

Tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante renal

A. Alonso Hernández¹, B. Bayés², V. Cabello³, F. Cofan⁴, M. Crespo⁵, A. Franco⁶, E. Gallego⁷, T. García⁸, C. Gómez-Alamillo^{9*}, G. Gómez¹⁰, E. Luna¹¹, J.M. Osorio¹²

¹ Hospital Juan Canalejo. A Coruña. ² Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ³ Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴ Hospital Clínic. Barcelona. ⁵ Hospital del Mar. Barcelona. ⁶ Hospital General de Alicante. Alicante. ⁷ Hospital General de Albacete. Albacete. ⁸ Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ⁹ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ¹⁰ Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. ¹¹ Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ¹² Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

* Red de Enfermedades Renales.

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 3):16-23.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA), definida como una presión arterial (PA) sistémica igual o superior a 140/90, es el factor de riesgo cardiovascular (RCV) más prevalente entre los receptores de un trasplante renal (TR), afectando a un 70-90% de los pacientes.^{1,2}

Múltiples factores participan en su patogénesis, aunque evidencias indirectas indican que los más importantes serían la presencia de HTA previa al trasplante, la disfunción crónica del injerto y la utilización de agentes inhibidores de la calcineurina (ICN).

Como en todo paciente hipertenso, el objetivo ideal es reducir el riesgo y la mortalidad cardiovascular, lo que incluye prevenir el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) y proteinuria, factores especialmente frecuentes en pacientes portadores de un TR y, a su vez, factores de RCV.³⁻⁵

No disponemos de información generada a través de ensayos clínicos aleatorizados con suficiente potencia estadística y tiempo de seguimiento acerca del tratamiento ideal y de las cifras de PA objetivo en

pacientes trasplantados, por lo que es preciso extrapolar los datos.

Sin embargo, disponemos de las recomendaciones de la *European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation* (EDTA) de 2002,⁶ de las guías de la K/DOQI (NKF) y de la SEN de 2004,^{7,8} y las más recientes guías conjuntas de la *European Society of Hypertension* (ESH) y la *European Society of Cardiology* (ESC), publicadas en 2007.⁹

Para pacientes trasplantados, estas guías recomiendan unas cifras objetivo de control similares a las indicadas para pacientes con ERC, con o sin proteinuria:

- Pacientes trasplantados en general: <130/80 mmHg.
- Pacientes con proteinuria (≥ 1 g/día): <125/75 mmHg, intentando reducir la cuantía de la misma al nivel más próximo a la normalidad.

Para ello, será preciso combinar cambios en el estilo de vida con medidas de tipo farmacológico y, dado el elevado RCV de estos pacientes, en la mayoría ambas formas de tratamiento deberán instaurarse desde el inicio.⁹

MÉTODOS

La búsqueda se realizó siguiendo la metodología general explicada antes, obteniéndose un total de 62 citas bibliográficas, todas ellas de artículos publicados después de 1995. Finalmente, de ellas se seleccionaron 28 artículos, de los cuales 3 sirvieron para analizar las evidencias existentes respecto al tratamiento no farmacológico de la HTA, 19 artículos en relación con el tratamiento farmacológico y 6 artículos para analizar las evidencias existentes en relación con las variaciones en el tratamiento inmunosupresor y su repercusión en la cifras de tensión arterial. Se descartaron artículos por tratarse de revisiones clínicas, por no estar directamente relacionados con el tema analizado o por tener poca consistencia metodológica. El análisis de calidad y clasificación por niveles de evidencia se realizó siguiendo los criterios de Óxford y se expresó como grado de recomendación.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

De nuevo, la mayoría de las recomendaciones deben ser extrapoladas de estudios obtenidos en la población general. Estas medidas deben llevarse a cabo en todos los pacientes con HTA, independientemente de la comorbilidad asociada (ERC, diabetes, obesidad o dislipidemia) y, desde luego, en todos los pacientes que precisen tratamiento farmacológico. El propósito es facilitar el control de la PA, reduciendo las necesidades de antihipertensivos y actuar sobre otros factores de RCV. Las recomendaciones más habituales se resumen en la tabla 1.

