

La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en receptores de un trasplante renal

Ángel Alonso-Hernández¹, Carlos Gómez-Alamillo², Antonio Franco-Esteve³, Ana M. Fernández-Rodríguez⁴, Teresa García-Álvarez⁵, Gonzalo Gómez-Marqués⁶, Francisco M. González-Roncero⁷, Carmen de Gracia-Guindo⁸, Inmaculada Lorenzo-González⁹, Enrique Luna-Huerta¹⁰, Alicia Mendiluce-Herrero¹¹, Miguel A. Muñoz-Cepeda¹², Ana Ramos-Verde¹³, Alberto Rodríguez-Benot¹⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

² Hospital Universitario Marques de Valdecilla. Santander

³ Hospital General de Alicante. Alicante

⁴ Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

⁵ Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

⁶ Hospital Son Espases. Palma de Mallorca

⁷ Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁸ Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

⁹ Hospital General de Albacete. Albacete

¹⁰ Hospital Infanta Cristina. Badajoz

¹¹ Hospital Clínico Universitario. Valladolid

¹² Hospital Virgen de la Salud. Toledo

¹³ Fundación Jiménez Díaz. Madrid

¹⁴ Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):21-34

INTRODUCCIÓN

Todos los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) deben ser considerados de alto riesgo cardiovascular (CV). Los receptores de un trasplante renal (TR) cumplen criterios de ERC, con independencia de que tengan un filtrado glomerular (FG) > 60 ml/min/1,73 m², pues la mayoría de ellos tiene evidencia de daño estructural renal si se les practica una biopsia renal, además de tener mayor mortalidad y riesgo de ERC estadio 5¹.

Las enfermedades CV representan la principal causa de muerte (30-45%) entre los receptores de un TR. En estos pacientes, la tasa anual de episodios CV, fatales o no, en especial por cardiopatía isquémica, es unas 50 veces más

alta que la registrada entre la población general de similar edad y sexo, hasta el punto de que un 22% de los pacientes puede sufrir algún episodio CV dentro de los 5 años posteriores al trasplante, cifra que se duplica a los 10 años^{2,3}. La tasa de mortalidad global anual de estos enfermos oscila entre un 5-7% y aumenta a un 10% en la población > 65 años. Con todo, la mortalidad después del trasplante es inferior a la de los pacientes que permanecen en diálisis o la del grupo, más seleccionado, que se incluye en lista de espera.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN RECEPTORES DE UN TRASPLANTE RENAL

El incremento en la morbilidad CV postrasplante se debe a la agregación de numerosos factores de riesgo, clásicos o inherentes al trasplante, modificables o no^{4,5}. El valor predictivo de una serie de nuevos marcadores, como la ele-

Correspondencia: Ángel Alonso Hernández
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña.
angel.alonso.hernandez@sergas.es

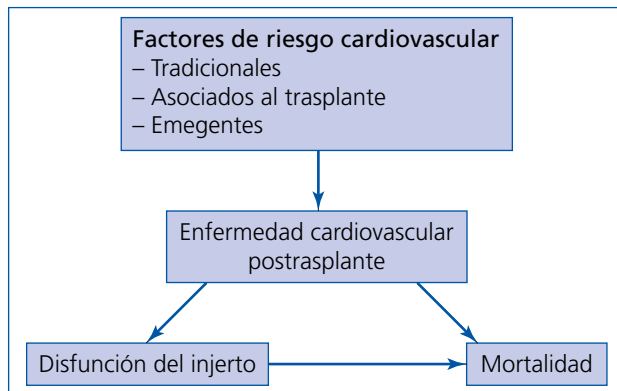


Figura 1. Interacción entre factores de riesgo cardiovascular (CV) y morbilidad posttrasplante renal.

vacación de troponina T, es de momento desconocido. Tanto factores de riesgo y el pequeño número de estudios aleatorizados disponibles, hacen especialmente difícil el manejo del riesgo CV en estos pacientes, lo que se traduce en un incremento de enfermedad y mortalidad CV (figura 1).

En la actualidad, la muerte con injerto funcionando (MIF), en especial de causa CV, constituye la segunda causa de pérdida de los injertos procedentes de donante cadáver, una situación que ha variado poco a lo largo de la última década. Las evidencias apuntan que, después del trasplante, los factores de riesgo CV tradicionales no añaden mucho valor predictivo adicional a los factores asociados al trasplante, en especial los ligados a la función del injerto, sin que ello quiera decir que no tengan que ser manejados adecuadamente pues, con frecuencia, son factores de riesgo modificables. En este sentido es muy recomendable promover hábitos de vida saludables, al igual que ocurre en la población general y en otros enfermos de alto riesgo CV⁶.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL

La hipertensión arterial (HTA), con una prevalencia del 70-90% y un origen multifactorial, es un factor tradicional y modificable de riesgo CV después del trasplante⁷. Un 60% de estos enfermos presenta hipertrofia ventricular izquierda (HVI) al año del trasplante y, la gran mayoría, tiene asociados varios factores más de riesgo CV, factores que se potencian entre sí y que generan un riesgo total

superior a la suma individual de cada uno de ellos. El incremento de la presión arterial (PA) se asocia con un aumento lineal del riesgo y mortalidad CV en la población general; en consecuencia, el control de la PA tiene como objetivos preservar la función renal y reducir las complicaciones y mortalidad CV.

Si está claro que el descenso de la PA es beneficioso, no lo está el umbral para tratar y el límite inferior a alcanzar, como tampoco las vías para lograrlo y los riesgos/beneficios de tales objetivos y es que la evidencia, basada en ensayos clínicos para el manejo de la PA en receptores de un TR, es sorprendentemente limitada⁸.

Recomendaciones de las guías KDIGO BP 2012 para receptores de un trasplante renal

En 2012 se publicaron las KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease⁹, destinadas a facilitar el manejo de la PA en pacientes con ERC no incluidos en diálisis.

Sus recomendaciones están basadas en el sistema GRADE para clasificar la calidad de la evidencia (A, B, C, D) y el grado de recomendación (niveles 1 y 2). Se empleó la categoría «no graduada» para situaciones donde la evidencia no es aplicable o para recomendaciones basadas en la opinión de expertos.

