



## FORMACIÓN CONTINUADA

# Impacto de la inmunosupresión en el perfil de riesgo cardiovascular después del trasplante renal

J. M. Morales, B. Domínguez-Gil y M.<sup>a</sup> J. Gutiérrez

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

### INTRODUCCIÓN

El trasplante renal ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal terminal en comparación con la supervivencia observada en los pacientes que permanecen en lista de espera para trasplante<sup>1</sup>. Esta diferencia en supervivencia es evidente incluso en pacientes diabéticos<sup>1</sup>, así como en pacientes receptores de injertos renales procedentes de donantes subóptimos<sup>2</sup>. Los avances en la técnica quirúrgica, en los cuidados médicos y especialmente en el campo de la inmunosupresión, con una reducción importante en las tasas de rechazo agudo, han contribuido a mejorar los resultados en la supervivencia del paciente y del injerto a corto plazo después del trasplante renal. Sin embargo, los resultados a largo plazo están limitados principalmente por dos problemas: la nefropatía crónica del injerto y la muerte con injerto funcional<sup>3</sup>. Aunque las infecciones y las neoplasias son causas importantes de muerte, la enfermedad cardiovascular (ECV) es actualmente la principal causa de fallecimiento entre los pacientes trasplantados renales<sup>4</sup>.

En comparación con la población general, los pacientes portadores de un trasplante renal son más propensos a presentar ECV y una mayor mortalidad anual<sup>5</sup>. Foley demostró que la diferencia en cuanto a la mortalidad por ECV entre los pacientes con tras-

plante renal primario y la población general era mayor en los primeros años de vida y tendía a disminuir con la edad, a medida que aumentaba la mortalidad de origen cardiovascular en la población general<sup>3</sup>. A su vez, datos recogidos entre 1994 y 2000 del registro americano renal (*United States Renal Data System*) de más de 68.000 pacientes con trasplante renal, han demostrado que aproximadamente un 40% de los pacientes fallecen por ECV<sup>4</sup>. La alta prevalencia y la suma de factores de riesgo cardiovascular antes y después del trasplante contribuyen a la alta incidencia de ECV.

De los factores de riesgo cardiovascular establecidos, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus postrasplante (DMPT), la hiperlipemia y la disfunción renal son los más frecuentemente relacionados con el tratamiento inmunosupresor<sup>6</sup>. En el presente artículo, revisamos el impacto de los diferentes fármacos inmunosupresores y de las combinaciones inmunosupresoras en los factores de riesgo cardiovascular después del trasplante renal previamente mencionados; dicho impacto queda resumido muy esquemáticamente en la tabla I.

**Tabla I.** Impacto de los diferentes fármacos inmunosupresores en los principales factores de riesgo cardiovascular después del trasplante renal (Modificada de Fellstrom B<sup>7</sup>)

	Hipertensión arterial	Diabetes mellitus	Dislipemia	Disfunción renal
Corticoides	++	+++	++	-
Ciclosporina A	+++	+	++	+++
Tacrolimus	++	++	+	++
Micofenolato Mofetil	-	-	-	-
Sirolimus	-	-	+++	-

**Correspondencia:** José María Morales  
Unidad de Trasplante Renal  
Servicio de Nefrología  
Hospital 12 de Octubre  
Ctra. Andalucía, km. 5,400  
28041 Madrid  
E-mail: jmorales@h12o.es

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL

La HTA es una complicación frecuente e importante después del trasplante renal<sup>8,11</sup>, que se asocia con un incremento en la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular<sup>8-10</sup>. Además, la HTA se ha identificado como un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto<sup>12</sup>.

La prevalencia de la HTA después del trasplante renal oscila entre un 60 y un 85% en pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina, ciclosporina (CsA) o tacrolimus (Tac)<sup>8,12,13</sup>. En los pacientes con trasplante renal, la patogenia de la HTA es multifactorial, habiéndose implicado el rechazo agudo, la nefropatía crónica del injerto, la estenosis de la arteria renal del injerto y los propios fármacos inmunosupresores, como los corticoides o los inhibidores de la calcineurina<sup>10,11,14</sup>.

