

Riesgo cardiovascular y trasplante renal

Domingo Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. IBIMA. Málaga

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):14-20

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) representa el tratamiento de elección de la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica, pero estos enfermos presentan una elevada mortalidad con respecto a la población general, a pesar de los nuevos tratamientos inmunosupresores y de la optimización del manejo clínico de estos enfermos. Concretamente, la muerte con injerto funcionando constituye la primera causa de pérdida de los injertos procedentes de donante cadáver. Una situación similar se observa en las mejores condiciones de partida como el TR con donante vivo. Asimismo, esta mortalidad con injerto funcionando ha permanecido estable a lo largo de los años^{1,2}. Este hecho justifica que los excelentes resultados obtenidos a corto plazo no lleven una trayectoria paralela a más largo plazo^{3,4}. Por tanto, conocer las causas de muerte, identificar los factores tradicionales y emergentes de riesgo, aplicar modelos predictivos de morbimortalidad e implementar las terapias más adecuadas pudieran contribuir a mejorar los resultados del TR en términos de supervivencia.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CAUSAS DE MUERTE

Esta preocupante situación se debe, probablemente, a una alta prevalencia de entidades cardiovasculares y de procesos infecciosos y tumorales que concurren en esta población en el marco del tratamiento inmunosupresor. Asimismo, es posible que exista una interacción entre estos procesos, los cuales comparten al mismo tiempo factores causales y mecanismos patogénicos que conducen a un

incremento de la mortalidad⁵. Paralelamente, es posible que en estos enfermos se sumen un número importante de indicadores de «mala» salud como la inactividad física, el bajo peso al nacer, la obesidad o los escasos ingresos económicos, entre otros, que tienen un impacto negativo sobre la supervivencia⁶. Como una consecuencia, estudios observacionales de cohortes han demostrado que la mortalidad cardiovascular de los enfermos con TR es significativamente superior a la de la población general^{2,7}. En este sentido, datos epidemiológicos procedentes de registros nos confirman que la enfermedad cardiovascular (ECV) representa la primera causa de muerte (30-40%) en la población trasplantada, seguida muy de cerca por las causas de origen infeccioso y neoplásico^{8,9}. Con todo, hay diferencias significativas entre las tasas de mortalidad de países con importante actividad trasplantadora como España y Estados Unidos, lo que deja entrever que factores ambientales o raciales pudieran justificar tales diferencias¹⁰.

Aunque se han identificado factores de riesgo pre-TR e inherentes al propio trasplante, los factores que más contribuyen a este riesgo cardiovascular son la diabetes, la hipertensión arterial y la dislipemia post-TR en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor¹¹⁻¹⁴. En efecto, los fármacos inmunosupresores pueden magnificar los efectos deletéreos de los factores de riesgo cardiovascular contribuyendo de esta manera a la elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular de esta población¹⁵. Globalmente, estos factores pueden justificar que hasta un 40% de los enfermos con TR sufra algún episodio cardiovascular en los primeros 10 años post-TR, como se ha podido demostrar en estudios observacionales europeos de largo seguimiento¹⁶. En cualquier caso, los factores tradicionales de riesgo vascular no explican suficientemente bien la elevada mortalidad cardiovascular. Existen factores de riesgo compartidos entre la ECV y el desarrollo de procesos infecciosos y neoplásicos como la inmunosupresión,

Correspondencia: Domingo Hernández

Servicio de Nefrología.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

domingohernandez@gmail.com

el hábito tabáquico o la diabetes, entre otros. Al mismo tiempo, hay una alta de prevalencia de factores de riesgo emergentes en estos enfermos como la proteinuria, la inflamación, la disfunción renal o los valores de adiponectina, los cuales se asocian a elevada morbimortalidad¹⁷⁻²² y condicionan una relación atípica entre el TR y la ECV post-TR. De hecho, la puntuación de riesgo de Framingham infravalora el riesgo cardiovascular de la población trasplantada^{23,24}. Esto aflora la necesidad de implementar otros *scores* de riesgo en estos pacientes utilizando factores clásicos y medidas subordinadas inherentes al proceso de trasplante para predecir la mortalidad.