En receptores de un TR, la evidencia es escasa, pues muchos de los estudios publicados no cumplían los criterios de inclusión exigidos por las guías; en consecuencia, las recomendaciones se limitan a:

- Sugerir que los pacientes adultos portadores de un TR cuya PA tomada en la consulta sea consistentemente > 130/80 mmHg sean tratados para obtener una PA ≤ 130/80, todo ello con independencia del valor de albuminuria (2D).
- En estos pacientes y como factores de individualización a la hora de elegir el tratamiento antihipertensivo considerar: el tiempo transcurrido desde el trasplante, la presencia o no de albuminuria, el empleo de inhibi-

dores de la calcineurina (ICN) y la existencia de otras comorbilidades (no graduada).

Hay que señalar que ningún algoritmo para el tratamiento de la HTA postrasplante ha sido universalmente aceptado.

Recomendaciones de otras guías para el manejo de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica

Además de las guías KDIGO BP⁹ y las Guías de la ESH/ESC 2013¹⁰ se han publicado recientemente las Recomendaciones 2014 del panel JNC 8 para el manejo de la HTA¹¹. Los 2 últimos documentos no hacen recomendaciones específicas para receptores de un TR. En 2010 se publicaron las guías CST/CSN, que sugieren el empleo de bloqueadores de los canales del calcio (BCC) como primera opción para pacientes trasplantados, sin proteinuria clínicamente significativa y un objetivo de control < 130/80 mmHg¹².

¿Cuál es el mejor método para medir la presión arterial?

Las guías KDIGO BP⁹ solo hacen recomendaciones o sugerencias basadas en mediciones registradas en la consulta, puesto que son las utilizadas en ensayos clínicos que analizan intervenciones para reducir la PA en pacientes con ERC. En la misma línea se expresan las guías europeas¹⁰. No hay ninguna razón para creer que la medición de la PA en la consulta deba ser realizada de forma diferente en receptores de un TR respecto a otros pacientes con y sin ERC.

Las guías KDIGO BP⁹ consideran como «patrón oro» la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) y la auto-medida (o por un cuidador entrenado) de la PA (AMPA), habitualmente en domicilio y empleando para ello dispositivos automáticos debidamente validados. Las principales ventajas de la AMPA son: disponibilidad, bajo coste, reproducibilidad y fácil aceptación. La MAPA y la AMPA tienen importantes diferencias entre sí y la elección dependerá de la indicación clínica, la disponibilidad, el coste y la preferencia por parte del paciente.

En la población general (cohortes con diferentes grados de riesgo CV), la MAPA es más sensible que la medición en consulta para predecir morbilidad y mortalidad de causa CV, por lo que hay un interés creciente en su utilización en pacientes con ERC y en receptores de un TR, ya sea como parte de protocolos de investigación o dentro de la práctica clínica; sin embargo, aún no hay evidencia suficiente para recomendar la MAPA como la mejor estrategia para monitorizar la PA y guiar el tratamiento antihipertensivo, además de los problemas logísticos y de costes que genera su expansión. Los valores promedio normales son < 135/85 mmHg durante el día e < 120/70 durante la noche. Aunque no hay un objetivo de control aceptado basado en MAPA, parece deseable una cifra promedio (24 h) < 130/80 mmHg¹⁰. En receptores de un TR estables se sugiere su empleo dentro del primer año, individualizándose otras posibles indicaciones.

En un estudio realizado en receptores de un TR con injerto funcionando al año, la medición mediante MAPA se mostró como un mejor predictor de daño renal (creatinina al año del trasplante y rango de proteinuria en 24 h) que los factores inmunológicos tradicionales¹³. En otro estudio, también en trasplantados renales, se evaluó si la medición de la PA por MAPA (24 h) era superior a la PA tomada en consulta. La PA en consulta sobrestimó la PA respecto a la MAPA, incrementando la prevalencia de HTA de bata blanca¹⁴. Por último, un estudio reciente mostró que un patrón *dipper* inverso al tercer mes del trasplante (presente en el 30,9% de los pacientes) se asoció con inflamación de bajo grado (elevación de los valores de TNFR2s) y resultó ser un factor predictivo independiente de mala evolución de paciente e injerto¹⁵.

Los ICN se consideran como muy relevantes en la persistencia o agravación de la HTA y de otros factores de riesgo CV. En un estudio prospectivo, realizado en receptores estables de un TR, se evaluó el efecto de la retirada tardía del ICN (> 1 año postrasplante) sobre la PA (medida por MAPA) y sobre el grosor íntima-medial carotídea. La retirada del ICN resultó en un descenso significativo de la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD), diurna y nocturna, que no fue observado en el grupo en el que se retiró el micofenolato mofetil. No se apreció ningún efecto sobre el grosor de la íntima-medial carotídea. Los autores con-

cluyen que los receptores estables de un TR pueden beneficiarse de un mejor control de la PA tras retirada del ICN¹⁶.

Una consideración adicional merece la hipertensión resistente (HR), que se define como una PA en consulta que permanece $\geq 140/90$ mmHg ($\geq 130/80$ en pacientes diabéticos o con ERC), a pesar de recibir tratamiento con 3 fármacos antihipertensivos. Idealmente, el tratamiento debe incluir un diurético y dosis óptimas de todos los fármacos¹⁰.

Estudios epidemiológicos realizados en la población general indican que la HR representa un factor independiente de riesgo renal y CV, algo que también parece apreciarse entre los receptores de un TR¹⁷.

Para analizar, mediante MAPA, las tasas de control de la PA y la prevalencia y características clínicas de la HR en España, se realizó el estudio RETENAL. Se incluyeron 868 pacientes con un injerto funcionante al año. Se definió HTA HR como una PA en consulta $\geq 130/80$ mmHg a pesar de recibir 3 o más antihipertensivos. Por MAPA, en ausencia de una definición establecida, se consideró PA normal $< 125/85$ (promedio 24 h). La prevalencia de HR por MAPA fue del 32,8%. Los pacientes con HR eran de más edad, varones, con un peor perfil CV y antecedentes de enfermedad CV. Además tenían una peor función renal y un mayor porcentaje recibía esteroides. Del estudio se puede concluir que en receptores de un TR la HTA está a menudo mal diagnosticada y, en consecuencia, infratratada y mal controlada. El empleo de la MAPA podría ayudar a mejorar el control de la PA y contribuir a reducir el riesgo CV¹⁸.