Desafortunadamente, el cumplimiento de estas medidas es escaso, sobre todo a largo plazo, por lo que es esencial reforzar periódicamente su importancia, sobre todo en pacientes que no reciben tratamiento farmacológico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Todas las clases de fármacos antihipertensivos son eficaces a la hora de controlar la PA en pacientes trasplan-

tados, y ningún grupo ha demostrado superioridad sobre los demás.¹ Su beneficio depende, básicamente, de su capacidad para controlar la PA. Para alcanzar el objetivo de control, más de un 80% de los pacientes precisarán la combinación de dos o más fármacos.¹⁰

En ausencia de datos concluyentes aportados por ensayos clínicos aleatorizados en pacientes portadores de un TR, el tratamiento antihipertensivo debe seleccionarse según el filtrado glomerular (FG), la presencia y la intensidad de la proteinuria, el nivel de RCV (diabetes, enfermedad vascular preexistente, etc.) y la presencia de otras comorbilidades.¹¹ Otros factores a considerar son: la experiencia con el fármaco, su coste económico, sus posibles interacciones farmacológicas y los efectos adversos o su perfil más favorable en algunos subgrupos de pacientes.

Los bloqueantes de los canales del calcio (BCC) de tipo dihidropiridínico, ampliamente empleados, combinan eficacia antihipertensiva y efecto vasodilatador sobre la arteriola aferente, minimizando la vasoconstricción inducida por los ICN y mejorando el FG a corto y medio plazo.¹² No puede determinarse si este efecto hemodinámico modifica la progresión de la enfermedad renal a largo plazo. Se desconoce si el papel de los BCC podría ser menor en pacientes a los que se les retira o minimiza el ICN.

En varios ensayos clínicos y estudios prospectivos, uni o multicéntricos, con períodos de seguimiento de uno a tres años, el uso de estos fármacos se asoció con una mejor preservación del FG, independientemente del control de la PA. Así ocurrió cuando se compararon nifedipino y lisinopril,¹² lacidipino y placebo,¹³ o nifedipino frente a otros esquemas de tratamiento.¹⁴ Por el contrario, en pacientes con proteinuria, ésta puede aumentar¹⁴ y, potencialmente, acelerar la progresión de la enfermedad renal, excepto cuando se asocian con bloqueantes del sistema renina-angiotensina (BSRA).¹⁵

Entre los BCC no dihidropiridínicos, el verapamilo, el diltiazem y, en menor medida, algunos dihidropiridínicos como nicardipino y amlodipino se pueden elevar