### Corticoides e hipertensión arterial postrasplante renal

La HTA es una manifestación bien caracterizada del síndrome de Cushing, lo que indica que los corticoesteroides inducen HTA. En la HTA inducida por esteroides se han implicado varios factores, como un incremento en la retención de sodio y en el gasto cardíaco y un aumento de las resistencias vasculares periféricas<sup>13</sup>. Se ha demostrado que las dosis diarias y acumuladas de prednisolona se relacionan con las cifras de tensión arterial después del trasplante. La contribución de los corticoides en la patogenia de la HTA postrasplante se pone en evidencia, a su vez, en dos ensayos clínicos recientes en los que la eliminación de corticoesteroides a los tres meses después del trasplante se relacionó con una mejoría significativa en las cifras tensionales<sup>16,17</sup>. Afortunadamente, en los regímenes inmunosupresores actuales, se utilizan dosis bajas de corticoesteroides y/o se realiza una reducción rápida de su dosis; hoy en día, incluso es posible utilizar regímenes con una eliminación muy rápida de esteroides o libres de esteroides.

### Inhibidores de la calcineurina e hipertensión arterial postrasplante renal

La HTA después del trasplante renal está presente en el 67-90% de los pacientes que reciben terapia con CsA, *versus* el 45-55% de los pacientes trasplantados renales en la era preciclosporina<sup>10,11,18</sup>.

Aunque, existen distintos mecanismos implicados en la génesis de la HTA postrasplante renal, esta observación refleja la importancia patogénica de determinados tipos de inmunosupresores. La HTA relacionada con el uso de CsA se basa en la capacidad del fármaco para inducir una vasoconstricción sistémica y renal (fig. 1), mecanismo también implicado en la nefrotoxicidad inducida por inhibidores de la calcineurina y probablemente compartido por Tac<sup>14</sup>.

Sin embargo, existe cada vez una mayor evidencia de que Tac presenta un efecto prohipertensivo menor que CsA. En el análisis a cinco años del ensayo clínico europeo comparativo de Tac *versus* CsA en trasplante renal, se describe que el porcentaje de pacientes con medicación antihipertensiva fue inferior entre los tratados con Tac, que entre los tratados con CsA<sup>19</sup>. En el ensayo clínico comparativo de Tac *versus* CsA-microemulsión<sup>20</sup>, Margreiter observa una menor incidencia de HTA a los 6 meses postrasplante entre los pacientes trasplantados renales tratados con Tac, aunque las frecuencias se igualaban en un seguimiento más prolongado.

Al igual que los estudios comparativos de Tac y CsA, en distintos estudios de conversión se ha demostrado la capacidad reducida de Tac para inducir HTA cuando se compara con CsA. Ligtenberg y cols. desarrollaron un estudio de conversión cruzado en 17 pacientes trasplantados renales estables que se encontraban en tratamiento con CsA<sup>21</sup>. La conversión transitoria a Tac se acompañó de un descenso significativo en las cifras de tensión arterial, cifras que volvieron a sus valores basales tras la reconversión a CsA. Esta misma observación fue llevada a cabo en un gran estudio de conversión en el que las cifras de tensión arterial disminuyeron tras el cambio de CsA a Tac, manteniéndose dicha reducción a lo largo de dos años de seguimiento<sup>22</sup>.