Para superar las dificultades técnicas, logísticas y económicas que genera la MAPA y para mejorar el diagnóstico y control de la PA y la adherencia terapéutica se ha introducido la AMPA, que se ha recomendado para la mayoría de pacientes con sospecha o diagnóstico de HTA¹⁹, aunque su papel en el control de la PA a largo plazo es desconocido²⁰. Se recomiendan, idealmente, 6 mediciones diarias (3 por la mañana y 3 por la tarde, separadas 2 min) durante 5 días consecutivos.

La evidencia con el empleo de AMPA en TR es todavía limitada. En un estudio realizado en receptores adultos

de un TR (54% de cadáver) se compararon MAPA (patrón oro) frente a AMPA y PA en consulta. En relación con la MAPA, la AMPA fue la más sensible y específica (curvas ROC) que la PA en consulta para diagnosticar un mal control de la PA²¹. Un segundo estudio comparó PA en domicilio y PA en consulta. El resultado más relevante fue una discrepancia del 42% entre ambas técnicas (21% de HTA de bata blanca e idéntico porcentaje de HTA enmascarada). También se apreció que los pacientes con HTA no controlada (un 29%) tenían más proteinuria. Los autores consideran que la PA registrada en domicilio permite obtener un mejor perfil de la PA, lo que podría tener implicaciones terapéuticas y pronósticas²².

Tomados en conjunto, estos estudios apuntan hacia un papel beneficioso del control domiciliario de la PA, pero se necesitan más estudios para comprobar si este efecto se traslada a una reducción del riesgo renal y CV.

Presiones e índices centrales como marcadores de riesgo cardiovascular

La presión de pulso (PP), la diferencia entre la PAS y la PAD, refleja el componente pulsátil de la PA y es un marcador de elasticidad arterial. A partir de estudios observacionales, como el de Framingham, sabemos que la PP aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 60 años. En una persona sana < 45 -50 años, la PAS y la PP son significativamente superiores a nivel periférico que a nivel central (12-14 mmHg), lo que se conoce como fenómeno de amplificación. La arteriosclerosis produce un incremento en la rigidez arterial, fundamentalmente en la aorta y sus ramas, que se traduce en un incremento de la PAS y un descenso de la PAD, lo que provoca que las presiones centrales sean iguales o superiores a las presiones periféricas (pérdida de amplificación). De la misma forma, la rigidez de la pared arterial hace que las ondas viajen más rápidamente, lo que incrementa la velocidad de la onda de pulso (VOP), que asciende desde 4-5 m/s en personas jóvenes hasta los 12 m/s en un anciano de 80 años.

La medición de la VOP carotidofemoral (VOPCF) es el método de referencia para medir la rigidez arterial (es la

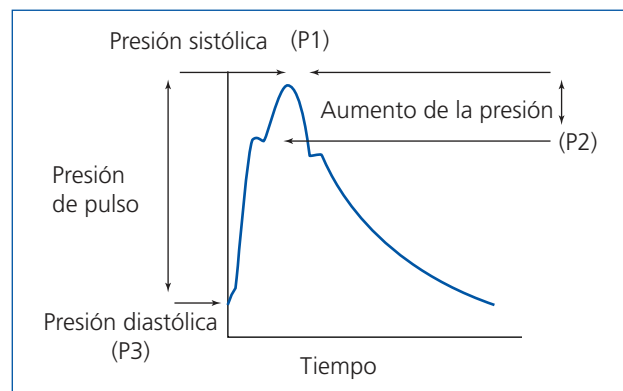


Figura 2. Forma de la onda aórtica típica.

P1 y P2: picos sistólicos; P3: presión diastólica. Índice de aumento de presión: diferencia entre P2 y P1, expresado como un porcentaje de la presión de la onda de pulso.

única que indica la rigidez de la aorta y del eje iliofemoral), sin embargo es más fácil emplear para tal fin el índice de aumento central (IA), definido como la ratio entre el incremento de la PAS central (diferencia entre el segundo y el primer pico sistólico) y la PP central (figura 2). Aunque la relación entre rigidez aórtica y episodios CV es continua, una VOPCF corregida > 10 m/s, en un sujeto hipertenso de mediana edad, ha sido sugerida como indicativa de rigidez aórtica clínicamente significativa¹⁰.

Diversos estudios han demostrado que el incremento de la PP, la VOP o el IA son factores independientes, bien establecidos, de riesgo CV y mortalidad en la población de más edad y en pacientes con HTA, diabetes o ERC²³; sin embargo, las aplicaciones prácticas de estos estudios han sido modestas.

Es preciso recordar que el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la PA central es diferente. Los agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) tienen un impacto mayor sobre la PA central y la rigidez arterial, en especial cuando se combinan con BCC o diuréticos²⁴. En ausencia de estudios de alta calidad y potencia estadística adecuada, no está claro si son superiores a otros antihipertensivos en su efecto sobre la rigidez arterial. Los bloqueadores beta, al reducir la frecuencia cardíaca, impiden la reducción de la PAS y PP aórticas en pacientes con HTA, aunque se objetive un descenso de la PA braquial.

En receptores de un TR, el número de estudios es reducido, aunque algunos han analizado el impacto de la PP, la VOP y otros parámetros para predecir riesgo CV.

PP. Los estudios publicados coinciden en que un aumento de la PP (> 60 - 65 mmHg) se asocia de forma independiente con morbilidad y mortalidad CV, en especial por cardiopatía isquémica²⁵. Vetromille et al analizaron una cohorte de 493 receptores de un TR. El incremento de la PP, a los 3 meses del trasplante, demostró ser un marcador precoz de mortalidad en general y pérdida de injerto (censurada), más potente que la PAS, PAD y PA media e independiente de la edad del donante o del receptor, del FG y de la albuminuria²⁶.