Tabla 1. Tratamiento de la HTA postrasplante

Recomendaciones	NE*
Objetivo ideal de control	
Las evidencias obtenidas de estudios poblacionales en pacientes trasplantados son escasas. Extrapolando datos de estudios en pacientes con o sin enfermedad renal crónica y en presencia de proteinuria, el objetivo debe ser:	
- Pacientes trasplantados: <130/80 mmHg	C
- Pacientes con proteinuria igual o superior a 1 g/día: <125/75 mmHg	
Cambios en el estilo de vida	
- Suspensión del tabaco	
- Evitar el sobrepeso (IMC <30 kg/m ²)	
- Disminuir la ingesta de sal a menos de 5 g/día	B
- Incrementar el consumo de fruta y pescado, y disminuir la ingesta de grasas saturadas y grasa total	
- Reducir el consumo de alcohol a <20-30 g/día en varones y a <10/20 g/día en mujeres	
- Ejercicio físico aeróbico moderado, durante 30-45 minutos, cinco o más días a la semana	
Tratamiento farmacológico	
- Todas las clases de antihipertensivos pueden utilizarse en receptores de un trasplante renal y ninguna de ellas ha demostrado ser superior a otras	
- Para alcanzar el objetivo de control, una mayoría de pacientes precisará más de un fármaco	
- La elección del tratamiento deberá basarse en el FG, presencia e intensidad de la proteinuria y la existencia de factores de riesgo cardiovascular u otras comorbilidades	B
- En pacientes con proteinuria <500 mg/día, sobre todo si reciben ICN, los calcioantagonistas dihidropiridínicos (BCC) son una opción terapéutica con un buen perfil de eficacia y seguridad	B
- El efecto vasodilatador de los BCC permite reducir la vasoconstricción renal de los ICN y optimizar el FG	B
- En pacientes con proteinuria >500 mg/día, los IECA o ARA II son los fármacos de elección	
- No se dispone de evidencias en pacientes trasplantados que permitan recomendar la asociación de un IECA y un ARA II para reducir la proteinuria más allá de su efecto combinado sobre la PA	
Recomendaciones sobre el manejo de los IECA/ARA II	
- No se recomienda el empleo de un IECA o ARA II en las primeras semanas postrasplante, pues se asocia con un elevado riesgo de hipercalemia, sobre todo en pacientes con creatinina >2,5 mg/dl. Si se emplean, se recomienda disponer de un <i>doppler</i> previo para descartar estenosis de arteria renal del injerto y volver a evaluar las cifras de creatinina y potasio sérico tras 7-10 días de tratamiento	B
- En pacientes estables con buena función renal en fase de mantenimiento, el riesgo de hiperpotasemia clínicamente relevante es bajo, pero no es así en pacientes con disfunción del injerto. En este caso, se recomienda su suspensión ante ascensos de creatinina ≥30% o con cifras de potasio >5,6 mEq/l	B
- El empleo sostenido de un IECA o un ARA II puede resultar en una reducción clínicamente relevante del FG, de la proteinuria y el hematocrito	A
- En pacientes hipertensos, con hipertrofia del ventrículo izquierdo, el tratamiento con un IECA de forma prolongada puede permitir la regresión de la masa ventricular izquierda, un efecto que puede ser independiente del control de la PA	B
- Los datos disponibles son insuficientes para determinar los efectos de los BSRA sobre la supervivencia del paciente o del injerto	
Manejo del tratamiento inmunosupresor	
- La retirada de esteroides y/o la minimización del ICN mejora el control de la PA, así como el perfil lipídico	B
- La sustitución de ciclosporina por tacrolimus o la conversión de un ICN a un inhibidor de mTOR puede mejorar el control de la PA	C
- En pacientes inmunosuprimidos con inhibidores de mTOR, sobre todo los que se convierten tras la retirada de un ICN, los IECA o los ARA II son los antihipertensivos de elección	C
- Los BCC conllevan un elevado riesgo de edemas e incremento de la proteinuria en pacientes tratados con inhibidores de mTOR	C

* NE: nivel de evidencia.

los niveles de los ICN o los inhibidores de mTOR, efecto que no ocurre con nifedipino o isradipino.

En resumen, los BCC dihidropiridínicos son una buena opción terapéutica inicial, sobre todo en pacientes con proteinuria inferior a 500 mg/dl y/o evidencia de nefrotoxicidad por los ICN.

Los BSRA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) son particularmente atractivos en pacientes trasplantados por su efecto anti-proteinúrico, antifibrótico y cardioprotector. Sin embargo, los estudios no parecen demostrar beneficios adicionales independientes de sus efectos sobre la PA.