Fuera del ámbito del trasplante renal, también existen estudios que han comparado el efecto prohipertensivo de Tac *versus* CsA. Cabe destacar un estudio realizado en voluntarios sanos que demostró que el tratamiento con CsA inducía un aumento en las cifras de tensión arterial que no se observó durante el tratamiento con Tac, durante el cual los sujetos presentaban valores similares a los observados cuando no recibían tratamiento con ningún inhibidor de la calcineurina<sup>23</sup>. Por otro lado, un estudio retrospectivo que comparaba la evolución a tres años de 594 pacientes trasplantados hepáticos tratados con Tac *versus* 450 pacientes tratados con CsA objetivó la existencia de unas cifras menores de tensión arterial sistólica en el grupo tratado con Tac, pese a unos requerimien-

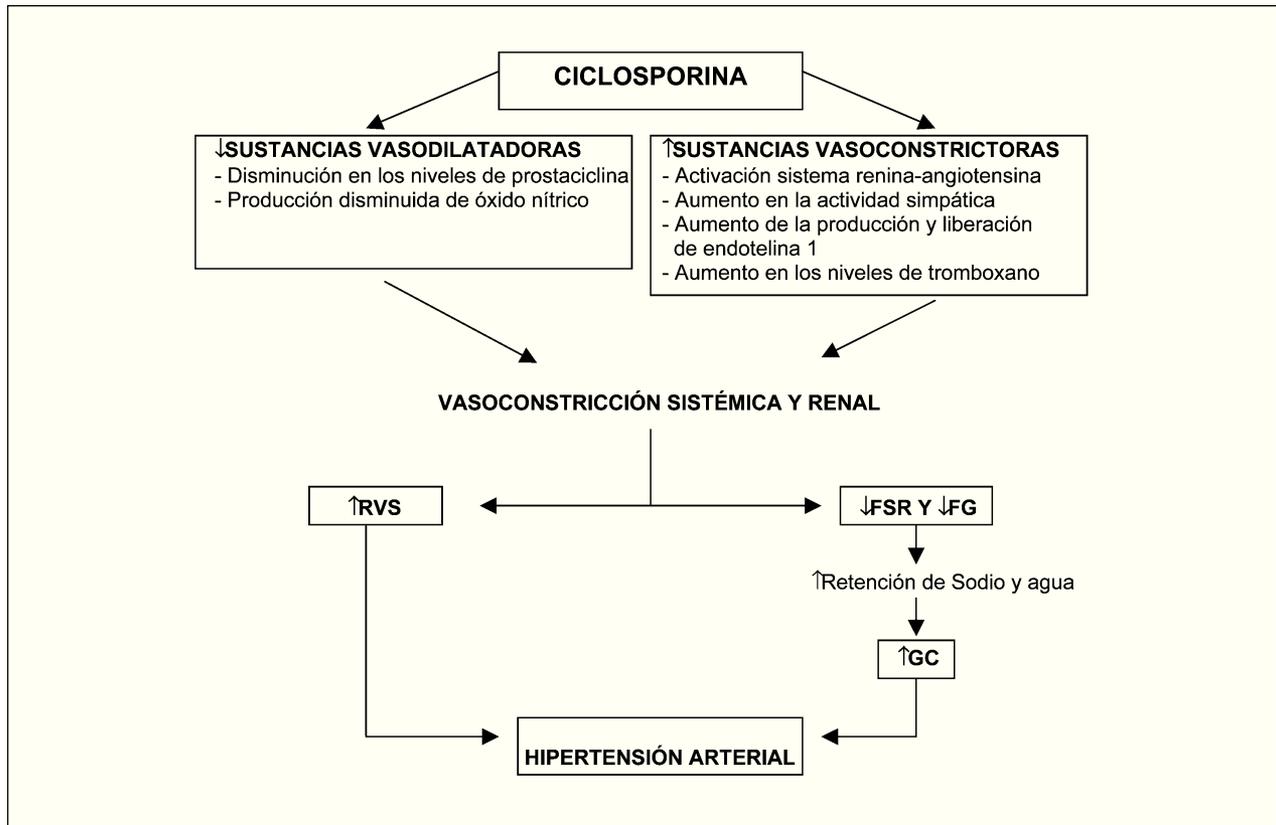


Fig. 1.—Mecanismos implicados en la HTA inducida por ciclosporina. El desbalance entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras a favor de la vasoconstricción, genera un aumento en las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y en la resistencia vascular renal. Este último efecto implica una disminución en el flujo sanguíneo renal (FSR) y en el filtrado glomerular (FG), lo que a su vez condiciona un aumento en el gasto cardíaco (GC) a través de la retención de sodio y agua.

tos menores de medicación antihipertensiva en dicho grupo<sup>24</sup>.