MECANISMOS PATOGENICOS

Mecanicamente, estos factores de riesgo confluyen en 3 procesos que están interrelacionados. En primer lugar, un proceso de ateromatosis acelerada que condiciona enfermedad isquémica cardíaca e isquemia en otros territorios vasculares periféricos. En segundo lugar, un fenómeno de remodelación cardíaca anómalo con presencia de fibrosis intermiocardiocítica e hipertrofia e hiperplasia de los miocardiocitos y de los fibroblastos, que conduce al crecimiento ventricular izquierdo (concéntrico o excéntrico) y a la disfunción ventricular. Por último, la calcificación de la capa media de las arterias, o arteriosclerosis, un proceso frecuente en la enfermedad renal crónica, que no suele revertir tras el TR y que puede incrementar la morbimortalidad⁵. El resultado final es un fallo ventricular con descenso del gasto cardíaco y muerte prematura en estos pacientes después del implante. La cardiopatía isquémica es muy prevalente tras el TR (11% al tercer año) e incrementa 3 veces el riesgo de muerte post-TR²⁵. Asimismo, la hipertrofia ventricular izquierda es muy frecuente en estos enfermos (60% en el primer año), donde la masa ventricular izquierda pre-TR, una peor función del injerto renal y no usar fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (SRA), constituyen factores de riesgo independientes para el mantenimiento de esta alteración²⁶. Finalmente, hasta un 25% de los enfermos presenta calcificaciones vasculares pre-TR, evaluadas por una radiografía simple de abdomen, y este hallazgo se asocia a mayor mortalidad post-TR independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular²⁷. Y en esta línea, valores elevados de factor de crecimiento fibroblástico

(FGF-23) se han asociado a un incremento de la mortalidad global y cardiovascular post-TR²⁸.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Dada la alta prevalencia de trastornos metabólicos y vasculares en esta población, el control de la presión arterial, la dislipemia, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y posiblemente la administración de antiagregantes, pudieran minimizar la comorbilidad de estos enfermos y, en teoría, mejorar la supervivencia. De hecho, los pacientes trasplantados pudieran considerarse de muy alto riesgo vascular según las guías de la European Society of Hypertension²⁹. Por tanto, parece factible extrapolar los resultados obtenidos en la población general con el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. El bloqueo farmacológico del SRA reduce la presión arterial y la masa ventricular, y estudios observacionales han demostrado que el empleo de estos fármacos se asocia a una reducción de la mortalidad, utilizando análisis de propensión para evitar la confusión por indicación^{30,31}. En esta dirección, un ensayo clínico controlado de 10 años de seguimiento demostró que la administración de lisinopril (5-20 mg/día) era capaz de mejorar la supervivencia y disminuir el número de episodios cardiovasculares frente al grupo control³². Sin embargo, un estudio controlado aleatorizado que comparó losartán 100 mg/día con placebo durante 5 años, no mostró diferencias en las cifras de presión arterial, función renal ni albuminuria. Asimismo, no se modificó el riesgo de muerte frente placebo³³, lo cual nos conduce a reflexionar sobre el potencial beneficio de estos fármacos en esta población donde concurren múltiples factores de riesgo. Por último, un ensayo clínico controlado en pacientes trasplantados con cierto grado de dislipemia demostró que el uso de fluvastatina se asociaba a una reducción de las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y de los episodios cardiovasculares frente a los que recibieron placebo³⁴. Con todo, el empleo de medicación cardioprotectora y renoprotectora como estatinas, bloqueadores beta o aspirina, es muy variable y relativamente escaso durante el primer año post-TR^{35,36}, lo cual pudiera justificar, al menos en parte, la elevada mortalidad en pacientes con elevado riesgo cardiovascular como la población con TR.