Datos del Registro CTS no demostraron beneficio del empleo de IECA o ARA II sobre la supervivencia del paciente o injerto respecto a los que no los recibieron.¹⁶ Por el contrario, en un estudio unicéntrico, publicado también en 2006, sí se demostró un efecto beneficioso sobre la supervivencia del paciente y el injerto, si bien este trabajo presenta diversos problemas metodológicos que limitan el alcance de sus conclusiones.¹⁷

Una reciente revisión sistemática de 21 ensayos clínicos confirmó que los pacientes tratados con BSRA, IECA o ARA II durante más de un año presentaban un descenso significativo del FG, el hematocrito y la proteinuria, sin cambios relevantes en las cifras de potasio. No resultaron superiores en eficacia antihipertensiva respecto a otros grupos de fármacos. Los datos fueron insuficientes para determinar su efecto sobre la supervivencia del paciente o injerto. Sin embargo, el número de estudios analizados con más de un año de seguimiento fue pequeño.¹⁸

Los datos actuales no permiten recomendar su empleo para prevenir específicamente el desarrollo de ERC en el injerto.

Los BSRA son una buena opción en pacientes estables, con proteinuria superior a 500 mg/día, creatinina infe-

rior a 3 mg/dl y potasio <5,5 mEq/l. Se desaconseja su empleo durante las primeras semanas postrasplante ante el riesgo de hiperpotasemia,¹⁹ aunque parecen seguros en pacientes con una buena función renal. Cuando se introducen, es conveniente disponer de un *doppler* previo que descarte estenosis de arteria renal del injerto, y controlar las cifras de potasio y creatinina tras una o dos semanas de tratamiento.

En fase de mantenimiento, en pacientes con una función conservada y estable, presentan un buen perfil de eficacia y seguridad, aunque deben suspenderse ante incrementos de la creatinina iguales o superiores al 30% y con cifras de potasio superiores a 5,6 mEq/l.

Los BSRA son los fármacos de elección en pacientes con HTA y eritrocitosis postrasplante.

Los betabloqueantes y diuréticos pueden ser útiles en pacientes con cardiopatía, pero el riesgo de diabetes, alteraciones metabólicas o disfunción eréctil limita su uso.

Las tiazidas, a diferencia de otros grupos de hipertensos, tienen un papel limitado en el paciente trasplantado, pero la furosemida o la torasemida son útiles en pacientes con HTA y cardiopatía, edemas o con un FG <40 ml/min, en general asociados a otros fármacos, porque refuerzan su efecto antihipertensivo al disminuir el volumen plasmático en pacientes con insuficiencia renal crónica. El papel de los inhibidores de la aldosterona en pacientes trasplantados está por definir.

La doxazosina, un alfabloqueante, en general es bien tolerada, no asociándose con riesgo de diabetes, anemia o dislipidemia. Es un antihipertensivo eficaz en monoterapia en pacientes con HTA ligera, pero su mayor uso es como agente de asociación, junto a diuréticos, BCC o BSRA, en formas más graves de HTA.²⁰ Puede ser útil en pacientes con prostatismo u otros problemas miccionales.

En pacientes con HTA grave no controlada con combinaciones de tres fármacos, incluidos diuréticos, y una

vez descartadas causas secundarias de HTA resistente, puede ser necesario incluir un vasodilatador potente como el minoxidil, o bien otras opciones como la monoxidina, que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), inhibiendo el flujo simpático eferente, lo que se traduce en un descenso de la actividad simpática y, por tanto, de las resistencias arteriales periféricas. Datos preliminares en pacientes trasplantados demuestran eficacia antihipertensiva y un descenso marcado en el riesgo de pérdida de injerto.²¹

En la figura 1 se presentan los escalones recomendados en el tratamiento de la HTA postrasplante renal, y en la tabla 1 se resumen las recomendaciones generales de manejo.

MANEJO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Es bien conocida la asociación entre empleo de esteroides o agentes ICN y HTA, tanto en la población general como en los receptores de cualquier tipo de trasplante, ya sea de órgano sólido o médula ósea.

Los mecanismos por los que los esteroides inducen HTA incluyen retención de sal, efecto mineralocorticoide y ganancia de peso. En el caso de los ICN, los factores más importantes serían la inducción de vasoconstricción y la retención de sal.

