paciente. Con respecto a este punto el presente estudio presenta una implicación práctica de gran relevancia: el inhibidor de calcineurina, ya sea combinado con azatioprina o micofenolato de mofetilo, previno la aparición de eventos de RA. Una probable explicación a este requerimiento de mayor inmunosupresión, aún en estos pacientes de bajo riesgo inmunológico, es que si bien estos pacientes son idénticos en los locus del HLA A, B, C, DR, DP y DQ, la presencia de incompatibilidades en

otros locus dentro de la región del HLA no puede ser excluida; aunque la probabilidad de que esta incompatibilidad exista es estimada como menor de 3%. Otra probable explicación es la existencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos menores de histocompatibilidad, que si bien se han relacionado más con rechazo crónico, hasta el momento no sabemos cual es el papel exacto que juegan en la evolución del trasplante renal.

En el grupo 1 con sólo doble esquema inmunosupresor, la causa de pérdida de injerto fue nefropatía crónica del injerto en cuatro casos, mismos pacientes que presentaron eventos de RA. Esto es una relación bien conocida, donde el daño ocasionado por el evento inmunológico del RA es sólo el principio de una serie de cambios que llevarán a fibrosis tubulointersticial, atrofia tubular y daño vascular irreversible.⁶ Por otro lado, en otros tres casos la pérdida de injertos fue debido a enfermedad glomerular de *novo*, donde la menor inmunosupresión pudiera tener alguna participación, aunque esto no se puede demostrar con los datos arrojados por este estudio.

Actualmente, las dos principales causas de pérdida de injerto son: la nefropatía crónica del injerto y la muerte del paciente con injerto funcional. Si bien, la primera es multifactorial, predominan las causas inmunológicas y la toxicidad por inhibidores de calcineurina. En el contexto de pacientes RTR 2 HP se espera que la influencia del factor inmunológico sea mucho menor que en el resto de la población y que la toxicidad del inhibidor de calcineurina contribuya en una mayor proporción al daño crónico del injerto, esto apoyado en los estudios de Nankiwell^{7,8} que muestran que desde los seis meses postrasplante se pueden presentar los cambios típicos de la toxicidad por inhibidor de calcineurina. Sin embargo, a pesar de que varios de los pacientes con triple esquema presentaron toxicidad por inhibidor de calcineurina, los resultados aquí expuestos nos muestran que el tener un RA fue de mucho mayor peso que la toxicidad del inhibidor de calcineurina en la pérdida del injerto, to-

mando en cuenta que en el Instituto utilizamos niveles bajos de inhibidor de calcineurina en los RTR 2 HP. Una estrategia que evitaría la nefrotoxicidad y conservaría el beneficio del uso de inhibidor de calcineurina inicial, sería el retiro temprano de dichos fármacos alrededor del sexto mes postrasplante.

Aunque el tiempo de seguimiento es menor en el grupo con triple esquema, la gráfica de sobrevida del injerto muestra que después de 10 años postrasplante, no se han presentado pérdidas de injerto en este grupo y estos hallazgos sugieren un beneficio de aproximadamente 10% a favor de triple esquema inmunosupresor. Lo cual en términos clínicos y para la población de RTR 2 HP, es una diferencia importante aunque no puede afirmarse categóricamente por el bajo número de pacientes y otras limitantes del estudio.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, la principal es el bajo número de pacientes. Sin embargo, cabe destacar que aun cuando el trasplante renal de donador vivo es ampliamente aceptado y que representa 45% de todos los órganos trasplantados en Estados Unidos de América,⁹ son pocos los centros a nivel mundial que cuentan con un número alto de receptores que compartan dos haplotipos con su donador. Dentro de los pocos estudios referentes a pacientes RTR 2 HP el más grande fue publicado por Opelz en 2005.¹⁰ En este estudio se presentan resultados del Estudio Colaborativo de Trasplantes, el cual es alimentado por los datos de todos los trasplantes realizados en 245 centros a nivel mundial. Se reportaron resultados de 4048 RTR 2 HP lo cual son aproximadamente 17 RTR 2 HP por cada centro en 10 años. La cifra mencionada convierte a nuestra cohorte de RTR 2 HP una de las más numerosas a nivel mundial para un solo centro. Otra limitación del estudio es el hecho de que algunos pacientes con triple EIS utilizaron micofenolato de mofetilo como antiproliferativo, lo cual favorece o potencia el efecto inmunosupresor del inhibidor de calcineurina. También debemos tomar en cuenta que en el presente estudio no hay pacientes con doble EIS quienes en lugar de azatioprina utilizan inmunosupresores más potentes como micofenolato de mofetilo, sirolimus o belatacept. Quizá un doble esquema pero con estos inmunosupresores, pudiera evitar la incidencia de RA sin la necesidad de inhibidor de calcineurina y con mejores consecuencias en el pronóstico. Finalmente siempre que se comparan dos épocas distintas puede haber un sesgo a favor del grupo más reciente dados los avances en diferentes áreas de la medicina que mejoran el pronóstico.

En conclusión, en este grupo de pacientes de bajo riesgo inmunológico, el uso de triple esquema que in-

cluye un inhibidor de calcineurina mostró superioridad comparado a la combinación de azatioprina-prednisona, en términos de rechazos agudos y sobrevida del injerto. Basados en estos resultados se propone el uso de triple esquema con posible retiro temprano del inhibidor de calcineurina probablemente después de los primeros seis meses, ya que es el periodo de mayor riesgo inmunológico. Tomando en cuenta la potencia inmunosupresora, es probable que el empleo de doble esquema a base de esteroides con micofenolato de mofetilo, sirolimus o belatacept resultara igualmente eficaz y evitaría los cambios histológicos crónicos derivados del uso de inhibidor de calcineurina.

REFERENCIAS

1. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2715-29.
2. Yang H. Maintenance immunosuppression regimens: conversion, minimization, withdrawal, and avoidance. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(4 Suppl. 2): S37-S51.
3. Calne R. Cyclosporine as a milestone in immunosuppression. *Transplant Proc* 2004; 36(2 Suppl.): S13-S15.
4. Ekberg H. Calcineurin inhibitor sparing in renal transplantation. *Transplantation* 2008; 86(6): 761-7.
5. Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet* 1999; 1(3): 334-42.
6. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 580-90.
7. 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(24): 2326-33.
8. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78(4): 557-65.
9. Câmara NO, Dias MF, Pacheco-Silva A. An open randomized study comparing immunosuppression therapy initiated before or after kidney transplantation in haploidentical living recipients. *Clin Transplant* 2004; 18(4): 450-5.
10. Opelz G; Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; 365(9470): 1570-6.

Reimpresos:

Dr. Luis E. Morales-Buenrostro

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga No. 15.
Col. Sección XVI, Tlalpan.
14080, México, D.F.
Tel.: (52-55) 5487-0900 ext.: 2524,
Fax: (52-55) 5655-0382
Correo electrónico: luis_buenrostro@yahoo.com

Recibido el 28 de julio de 2009.
Aceptado el 26 de febrero de 2010.