Por otra parte, dado los efectos negativos del tratamiento inmunosupresor sobre los factores de riesgo cardiovascular, la individualización de la inmunosupresión puede ser una de las estrategias que mejoren los resultados del TR en términos de supervivencia. La retirada de esteroides, la individualización del inhibidor de la calcineurina o la administración de fármacos no nefrotóxicos pudieran ser algunas alternativas. La retirada de esteroides o evitar su uso se asocian a un ligero aumento de la tasa de rechazo agudo, pero mejora notoriamente el perfil cardiovascular, lo que puede contribuir a disminuir el riesgo de mortalidad³⁷⁻³⁹. Tacrolimus es más diabetógeno que la ciclosporina, pero pautas terapéuticas con minimización de esteroides e individualización del inhibidor de la calcineurina pueden disminuir el riesgo de diabetes post-TR, especialmente en los enfermos con mayor predisposición a padecer esta entidad⁴⁰. Los fármacos anti-mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*), sirolimus y everolimus, tienen propiedades antiproliferativas sobre las estructuras cardiovasculares. Por tanto pueden revertir las lesiones vasculares ateromatosas y disminuir la masa ventricular izquierda, como se ha demostrado en estudios controlados en humanos y en modelo animal^{41,42}. Sin embargo, un estudio observacional en población europea, sorprendentemente mostró que el uso de fármacos anti-mTOR se asociaba a mayor mortalidad frente a los pacientes que nunca los recibieron, ajustando para un análisis de propensión. Y esto se repetía en los enfermos sin neoplasias previas⁴³. Estos pacientes tenían una baja tasa de diabetes y no se especificaron las causas de muerte, pero debe de hacernos reflexionar a la hora de un posible cambio de un fármaco inhibidor de la calcineurina a un anti-mTOR. El empleo de fármacos no nefrotóxicos, como belatacept, pudiera contribuir a minimizar el riesgo cardiovascular en esta población. Estudios controlados aleatorizados han demostrado que belatacept se asocia a corto y medio plazo con una menor incidencia de diabetes post-TR, mejora el perfil lipídico y optimiza la función renal frente a ciclosporina, sin menoscabo de su potencia inmunológica⁴⁴.

Finalmente, una adecuada evaluación del riesgo cardiovascular pre-TR, especialmente en los enfermos de alto riesgo, a partir de ecocardiografía de estrés u otros tests cardiológicos no invasivos, pudiera ser muy útil para detectar enfermedad isquémica cardíaca⁴⁵. Estos enfermos

pudieran beneficiarse de técnicas de revascularización miocárdica o, en su defecto, de recibir fármacos bloqueadores beta durante el primer año post-TR en aras de mejorar la supervivencia. En este sentido, los valores elevados de troponina pre-TR se han relacionado con mayor mortalidad post-TR⁴⁶.

PREDICCIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD

Identificar las causas de muerte y los factores de riesgo, aplicar modelos predictivos de morbilidad y mortalidad e intervenir los factores causales, pueden ser algunas de las estrategias para mejorar los resultados del TR en términos de supervivencia. Por tanto, en los pacientes con TR se necesita, inexcusablemente, la aplicación de índices pronósticos que incluyan factores de riesgo comorbidos y medidas subordinadas de la supervivencia, para estimar con mayor precisión la supervivencia en aras de tomar las decisiones terapéuticas dirigidas más acertadas.

Durante los últimos años se han elaborado diferentes índices pronósticos de mortalidad y comorbilidad en los pacientes con TR. Algunos han sido elaborados a partir de índices de riesgo desarrollados y aplicados inicialmente en la población general, como el índice de Charlson⁴⁷. Otros han sido generados a partir de variables clínicas y demográficas pre-TR y post-TR extraídas de registros multicéntricos o de estudios monocéntricos. Todos predicen el riesgo de muerte o de comorbilidad (principalmente cardiopatía isquémica) con un alto nivel de concordancia y todos han sido validados interna o externamente en otras poblaciones⁴⁸⁻⁵⁶. Estas herramientas pueden ser muy útiles para predecir la mortalidad en esta población y, en consecuencia, establecer estrategias terapéuticas dirigidas que mejoren los resultados en estos enfermos. Comentemos brevemente algunos ejemplos que se han centrado en la capacidad predictiva de la mortalidad y la cardiopatía isquémica. A partir de la base de datos del registro canadiense de TR se comparó la capacidad de predicción de la mortalidad de 4 índices pronósticos validados en población general y urémica. El índice de Charlson fue el más útil en predecir el desenlace final en estos pacientes^{48,49}. No obstante, un alto número de pacientes no mostraba una gran comorbilidad en el momento del TR y no incluyeron