En la actualidad, el papel de los esteroides como factor de riesgo parece escaso, dadas las dosis empleadas y la tendencia a su minimización o retirada en esquema libres de esteroides. Su retirada completa puede asociarse a una mejoría en el control de la HTA y de otros factores metabólicos como la diabetes o la hiperlipidemia, aunque los resultados no son universales y pueden ser transitorios.^{22,23} En un estudio muy reciente, la retirada de esteroides a partir del primer año se asoció con una tendencia a un mejor control de la PA respecto a un grupo control y, lo que es más importante, con una reducción en el número de eventos cardiovasculares y mortalidad de cual-

quier causa.²⁴ Con esta medida, el riesgo de rechazo agudo es, en general, bajo.

Aunque han surgido alternativas terapéuticas a los ICN, su empleo es todavía habitual en tratamientos *de novo* y en una mayoría de pacientes en fase de mantenimiento. Su retirada o minimización se asocia con una mejoría en el control de la PA. Sin embargo, no está definido el riesgo/beneficio sobre la supervivencia del paciente y el injerto a largo plazo.

El tacrolimus parece asociarse a menos HTA que la CsA,²⁵ y tal conversión podría aconsejarse en pacientes tratados con CsA y HTA de difícil control que tengan un riesgo bajo de desarrollar diabetes mellitus.²⁶

La sustitución del ICN por un inhibidor de mTOR (sirolimus o everolimus) podría mejorar el control de la PA.²⁷ Algunos estudios encuentran una peor evolución de la HTA al combinar sirolimus con tacrolimus.^{28,29} Se desaconseja la conversión a un inhibidor de mTOR en pacientes con una creatinina superior a 2,5 mg/dl, un FG inferior a 35-40 ml/min o una proteinuria superior a 0,5-0,8 g/día,³⁰ aunque la decisión debe tomarse de forma individualizada.³¹

A priori, los inhibidores de mTOR no tienen un perfil CV favorable al inducir hiperlipidemia, resistencia a la insulina y proteinuria, aunque estos problemas podrían verse compensados por sus efectos antiproliferativos sobre el remodelado de la pared vascular y por disminuir la Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) de forma independiente de su efecto sobre la PA, lo que podría traducirse en una disminución en el RCV.³² También el empleo de un IECA puede disminuir la HVI de forma independiente de la PA, al menos en pacientes tratados con CsA.³³ Se desconoce si es sinérgico el efecto de ambos, el inhibidor de mTOR y el IECA, sobre la HVI.

Aunque tanto los inhibidores de mTOR como los derivados del ácido micofenólico tienen un efecto neutro sobre la PA, la combinación de tacrolimus con MMF parece asociarse con un mejor control de la PA