VOP. Pocos estudios han evaluado el papel del incremento de la VOP en receptores de un TR. En un trabajo reciente, Mitchell et al²⁷ analizaron si la VOPCF podía predecir mortalidad en pacientes estables sometidos a un TR. La cohorte se estratificó en 3 grupos: VOP $< 7,5$ m/s; VOP entre $7,5$ y 10 m/s, y VOP > 10 m/s. El incremento en la VOP se asoció con una mayor edad, una PAS elevada y una mayor PP. En un análisis de regresión de Cox, la PAS y la VOP fueron factores independientes de riesgo de mortalidad (de todas las causas).

Un segundo estudio analizó de forma simultánea la VOP, el IA y el incremento de presión sistólica central (IPSC), calculado como la diferencia entre el segundo y el primer pico sistólico, para analizar su significado pronóstico como marcadores de riesgo CV en receptores de un TR²⁸. Usando curvas ROC, el área bajo la curva para predecir eventos CV fue de $0,718$ para la VOP, de $0,670$ para la IPSC y de $0,595$ para el IA. Tras un análisis de regresión de Cox, el aumento de la VOP y el IPSC se mantuvieron como factores independientes de riesgo CV. Este es el primer estudio que aporta evidencias directas de que ambas, rigidez arterial y reflejo de la onda central, son predictores independientes de riesgo CV en TR.

Por último, otro estudio analizó la VOP en pacientes sometidos a diálisis y después de recibir un TR²⁹. Se analizó la PA media y la VOP en un control basal y 1

año después. La PA media solo descendió significativamente en los pacientes trasplantados, mientras la VOP no se modificó. Un análisis multivariante mostró que los cambios en la VOP dependieron de la VOP basal y del descenso de la PA media. Así, en pacientes con un TR, el descenso en la PA media podría asociarse con una mejor evolución de la rigidez aórtica y un mejor pronóstico CV. Tras el TR, al menos a corto plazo, la VOP no mejora.

En conclusión, los datos señalan que las mediciones de la PP, la VOP o el IA, son marcadores subordinados de daño arterial y, en consecuencia, de riesgo CV, aunque no disponemos de una evidencia consistente que nos indique que la utilización de la PA central como objetivo terapéutico mejore los resultados preventivos respecto a la PA braquial. Por otra parte, los resultados de un estudio epidemiológico, basado en población general (cohorte de Framingham), indican que la rigidez aórtica es un precursor más que una consecuencia de la HTA³⁰.

Papel de la inmunosupresión sobre la presión arterial. Nuevas evidencias

La HTA asociada al tratamiento esteroideo es dependiente de la dosis y se acepta que una dosis de mantenimiento < 10 mg/día tiene un efecto limitado sobre la PA. La retirada de esteroides podría mejorar el control de la PA, un hallazgo que no es universal. Varios estudios recientes han revisado el tema desde diferentes enfoques.

En un primer estudio se realizó una revisión sistemática de la bibliografía, que incluyó 34 estudios controlados y aleatorizados (5.637 receptores de un TR) que comparaban regímenes que evitaban o retiraban esteroides (ERE) frente a su mantenimiento³¹. La ERE se asoció con un incremento significativo en el riesgo de RA, que no se tradujo en una peor supervivencia del paciente o injerto. La creatinina incrementó y el FG disminuyó en pacientes con ERE; sin embargo, en este grupo se redujo significativamente la incidencia de HTA, diabetes e hipercolesterolemia. Los autores resumen que con las pautas actuales de IS, la ERE parece justificada en receptores de bajo riesgo inmunológico.

En un segundo estudio se analizó el impacto de la retirada de esteroides (RE) dentro de un estudio multicéntrico español sobre disfunción crónica del injerto (estudio retrospectivo con 4.481 receptores de un TR de cadáver)³². Se retiraron los esteroides en el 20,6% de los pacientes. En un análisis de regresión de Cox multivariante, estratificado por índices de propensión, el mantenimiento de esteroides se asoció a un incremento en el riesgo de muerte de un 70%. Tras la RE mejoró el control de la diabetes y la dislipidemia y se redujeron las necesidades de antihipertensivos. No se apreció ningún efecto negativo sobre la función renal o la supervivencia del injerto.

En un tercer estudio se procedió a una revisión sistemática y metaanálisis de 9 estudios prospectivos, controlados y aleatorizados (1.820 participantes), con RE de 3 a 6 meses después del TR³³. En pacientes que recibían ciclosporina (CsA), pero no tacrolimus, la RE se asoció con un incremento en la incidencia de RA y RA comprobado por biopsia. La cifra de colesterol fue significativamente inferior a la de los controles, independiente del ICN que recibieran. No hubo diferencias en otros parámetros analizados (PA, triglicéridos, creatinina, diabetes o infecciones). No se analizó la proteinuria. De nuevo parece que la RE es una opción razonable en pacientes seleccionados, pero se necesitan más estudios para hacer una recomendación.

Por último, en un estudio retrospectivo, utilizando datos del registro CTS, se analizó la relación entre dosis de esteroides y MIF 2 a 5 años después del trasplante³⁴. La dosis acumulada de esteroides a 1 año se correlacionó con MIF y con muerte de causa CV o infecciosa. Este efecto se mantuvo en pacientes con una función renal óptima. Los autores concluyen que el mantenimiento de esteroides se asocia con un incremento de mortalidad CV o infecciosa. Parece claro que muchos pacientes reciben esteroides por decisión médica, no por necesidad, una decisión con consecuencias clínicas relevantes.

Otro punto de interés está en el empleo de inmunosupresores que, a diferencia de los ICN, no tienen efectos sobre la PA, como son los inhibidores de mTOR —del inglés *mammalian target of rapamycin*— (ImTOR) y el belatacept.

La retirada del ICN y su sustitución por un ImTOR, sirolimus o everolimus, puede mejorar la función renal y el control de la PA^{16,35} y, aunque inducen hiperlipidemia, resistencia insulínica y, con frecuencia, proteinuria y anemia, podrían reducir el riesgo CV a través sus efectos beneficiosos sobre el remodelado vascular y reduciendo la masa ventricular izquierda. Los resultados, sin embargo, son contradictorios^{36,37}.