### Micofenolato mofetil e hipertensión arterial postrasplante renal

Los datos disponibles en la literatura sobre función renal y tensión arterial avalan el hecho de que micofenolato mofetil (MMF) no es nefrotóxico, ni posee ningún efecto prohipertensivo. La incidencia de HTA fue similar entre pacientes trasplantados renales tratados con 2 g de MMF, 3 g de MMF o azatioprina en combinación con corticoesteroides y CsA<sup>25</sup>. La utilización de MMF con CsA o Tac ha hecho posible la evaluación de regímenes inmunosupresores ahorradores de corticoides o de inhibidores de la calcineurina, habiéndose comprobado una reducción en las cifras de tensión arterial cuan-

do se elimina el tratamiento con esteroides o con CsA<sup>13</sup>.

### Sirolimus e hipertensión arterial postrasplante renal

Sirolimus (Srl) es un fármaco no nefrotóxico, que no posee ningún efecto prohipertensivo<sup>13</sup>. En un estudio fase I, Srl no exacerbó la HTA causada por los corticoesteroides y CsA<sup>26</sup>. A su vez, en los protocolos que evaluaron Srl como inmunosupresor básico, la función renal fue mejor y las cifras tensionales menores a los dos años en los pacientes que recibían tratamiento con Srl, en comparación con los tratados con CsA<sup>27</sup>. Sin embargo, en la comparación de la combinación de Srl y CsA versus la asociación azatioprina y CsA, la HTA fue más frecuente y la creatinina sérica mayor con la primera de las combinaciones<sup>26</sup>. Esta observación

parece basarse en la capacidad de Srl para potenciar los efectos nefrotóxicos de CsA, lo que podría deberse a una potente interacción farmacocinética entre ambos fármacos<sup>28</sup>. Como consecuencia de estos resultados, se realizó un estudio multicéntrico que analizaba la eliminación de CsA en pacientes seleccionados a partir de un régimen basado en CsA, corticoides y Srl. La función renal mejoró y se observó la existencia de unas cifras tensionales menores en los pacientes en los que se procedió a la retirada de CsA<sup>29</sup>.

### **Aproximación terapéutica al manejo de la hipertensión arterial postrasplante renal**

De acuerdo con las Guías Europeas elaboradas para el manejo del trasplante renal y publicadas en el año 2002<sup>30</sup>, las cifras tensionales objetivo en el paciente trasplantado renal serían de 130/85 mmHg en el caso de que el paciente no tenga proteinuria y de 125/75 mmHg si el paciente presenta proteinuria.

En el paciente trasplantado renal existe la posibilidad de modular la terapia inmunosupresora con el objetivo de mejorar el control de las cifras tensionales. Se ha demostrado que los esteroides pueden eliminarse de manera segura en pacientes sin riesgo inmunológico elevado tratados con Tac o CsA y MMF<sup>16,17</sup>, lo que se refleja en una mejoría en el control tensional. Por otro lado, la eliminación de los inhibidores de la calcineurina en el contexto de protocolos inmunosupresores basados en la combinación de esteroides, un inhibidor de la calcineurina y sirolimus, ha demostrado ser posible siempre que se realice en pacientes adecuadamente seleccionados<sup>29,31</sup>, si bien es necesario disponer de datos a largo plazo sobre la seguridad de esta actitud terapéutica. En todo caso, la eliminación del inhibidor de la calcineurina a partir de estos regímenes ofrece beneficios en cuanto a la función renal y el control de la tensión arterial. Sin embargo, la eliminación de esteroides o de inhibidores de la calcineurina no es siempre posible, especialmente en pacientes con un riesgo inmunológico alto. En este tipo de pacientes, un abordaje terapéutico para mejorar el control de las cifras tensionales, podría consistir en la minimización de esteroides y/o inhibidores de la calcineurina, mediante la utilización de nuevas combinaciones inmunosupresoras. Por otro lado, la conversión de CsA a Tac ha demostrado en varios estudios su efecto beneficioso y mantenido en el perfil tensional<sup>22,23</sup>.