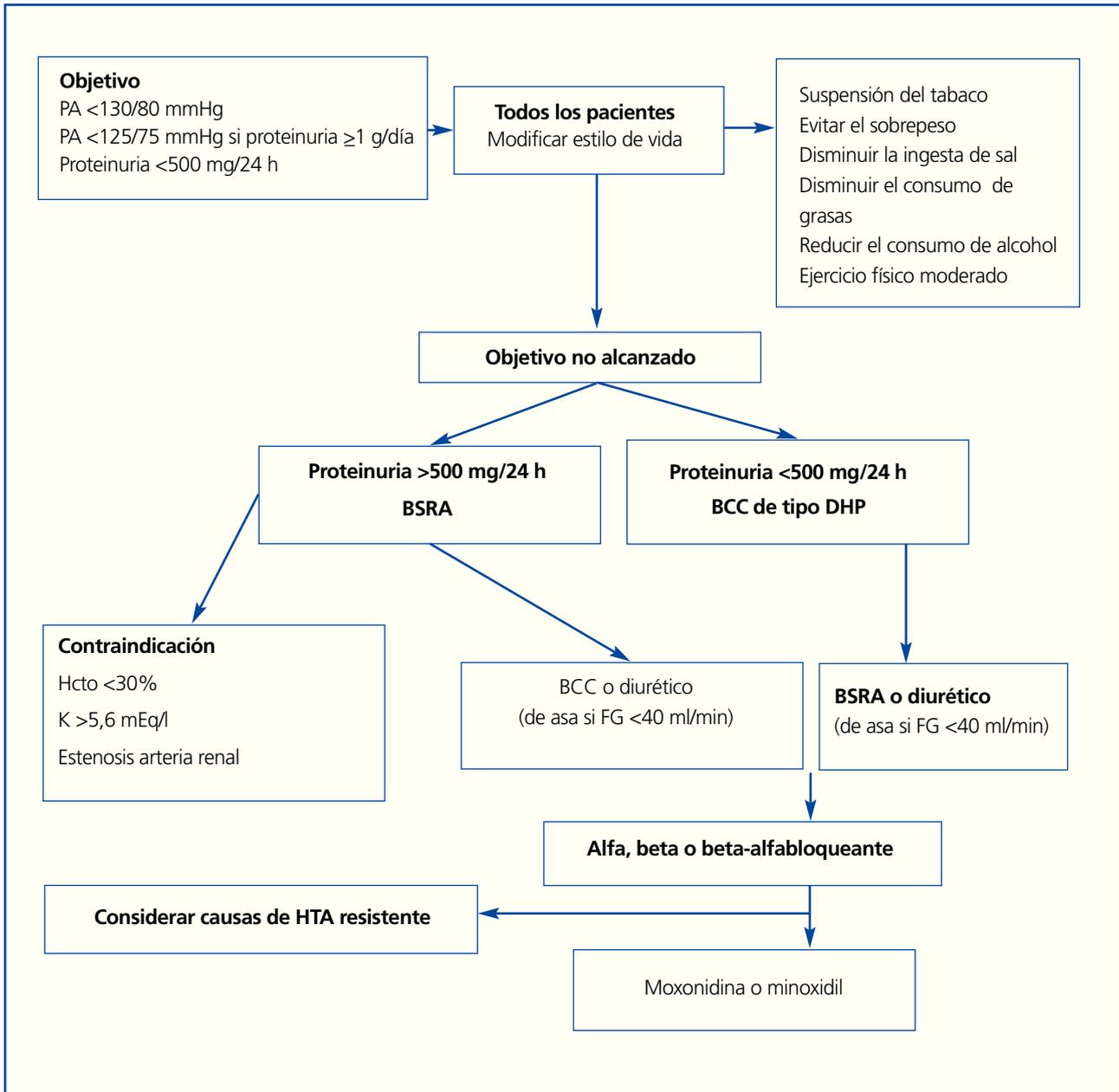


Figura 1. Escalones terapéuticos recomendados en el manejo de la HTA en el trasplante renal.

si se compara con la combinación de tacrolimus y sirolimus.³⁴

Aunque los cambios en la inmunosupresión suelen ser seguros, existe un riesgo bajo de rechazo agudo, por lo que en estos casos debe monitorizarse

la función renal. No es aconsejable simultanear cambios significativos en el tratamiento antihipertensivo e inmunosupresor, sobre todo si se introducen BSRA o se retira el ICN, pues podrían dificultar la interpretación de un posible deterioro de la función renal.³⁵

En resumen, la HTA postrasplante renal es una complicación frecuente y potencialmente grave, no siempre reconocida como tal. Para un adecuado control, precisa de un tratamiento individualizado, basado en un seguimiento cercano, un estilo de vida saludable y un tratamiento farmacológico.