El belatacept es un bloqueador selectivo de la coestimulación de los linfocitos T. Estudios de fase III han demostrado que, al compararlo con CsA, los pacientes tratados con belatacept tiene un mejor perfil CV (mejor control de la PA, de los lípidos séricos y menos diabetes postrasplante)³⁸. Estos resultados se mantienen al quinto año³⁹.

No disponemos de estudios que comparen belatacept con tacrolimus.

Bloqueo del sistema renina-angiotensina

Después de un TR, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) son fármacos especialmente atractivos no solo por su eficacia, sino también por sus efectos antiproteinúrico y antifibrótico, lo que podría traducirse en una mejoría en la supervivencia del injerto, algo no demostrado mediante estudios prospectivos y aleatorizados, aunque sí por algún estudio observacional⁴⁰. Por otra parte, el bloqueo del sistema renina-angiotensina (BSRA) podría reducir el riesgo CV y, en consecuencia, mejorar la supervivencia del paciente. La angiotensina II induce aterogénesis mediante una respuesta inflamatoria en la pared vascular mediada por citocinas, radicales libres y moléculas de adhesión, lo que resulta en la migración de células inflamatorias a esas áreas y daño vascular⁴¹. Además de su potencial antiaterogénico, los IECA pueden mejorar la HVI⁴², mientras que no usarlos constituye un factor de riesgo de persistencia de dicha alteración⁴³. Por el contrario, los IECA/ARA pueden causar hipercaliemia y descenso del FG, lo que limita su empleo, sobre todo en los primeros meses del trasplante o en caso de mala función renal⁴⁴.

En los últimos años, varios estudios han analizado el papel de los IECA/ARA en receptores de un TR.

En un metaanálisis publicado en 2009 se analizaron 62 estudios en los que se compararon diversas clases de antihipertensivos frente a placebo o no tratamiento⁴⁵. En las conclusiones, los investigadores sugieren que los BCC deben ser los agentes antihipertensivos de elección, debido a que mejoran el FG y reducen la pérdida de injerto. Los IECA tuvieron un efecto negativo sobre la función renal y los datos fueron insuficientes para evaluar sus efectos sobre la evolución del paciente. La comparación directa entre BCC e IECA no fue concluyente. Cuando se compararon BCC dihidropiridínicos (BCCHP) y no dihidropiridínicos, los primeros se asociaron con una creatinina más baja y una tendencia a un mejor FG. Estos resultados han llevado a las guías canadienses (CST/CSN) a sugerir los BCCHP como fármacos de elección en receptores de un TR que no presenten proteinuria significativa¹².

En un estudio posterior, Hernández et al evaluaron el impacto del uso de IECA/ARA sobre la supervivencia de paciente e injerto en receptores de un TR de cadáver, mediante un estudio longitudinal de cohortes, controlando variables dependientes del tiempo⁴⁶. Se incluyeron 990 pacientes, de los cuales un 42% recibió IECA/ARA en algún momento del estudio. Un 70% recibió, además, estatinas o antiagregantes. El empleo de BSRA se asoció con un descenso de mortalidad cruda y después de ser ajustada por un análisis de Cox. Por contraste, el uso de IECA/ARA no se asoció con una mejoría en la supervivencia del injerto. Los autores concluyen que la prescripción de BSRA puede ser sugerida, en especial con estatinas y ácido acetilsalicílico, para reducir la mortalidad en receptores de un TR, aunque no mejoran la supervivencia del injerto.

En un estudio prospectivo más reciente se evaluó el impacto del empleo de IECA sobre la evolución CV en receptores no diabéticos de un TR de cadáver⁴⁷. Se incluyeron 70 pacientes consecutivos (36 recibieron un IECA y 34 sirvieron como control), que presentaban HVI 3-6 meses después del trasplante. Al final del seguimiento (10 años), no hubo diferencias en las cifras de mortalidad o

pérdida de injerto (muy bajas). La tasa de episodios CV mayores fue significativamente más alta en el grupo control. No hubo diferencias en la evolución renal (pérdida de injerto o duplicación de la cifra de creatinina), aunque la proteinuria solo aumentó en el grupo control. Tampoco hubo diferencias en el control de la PA. En un análisis de regresión de Cox, el empleo de IECA se mostró como el factor más potente para predecir supervivencia libre de episodios CV y de episodios CV mayores. Aunque la regresión de la HVI (a los 18 meses) solo se apreció en el grupo que recibió IECA, no se apreció ninguna interacción entre cambios en los índices de masa del ventrículo izquierdo y evolución en general o CV. Los autores concluyen que en receptores de un TR, el empleo de IECA permite una mejor evolución CV sin un efecto nocivo sobre la función del injerto. Recomiendan su empleo sistemático, en especial en pacientes con cardiopatía asintomática.

Por último, Opelz et al⁴⁸ analizaron el efecto del BSRA sobre la mortalidad CV con datos obtenidos del registro CTS en 39.251 TR que recibieron un IECA y/o un ARA u otros antihipertensivos al año del trasplante. Tras 2-10 años, la incidencia acumulada de MIF fue del 4,7%. No hubo diferencias entre pacientes tratados con BSRA o con otros antihipertensivos. Un análisis de regresión de Cox confirmó que los IECA/ARA no confirieron un beneficio adicional sobre la mortalidad CV. No se analizó la exposición acumulada a los BSRA, no se diferenció entre IECA y ARA ni se analizaron otras variables como la proteinuria, etc.

Uno de los aspectos más controvertidos de los BSRA es su posible papel renoprotector, más allá de su eficacia sobre el control de la PA. En este sentido, Ibraim et al⁴⁹ diseñaron un estudio prospectivo para comprobar si el empleo de un ARA II previene el desarrollo de fibrosis intersticial/atrofia tubular (FI/AT) en receptores de un TR que recibieron losartán o placebo durante 5 años. La IS fue similar en ambos grupos. La variable principal de evaluación (EP) fue la compuesta por la duplicación del volumen ocupado por el intersticio respecto al control basal y la pérdida del injerto por FI/AT. En un análisis por intención de tratar, no hubo diferencias en el EP entre el grupo losartán y el placebo, ni se encontró asociación

significativa entre el empleo de losartán y el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), duplicación de la cifra de creatinina o mortalidad. Tampoco hubo diferencias en la proteinuria o en el control de la PA. El empleo del ARA II fue seguro. Los autores concluyen que el tratamiento con losartán no reduce de forma significativa la expansión del espacio intersticial o el desarrollo de IRCT por FI/AT.