Las medidas dietéticas y las modificaciones en el estilo de vida deberían ofrecer el mismo tipo de beneficios en la población trasplantada renal, que en la población general. Tal y como también se ha reflejado en las Guías Europeas<sup>30</sup>, los calcio-antagonistas y los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina II (IECA) son los fármacos antihipertensivos más habitualmente utilizados en el ámbito del trasplante renal. Dado que no se ha demostrado la superioridad de un tipo de fármaco antihipertensivo frente a otro en este tipo de pacientes en términos de función renal o supervivencia de paciente e injerto, el fármaco antihipertensivo de primera línea podría seleccionarse en base a la presencia o ausencia de proteinuria. De este modo, los pacientes sin proteinuria podrían ser tratados con un calcio-antagonista y los pacientes con proteinuria deberían recibir tratamiento con un IECA, siempre que se haya descartado previamente la existencia de una estenosis de la arteria renal del injerto. En este tipo de pacientes, también podría considerarse la utilización de un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o incluso la combinación de ambos tipos de fármacos, pues el efecto antiproteinúrico sumatorio de ambos tipos de sustancias ya se ha demostrado en pacientes no trasplantados<sup>32</sup>. No obstante, el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona ya desde el postrasplante inmediato podría perfilarse en un futuro como una estrategia para prevenir la aparición o enlentecer la progresión de la nefropatía crónica del injerto. En el momento actual, se encuentra en marcha un ensayo clínico, multicéntrico, controlado, doble ciego, para evaluar el tratamiento con losartan *versus* placebo desde el postrasplante precoz en la incidencia de la nefropatía crónica del injerto demostrada por biopsia a los dos años después del trasplante. Si el tratamiento con losartan demostrara relacionarse con una incidencia disminuida de esta entidad, habría que considerar el tratamiento con ARA II (y posiblemente con IECA) como primera línea terapéutica en el abordaje de la HTA del paciente trasplantado renal.

### **DIABETES MELLITUS POSTRASPLANTE RENAL**

La DMPT se asocia con un incremento de la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular, fundamentalmente por enfermedad coronaria. Además, la DMPT es un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto<sup>4</sup>. La prevalencia de la DMPT varía entre el 5 y el 27% y los factores de riesgo más importantes son la edad, la raza (afro-americana), la etnia (hispana), la obesidad, la infección

por el virus de la hepatitis C y la inmunosupresión<sup>33</sup>. Entre los inmunosupresores, azatioprina, MMF y Srl no tienen ningún efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado, a diferencia de lo que ocurre con los esteroides y los inhibidores de la calcineurina.

### Corticoides y DMPT

Es un hecho bien conocido que los corticoesteroides inducen DMPT. Los esteroides favorecen la aparición de una resistencia periférica a la acción de la insulina, por lo que son capaces de inducir intolerancia a la glucosa<sup>34</sup>. Después del trasplante renal, la retirada o el uso de bajas dosis de corticoesteroides reduce la incidencia de DMPT<sup>35</sup>. Por lo tanto, los protocolos sin esteroides o con una eliminación temprana de los mismos después del trasplante, constituyen estrategias de importancia evidente en la prevención de la DMPT.

### Inhibidores de la calcineurina y DMPT

El tratamiento con CsA se ha relacionado con el desarrollo de DMPT en distintos estudios<sup>36,37</sup>, efecto que parece depender de una alteración en la función secretora de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerghans<sup>38</sup>.