Necesitamos disponer de ensayos clínicos específicamente diseñados para pacientes trasplantados que nos permitan conocer mejor los interrogantes que plantea el manejo de la HTA. Por sus características, estos pacientes constituyen una población ideal para estudiar el efecto de la HTA sobre la progresión de la enfermedad renal y el riesgo CV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
2. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(3):62-6.
3. Kasiske BL, Anjum A, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1071-81.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296.
5. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, de Francisco AL, Cotorruelo J, Sanz de Castro S, et al. Proteinuria is an independent risk factor of cardiovascular disease in renal transplant patient. *Transplant Proc* 2002;34:367.
6. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:25-6.
7. K/DOQI clinical practice. Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-S290.
8. Marín R, Gorostidi M, Goicoechea MA. Riñón y enfermedad cardiovascular. Guía de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2004;24(6):S1-235.
9. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of European Society (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
10. Weir MR. Blood pressure management in the kidney transplant recipient. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:172-83.
11. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(15):S1-S86.
12. Midtvedt K, Hartmann A, Foss A, Per F, Knut N, Rootwelt K, et al. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation* 2001;72:1787-92.
13. Kuypers D, Neumayer H, Fritsche L, Budde K, Rodicio JL. Vanrenterghem on behalf of the Lacidipine Study Group. Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 2004;78:1204-11.
14. Mehrens T, Thiele S, Suwelack, Kempes M, Hohage H. The beneficial effects of calcium channel blockers on long-term kidney transplant survival are independent of blood-pressure reduction. *Clin Transplant* 2000;14:257-61.
15. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa L, Appel L, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drugs class on progression of hypertensive kidney diseases: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
16. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Döhler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme

- inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a Collaborative Transplant Study Report. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3257-62.
17. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:889-99.
 18. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin-angiotensin system blockade in renal transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007;7:2350-60.
 19. Formica R, Friedman A, Lorber M, Smith, Eisen T, Bia M. A randomized trial comparing amlodipine as losartan therapy for hypertension in the early posttransplant period. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1389-94.
 20. Martínez-Castelao A, Hueso M, Sanz V, Rejas J, Sarrias J, Alsina J, Grinyó JM. Double-blind, crossover, comparative study of doxazosin and enalapril in the treatment of hypertension in renal transplant patients under cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 2002;34:403-6.
 21. Radermacher J, Mengel, M Ellis S, Stucht S, Hiss M, Schwarz A, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003;349:115-24.
 22. Veenstra D, Best J, Hornberger J, Sullivan S, Hrick D. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:829-39.
 23. Augustine J, Hrick D. Steroid sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1080-9.
 24. Arnol M, de Mattos AM, Churg JS, Prather JC, Mittalhenke A, Norman DJ. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008;86:1844-8.
 25. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in renal transplantation: a randomized multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-6.
 26. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JJ, Christiaans MH, Vos PF, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 2004;4:937-45.
 27. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena F, et al. Long-term benefits-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:809-17.
 28. Morales JM, Domínguez-Gil B. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil combination on cardiovascular risk profile after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S296-S303.
 29. Mulay AV, Cockfield D, Stryker R, Fergusson D, Knoll GA. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplantation* 2006;82:1153-62.
 30. Ruiz JC, Alonso A, Arias M, Campistol JM, González Molina M, et al. Conversión a sirolimus. *Nefrología* 2006;26:52-63.
 31. Sánchez-Fructuoso AI. Everolimus: an update on the mechanism of action. *Pharmacokinetics and recent clinical trials. Expert Opin Drug Toxicol* 2008;4:807-19.
 32. Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, Gherzi M, Marsano L, Cannella G. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:324-30.
 33. Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, Gherzi M, Marsano L, Cannella G, et al. ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:133-42.
 34. Larson TS, Dean PG, Stegall M, Textor SC, Schwab TR, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006;6:514-22.
 35. Djamali A, Samaniego M, Muth B, Muehrer R, Hofmann RM, Pirsch J, et al. Medical care of kidney transplant recipients after first posttransplant year. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:623-40.