En un segundo estudio, realizado en la misma población del estudio anterior, Issa et al⁵⁰ analizaron la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona (ERAA) para determinar su asociación con el FG, expansión del espacio intersticial (FI) y el desarrollo de ERC terminal en receptores de un TR asignados para recibir losartán o placebo. Para ello analizaron anualmente, durante 5 años, la actividad de renina plasmática y los valores de aldosterona, que fueron normales en todas las determinaciones y no se demostró asociación de cualquiera de ellos con descenso del FG, proteinuria o desarrollo de FI. El empleo de losartán no se asoció, de forma no significativa, con un menor riesgo de duplicación de la creatinina, muerte e IRCT, mientras que la HTA, la combinación tacrolimus-sirolimus, menos de 3 compatibilidades HLA y el rechazo agudo sí se asociaron de forma significativa con un mayor número de tales episodios. Por último, los pacientes que desarrollaron IRCT presentaban valores más altos de aldosterona que los que no la desarrollaron. En conclusión, el ERAA no está sobreactivado en receptores de un TR, aunque esto no necesariamente refleja lo que ocurre con el SRA a nivel intrarrenal. Está por determinar si la inhibición de la aldosterona, sola o en combinación con BSRA, puede prevenir el desarrollo de FI y el descenso del FG.

La falta de respuesta al BSRA puede estar relacionada con el origen multifactorial de la FI/AT en los receptores de un TR (causas inmunológicas y no inmunológicas) pero también con el diseño de los estudios.

En resumen, la evidencia disponible no ha demostrado que el BSRA se asocie con una mejoría en la supervivencia del injerto renal. Aunque su empleo podría reducir el número de episodios CV, su papel en reducir la mortalidad, más allá de sus efectos sobre el control de la PA está por demostrar entre los receptores de un TR.

RECOMENDACIONES

En la tabla 1 se resumen las recomendaciones para el manejo de la HTA postrasplante y el nivel de evidencia (sistema GRADE).

independencia del tratamiento farmacológico empleado, el objetivo fundamental es controlar la PA, lo que debe de hacerse de forma individualizada para alcanzar el objetivo final, que no es otro que reducir la enfermedad CV y la muerte con injerto funcionante.

CONCLUSIONES

La HTA es uno de los factores de riesgo CV más prevalentes después de un TR, riesgo compartido con otros múltiples factores tradicionales o inherentes al trasplante. Con

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Tabla 1. Manejo de la hipertensión arterial (HTA) en receptores de un trasplante renal (TR). Recomendaciones y nivel de evidencia (sistema GRADE)

Introducción

- Al paciente trasplantado renal se le considera como portador de ERC y de alto riesgo CV, con independencia de su FG y nivel de albuminuria (A)
- Las enfermedades CV representan la principal causa de mortalidad entre los receptores de un TR (30-45%) (A)
- El incremento del riesgo CV post-TR se debe a la agregación de factores de riesgo, clásicos o inherentes al trasplante, modificables o no. Los efectos pueden verse magnificados por el empleo de algunos inmunosupresores (no graduada)
- La HTA, con una prevalencia del 70-90% y un origen multifactorial, es un factor tradicional y modificable de riesgo CV después del trasplante (A)

Objetivo de control de la PA

El objetivo primario es reducir el riesgo renal y CV

- Se sugiere que los pacientes portadores de un TR sean tratados para obtener una PA $\leq$ 130/80 mmHg, con independencia del nivel de albuminuria (C)

Cambios en el estilo de vida

En población trasplantada renal no se han evaluado estas intervenciones. Al igual que en otros pacientes con ERC y alto riesgo CV se recomienda:

- Adquirir o mantener un IMC de 20-27,5 kg/m² (A)
- Reducir la ingesta de sal a unos 5 g/día (salvo contraindicación) (A)
- Realizar ejercicio físico, intentando al menos 30 min al día 5 días a la semana (A)
- Se sugiere moderar el consumo de alcohol a menos de 20-30 g/día en varones y a menos de 10-20 g/día en mujeres (C)
- Aunque el tabaco no tiene un efecto claro y directo sobre la PA, evitar su exposición es esencial para reducir el riesgo CV

Monitorización de la PA

Las guías KDIGO BP CKD ND 2012 y las guías ESH/ESC 2013, solo hacen recomendaciones basadas en mediciones de la PA registradas en la consulta

- En la población general (cohortes con diferentes grados de riesgo CV), la MAPA es más sensible que la medición en consulta para predecir morbilidad y mortalidad de causa CV (A)

(Continúa)

Tabla 1. Manejo de la hipertensión arterial (HTA) en receptores de un trasplante renal (TR). Recomendaciones y nivel de evidencia (sistema GRADE) (Continuación)

- En pacientes con ERC (incluidos los receptores de un TR) no hay evidencia suficiente para recomendar la MAPA como la mejor estrategia para monitorizar la PA y guiar el tratamiento antihipertensivo (C)
 - El empleo de MAPA (24 h), al permitir un diagnóstico más exacto de la HTA y conocer su patrón diurno y nocturno, podría ayudar a mejorar el control y reducir los efectos adversos del tratamiento. En receptores estables de un TR se sugiere su empleo dentro del primer año (C)
 - Mediante MAPA, la prevalencia de HR es del 32,8% (definida como PA en consulta $\geq$ 130/80 mmHg a pesar de recibir al menos 3 fármacos en dosis óptimas). El porcentaje de HR aumenta al empeorar la función renal (C)
 - En todos los receptores de un TR se recomienda el empleo rutinario de la automedida de la PA (AMPA). Su papel en el manejo de la PA a largo plazo es desconocido (C)
-
- Mediante AMPA se recomiendan, idealmente, 6 mediciones diarias (3 por la mañana y 3 por la tarde, separadas 2 min) durante 5 días consecutivos (C)
 - La AMPA es útil para evaluar la HTA de bata blanca, enmascarada o resistente, mejorar el control de la PA y la adherencia terapéutica (C)
 - La MAPA y la AMPA son complementarias, no competitivas, y su indicación debe de individualizarse (no graduada)