condiciones inherentes al propio TR. Un estudio posterior de cohortes analizó 715 pacientes trasplantados entre 1998 y 2003, y demostró que el índice de Charlson constituía una buena herramienta clínica para la evaluación de la morbilidad. Los pacientes con puntuación > 5 presentaron un mayor riesgo de muerte y de pérdida de injertos que aquellos con puntuación < 5, pero de nuevo no emplearon factores inherentes al TR⁵⁰. En un estudio de cohortes monocéntrico se elaboró y validó un índice de mortalidad a partir del peso estadístico (coeficiente beta) de todas las variables pre-TR y peri-TR que se asociaron significativamente con la supervivencia en la población modelo. Con ello se generó una puntuación sumatoria que fue dividida en terciles de riesgo. Estos terciles de riesgo incluyeron la combinación de factores tradicionales de riesgo y factores perioperatorios inherentes al TR, de manera que a medida que aumentaba el riesgo disminuía significativamente la supervivencia⁵¹.

En este sentido, se ha elaborado un *score* de predicción de mortalidad a partir de la base de datos del registro americano para pacientes en lista de espera y para receptores de un TR de cadáver o de donante vivo. Tras la aleatorización de la muestra en 2 subpoblaciones se obtuvo una puntuación sumatoria a partir de las variables que se asociaron a la mortalidad en la población modelo en el análisis multivariante de Cox⁵². Sin embargo, no se incluyeron factores de riesgo post-TR. A partir de la base de datos del Grupo Español de Nefropatía Crónica del injerto se desarrolló un índice predictivo de mortalidad a partir de la combinación de factores de riesgo basales y evolutivos post-TR⁵³. Se obtuvo una puntuación sumatoria a partir de los coeficientes beta de las variables de la población modelo que en el análisis de Cox se asociaron a mortalidad. Esta puntuación se estratificó en cuartiles y se empleó para calcular la probabilidad de muerte en los primeros 3 años de seguimiento. La probabilidad de muerte se incrementó desde < 1% para el cuartil más bajo (*score*, 40) hasta > 5% en el cuartil más alto (*score*, 200). La probabilidad estimada de mortalidad fue similar a la mortalidad observada en las 2 subpoblaciones estudiadas (modelo y validación), con una discriminación aceptable (C-index, 0,75 y 0,74). Con una estrategia similar se elaboró una puntuación de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica en el post-TR inmediato, a la semana del TR y después del primer año de

evolución post-TR, a partir de las variables que se asociaron con el episodio primario durante los momentos estudiados en el análisis multivariante⁵⁴. De esta forma se obtuvo una relación exponencial entre la puntuación de riesgo sumatoria y la probabilidad de un episodio isquémico cardíaco. Finalmente, se han creado *scores* de predicción de comorbilidad y mortalidad a partir de grandes bases de datos procedentes de registros o de estudios controlados con solo un pequeño número de variables utilizadas en la práctica clínica diaria^{55,56}. Esto, obviamente, podría facilitar la implementación de estos modelos predictivos en el seguimiento de la población trasplantada.

Financiación

Este estudio ha sido financiado en parte por el Ministerio Español de Economía y Competitividad (MINECO), Instituto de Salud Carlos III, ICI14/00016, REDINREN RD12/0021/0015 y por la Consejería de Salud del Gobierno de Andalucía (PI- 0590/2012).

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011 [consultado 31-12-2013]. Disponible en: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>
2. The 34th Annual ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) Report 2013- Data to 2012 (Last updated 31-Dec-2012) [consultado 31-12-2013]. Disponible en: <http://www.anzdata.org.au/v1/index.html>
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004;4:378-83.
4. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft

- survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11:450-62.
5. Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression?. *Nefrología.* 2013;33:171-80.
 6. Schold JD, Buccini LD, Kattan MW, Goldfarb DA, Flechner SM, Srinivas TR, et al. The association of community health indicators with outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Arch Surg.* 2012;147:520-6.
 7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 Suppl 3:S112-9.
 8. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010;89:851-7.
 9. Morales JM, Marcén R, Andrés A, Molina MG, Castillo DD, Cabello M, et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;111:S94-9.
 10. Ojo AO, Morales JM, González-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:213-20.
 11. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006;69:588-95.
 12. González-Posada JM, Hernández D, Genís BB, Tamajón LP, Pérez JG, Maceira B, et al. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant.* 2006;20:650-8.
 13. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:1071-81.
 14. Moore R, Hernández D, Valantine H. Calcineurin inhibitors and post-transplant hyperlipidaemias. *Drug Saf.* 2001;24:755-66.
 15. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs.* 2009;69:2227-43.
 16. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, Borm GF, De Fijter JW, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int.* 2008;21:985-91.
 17. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, Gimpelewicz C, Staffler B, Fellström B. Renal transplant dysfunction--importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2282-9.
 18. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:466-75.
 19. Hernández D, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, González-Posada JM, et al. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation.* 2012;93:297-303.
 20. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:1148-54.
 21. Triñanes J, Salido E, Fernández J, Rufino M, González-Posada JM, Torres A, et al. Type 1 diabetes increases the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in the artery wall of candidate patients for kidney transplantation. *Diabetes Care.* 2012;35:427-33.
 22. Cañas L, Bayés B, Granada ML, Ibernón M, Porrini E, Benítez R, et al. Is adiponectin a marker of preclinical atherosclerosis in kidney transplantation? *Clin Transplant.* 2012;26:259-66.
 23. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1735-43.
 24. Silver SA, Huang M, Nash MM, Prasad GV. Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors underpredict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011;92:183-9.
 25. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:496-506.
 26. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int.* 2005;67:2015-20.
 27. Hernández D, González A, Rufino M, Laynez I, De la Rosa A, Porrini E, et al. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2678-85.
 28. Baia LC, Humalda JK, Vervloet MG, Navis G, Bakker SJ, De Borst MH. Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1968-78.
 29. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm

- M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
30. 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.
31. Hernández D, Muriel A, Abraira V, Pérez G, Porrini E, Marrero D, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:417-22.
32. Paoletti E, Bellino D, Marsano L, Cassottana P, Rolla D, Ratto E. Effects of ACE inhibitors on long-term outcome of renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013;95:889-95.
33. Ibrahim HN, Jackson S, Connaire J, Matas A, Ney A, Najafian B, et al. Angiotensin II blockade in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:320-7.
34. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2024-31.
35. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, et al. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:1811-5.
36. Pilmore HL, Skeans MA, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Cardiovascular disease medications after renal transplantation: results from the Patient Outcomes in Renal Transplantation study. *Transplantation*. 2011;91:542-51.
37. Arnol M, De Mattos AM, Chung JS, Prather JC, Mittalhenkle A, Norman DJ. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008;86:1844-8.
38. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD005632.
39. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*. 2010;89:1-14.
40. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4:583-95.
41. Elloso MM, Azrolan N, Sehgal SN, Hsu PL, Phiel KL, Kopec CA, et al. Protective effect of the immunosuppressant sirolimus against aortic atherosclerosis in apo E-deficient mice. *Am J Transplant*. 2003;3:562-9.
42. Paoletti E, Marsano L, Bellino D, Cassottana P, Cannella G. Effect of everolimus on left ventricular hypertrophy of de novo kidney transplant recipients: a 1 year, randomized, controlled trial. *Transplantation*. 2012;93:503-8.
43. Cortazar F, Molnar MZ, Isakova T, Czira ME, Kovesdy CP, Roth D, et al. Clinical outcomes in kidney transplant recipients receiving long-term therapy with inhibitors of the mammalian target of rapamycin. *Am J Transplant*. 2012;12:379-87.
44. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, García VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12:210-7.
45. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28 Suppl 2:ii1-71.
46. Keddiss MT, El-Zoghby ZM, El Ters M, Rodrigo E, Pellikka PA, Jaffe AS, et al. Cardiac troponin T before and after kidney transplantation: determinants and implications for posttransplant survival. *Am J Transplant*. 2013;13:406-14.
47. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
48. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:136-42.
49. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Predicting mortality after kidney transplantation: a clinical tool. *Transpl Int*. 2005;18:1248-57.
50. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, et al. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3437-44.
51. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation*. 2005;79:337-43.
52. Van Walraven C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. *CMAJ*. 2010;182:666-72.
53. Hernández D, Sánchez-Fruitoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. A novel risk score for mortality

- ty in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation*. 2009;88:803-9.
54. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study PORT Investigators. *Am J Transplant*. 2010;10:338-53.
55. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED. A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:947-60.
56. Soveri I, Holme I, Holdaas H, Budde K, Jardine AG, Fellström B. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation*. 2012;94:57-62.