Presiones e índices centrales y otros marcadores de riesgo CV

- Un incremento en la PP (>60 -65 mmHg), se asocia de forma independiente con morbilidad y mortalidad CV, en especial por cardiopatía isquémica (C)
- La medición de la VOP o del índice de aumento central (definido como la ratio entre el aumento de la PAS y la PP central) son los métodos de referencia para medir la elasticidad arterial (A)
- En receptores de un TR, el incremento de la VOP y de la presión sistólica central, son marcadores subordinados de daño arterial y, en consecuencia, de riesgo CV (B)
- No disponemos de evidencia que nos indique que utilización de la PA central como objetivo terapéutico mejore los resultados preventivos respecto a la PA braquial, por lo que, en general, se considera su uso solo para investigación clínica (C)
- En torno a un 25% de los receptores de un TR presentan calcificaciones vasculares en el momento del trasplante (por radiografía simple de abdomen). Su presencia representa un factor independiente de riesgo CV (C)

Tratamiento farmacológico

- Todos los antihipertensivos son eficaces para controlar la PA después de un TR. La consecución del objetivo de control implicará, en una mayoría de pacientes, el empleo de más de un fármaco (A)
- La elección del tratamiento antihipertensivo deberá individualizarse, en función del tiempo transcurrido desde el trasplante, empleo de ICN, presencia o no de albuminuria y la existencia de otras comorbilidades (C)
- Ninguno de los algoritmos desarrollados para tratar la HTA postrasplante ha sido uniformemente aceptado (no graduada)
- Se sugiere el empleo de BCC como primera opción terapéutica, pues presentan un buen perfil de eficacia y seguridad y permiten optimizar el FG (B)
- En pacientes en los que se inicia tratamiento con un BCC, en especial si es de tipo no dihidropiridínico, se sugiere monitorizar los valores de ICN e ImTOR (B)
- En pacientes > 18 años, con proteinuria ≥ 1 g/día, los IECA o ARA II son los fármacos de elección, en ausencia de contraindicaciones (B)

(Continúa)

Tabla 1. Manejo de la hipertensión arterial (HTA) en receptores de un trasplante renal (TR). Recomendaciones y nivel de evidencia (sistema GRADE) (Continuación)

BSRA

- No se recomienda el empleo de BSRA durante las primeras semanas del TR, pues conlleva un elevado riesgo de hipercalemia, sobre todo en pacientes con cifras de creatinina > 2,5 mg/dl. Si se emplean, además de disponer de un Doppler previo que descarte estenosis de arteria renal del injerto, se recomienda reevaluar la función renal y los valores de potasio tras 7-10 días de tratamiento. Deben retirarse ante ascensos de creatinina > 30% o potasio > 5,6 mEq/l (B)
 - En pacientes estables, en fase de mantenimiento, el riesgo de hiperpotasemia clínicamente relevante es bajo (B)
 - Aunque su repercusión CV es desconocida, el empleo sostenido de un IECA o ARA II puede resultar en una reducción significativa del FG, proteinuria y hematocrito (B)
 - El empleo de inhibidores del SRA puede asociarse con una reducción en la incidencia de episodios CV, pero no se ha demostrado que se traduzca en un descenso en la mortalidad, más allá de sus efectos sobre el control de la PA (C)
 - La utilización de IECA o ARA II, no parece mejorar la supervivencia del injerto (B)
 - En pacientes hipertensos con HVI, el tratamiento prolongado con un IECA puede permitir la regresión de la masa ventricular izquierda, un efecto que parece ser independiente del control de la PA. Su repercusión sobre el riesgo CV es desconocida (B)
-
- En pacientes tratados con un ImTOR, sobre todo tras la retirada de un ICN, se sugiere el empleo de BSRA (C)
 - En pacientes que reciben ImTOR, los BCC-DHP pueden asociarse con un mayor riesgo de edemas e incremento de la proteinuria (C)
 - Algunos pacientes pueden desarrollar episodios de rechazo vascular e HTA grave, debido a la presencia de anticuerpos que activan el receptor de tipo 1 de la angiotensina II. En este grupo, los ARA II son los antihipertensivos de elección (C)

Manejo del tratamiento inmunosupresor

- La minimización o retirada (individualizada) de los ICN, mejora el control de la PA así como el perfil lipídico (B)
- La sustitución de la CsA por tacrolimus o la de un ICN por un ImTOR puede mejorar el control de la PA (C)
- La retirada o no empleo de esteroides puede asociarse con un mejor control de la PA y un descenso en las cifras de colesterol (B)
- La retirada de esteroides se asocia con un incremento en el riesgo de rechazo agudo, en especial en pacientes tratados con CsA; sin embargo, la repercusión sobre la función o supervivencia del injerto es, en general, poco relevante (A)
- El empleo de belatacept, se asocia con un mejor control de la PA (media de la PAS y PAD), menos necesidades de antihipertensivos, un mejor perfil lipídico y menor incidencia diabetes postrasplante, al compararlo con pacientes tratados con CsA (A)

AMPA: automedida de la presión arterial; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; BSRA: bloqueo del sistema renina-angiotensina; CsA: ciclosporina; CV: cardiovascular; DHP: dihidropiridínicos; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HR: hipertensión arterial resistente; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ICN: inhibidores de la calcineurina; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; ImTOR: inhibidor de mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*); MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión de pulso; VOP: velocidad de onda de pulso.

CONCEPTOS CLAVE

1. Los receptores de un TR cumplen criterios de ERC y, por tanto, deben ser considerados de alto riesgo CV. En el manejo de estos pacientes hay que considerar los factores de riesgo CV en su conjunto y actuar en consecuencia.
2. La HTA, con una prevalencia del 70-90% y un origen multifactorial, es un factor tradicional y modificable de riesgo CV después del trasplante.
3. La medición ambulatoria de la PA, mediante MAPA o AMPA, puede facilitar un diagnóstico más preciso de la HTA y facilitar el tratamiento. Ambas técnicas tienen diferencias entre sí, y la elección dependerá de la indicación clínica y la disponibilidad.
4. El objetivo de control es obtener una PA $\leq$ 130/80 mmHg, con independencia del valor de albuminuria.
5. Ningún algoritmo para el tratamiento de la HTA postrasplante ha sido universalmente aceptado. En estos pacientes, todos los antihipertensivos son útiles para controlar la PA, por lo que su empleo debe ser individualizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
2. KDIGO Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-150.
3. Valdés F, Pita S, Seijo R, Pértiga S, Alonso A, Cillero S, et al. Incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc.* 2007;39:2239-41.
4. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation.* 2009;88:803-9.
5. Cohen D, Vella JP. *Transplantation.* NephSAP. 2011;10:597-603.
6. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013. doi:10.1161/01.cir0000437740.48606.d1
7. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:331-41.
8. Wheeler DC, Becker G. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int.* 2013;83:377-83.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl.* 2012;2:337-414.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon 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 (ESC) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219.
11. James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-20.
12. Knoll G, Blydt-Hansen T, Campbell P, Cantarovich M, Cole E, Fairhead T, et al. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:219-46.
13. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of

- ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation*. 2009;87:1864-9.
14. Wen K, Gourishankar S. Evaluating the utility of ambulatory blood pressure monitoring in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012;26:E465-70.
15. Ibernón M, Moreso F, Sarrias X, Sarrias M, Grinyo JM, Fernández-Real JM, et al. Reverse dipper pattern of blood pressure at 3 months is associated with inflammation and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2089-95.
16. Mourer JS, De Koning E, Van Zwet E, Mallat M, Rabelink T, Fijter J. Impact of late calcineurin inhibitor withdrawal on ambulatory blood pressure and carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96:49-57.
17. Arias M, Fernández-Fresnedo G, Gago M, Rodrigo E, Gómez-Alamillo C, Tovos C, et al. Clinical characteristics of resistant hypertension in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 4:iv36-8.
18. Arias M, Fernández-Fresnedo G, Campistol JM, Marín R, Franco A, et al. Clinical characteristics of renal transplant patients with resistant hypertension classified by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. En prensa 2015.
19. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, De Leeuw P, Imai Y, et al. European of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010;24:779-85.
20. Uhling K, Patel K, Stanley I, Kitsios G, Ethan M. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:185-94.
21. Agena F, Dos Santos E, Soares P, Vieira G, Brambate F, Mion D Jr, et al. Home blood pressure (BP) monitoring in kidney transplant recipients is more adequate to monitor BP than office BP. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3745-9.
22. Sberro-Soussan R, Rabant M, Snanoudj R, Zuber J, Bererhi L, Mamzer MF, et al. Home and office blood pressure in renal transplant recipients. *J Transplant*. 2012;2012:702316.
23. Bell E, Gao L, Judd S, Glasser S, McClellan W, Gutiérrez OM, et al. Blood pressure indexes and end-stage renal disease risk in adults with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2012;25:789-96.
24. Williams B, Lacy PS, Thom S, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results on the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
25. Moreso F, Alegre R, Bernis C, Beneyto I, Crespo JF, Delgado P, et al. Riesgo cardiovascular e hipertensión arterial postrasplante renal. *Nefrología*. 2009;29 Suppl Ext 3:11-5.
26. Vetromile F, Szwarc I, Garrigue V, Delmas S, Fesler P, Mimran A, et al. Early high pulse pressure is associated with graft dysfunction and predicts poor kidney allograft survival. *Transplantation*. 2009;88:1088-94.
27. Mitchell A, Opazo S, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nurnberger J. Pulse wave predicts mortality in renal transplant patients. *Eur J Med Res*. 2010;15:452-5.
28. Verbeke F, Maréchal C, Van Laecke S, Van Biesen W. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension*. 2011;58:833-8.
29. Bachelet-Rousseau C, Kearney-Schwartz A, Frimat L, Fay R, Kessler M, Benetos A. Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3386-91.
30. Kaess BM, Rong J, Larson M, Hamburg N, Vita J, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308:875-91.
31. Knight S, 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.
32. González-Molina M, Gentil MA, Burgos D, Cabello M, Cobelo C, Bustamante J, et al. Effect of long-term steroid withdrawal in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *NDT Plus*. 2010;3 Suppl 2:ii32-6.
33. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;90:343-9.
34. Opelz G, Döhler B. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:2096-105.
35. Alonso A, Bayés B, Cabello V, Cofán F, Crespo M, Franco A, et al. Tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante renal. *Nefrología*. 2009;29 Supl Ext 3:16-23.
36. Paoletti E, Marsano I, 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.
37. Murbraech K, Holdaas H, Massey R, Undset LH, Aakhus S. Cardiac response to early conversion from calcineurin inhibitor to everolimus in renal transplant recipients: an echocardiographic substudy of the controlled CENTRAL trial. *Transplantation*. 2014;97:184-8.

38. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol JM, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation*. 2011;91:976-83.
39. Rostaing L, Vincenti F, Grinyo JM, Rice K, Bresnahan B, Steinberg S, et al. Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant*. 2013;11:2875-83.
40. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayer W, 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.
41. Wong G, Lim W, Chapman JR. Questioning the myth: benefits of renin-angiotensin system blockade in transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97:271-2.
42. Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, Gherzi M, Rolla D, Canella G. ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:133-42.
43. Hernández D, González A, Rufino M, Laynez I, De la Rosa, Porriñi 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.
44. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant*. 2007;7:2350-60.
45. Cross N, Webster A, Masson P, O'Connell P, Craig J. Antihypertensive for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2009;88:7-18.
46. Hernández D, Muriel A, Abaira V, Pérez G, Porriñi E, Marrero D, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:417-22.
47. 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.
48. Opelz G, Döhler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation*. 2013. [Epub ahead of print].
49. 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.
50. Issa N, Ortiz F, Reule S, Kukla A, Kasiske B, Mauer M, et al. The renin-aldosterone axis in kidney transplant and its association with allograft function and structure. *Kidney Int*. 2013;85:404-15.