En los ensayos clínicos iniciales que comparaban Tac y CsA, se puso en evidencia el hecho de que la incidencia de DMPT era significativamente mayor entre los pacientes tratados con Tac<sup>39-41</sup>. Esta mayor incidencia era particularmente evidente entre los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C y tratados con Tac<sup>33</sup>. Sin embargo, los estudios comparativos realizados más recientemente han acortado las distancias entre ambos fármacos en lo referente a la incidencia de DMPT<sup>20,42-44</sup>, lo que puede deberse a:

1. La utilización de dosis iniciales y niveles objetivo de Tac más bajos, aspecto bien explicado en la revisión sistemática realizada por Montori<sup>45</sup>. En esta revisión, las dosis altas y los niveles C0 elevados de Tac se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de DMPT, pero no dosis más bajas utilizadas en los estudios más recientes.

2. Un descenso en la dosis de corticoides. De hecho, la utilización de Tac y CsA en monoterapia, es decir, sin esteroides concomitantes, no se relacionó con ningún caso de DMPT en un reciente ensayo clínico comparativo<sup>46</sup>. Sin embargo, en este es-

tudio se definió la DMPT como la utilización *de novo* de insulina durante más de 30 días consecutivos después del trasplante, definición que obviamente infraestima la incidencia real de DMPT de acuerdo a definiciones más estrictas, como la de la *American Diabetes Association*.

3. La propiedad ahorrativa de esteroides de Tac permite mejorar el perfil de seguridad del fármaco, especialmente en lo referente a la DMPT.

Por otro lado, parece que la diferencia en la alteración en la secreción de insulina inducida por Tac y CsA es especialmente evidente inmediatamente después del trasplante, con un mayor riesgo en pacientes que presentan una intolerancia hidrocarbonada antes de la intervención. En este sentido, un estudio holandés observó que la secreción estimulada de insulina era diferente entre ambos fármacos únicamente hasta la tercera semana después del trasplante<sup>47</sup>. A los 6 meses, no existían cambios significativos en ninguno de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes tratados con Tac, ni en los tratados con CsA, lo que indica que la terapia prolongada con Tac o CsA no produce una toxicidad pancreática crónica, acumulada. Este concepto se ve apoyado por las observaciones de estudios de extensión de los pacientes incluidos en ensayos clínicos comparativos de Tac *versus* CsA. De hecho, en la evaluación a 5 años del estudio americano, se observó la escasez de nuevos casos de DMPT después del primer año, incidencia similar por otro lado en los dos grupos de estudio<sup>19</sup>.

Finalmente, parece importante resaltar que muchos casos de DMPT inducidos por Tac y CsA son reversibles después de reducir la dosis y la exposición a inhibidores de la calcineurina y/o reducir o eliminar los esteroides concomitantes<sup>48</sup>. De nuevo, el estudio comparativo americano demostró que muchos casos de DMPT descritos durante el primer año dejaron de requerir insulina en su seguimiento a largo plazo<sup>19</sup>.

### Aproximación terapéutica al manejo de la DMPT

Recientemente se publicaron unas guías actualizadas para el manejo de la DMPT<sup>49</sup>, como resultado de una reunión interdisciplinaria de expertos. La modificación de la terapia inmunosupresora se consideró en dichas guías como sustrato fundamental en el manejo de los pacientes que desarrollan o con riesgo de desarrollar DM después del trasplante. De este modo, la rápida reducción del tratamiento es-

terioideo o incluso la utilización de regímenes sin esteroides en pacientes con riesgo de desarrollar DMPT podría constituir una estrategia para prevenir o reducir la incidencia de esta complicación. No obstante, ambas estrategias habrían de plantearse siempre que el riesgo individual del paciente de desarrollar un episodio de rechazo agudo no sea elevado.

Según las guías elaboradas por este grupo, en pacientes que desarrollan DM postrasplante y siguen tratamiento con inhibidores de la calcineurina, habría de considerarse la reducción en la exposición a los mismos o incluso una conversión de Tac a CsA en pacientes en tratamiento crónico con el primero de los fármacos que desarrollan esta complicación. También se plantea la posibilidad de cambiar de una terapia basada en inhibidores de la calcineurina a un régimen sin inhibidores basada en el uso de Srl, siempre considerando el riesgo de rechazo agudo del paciente. No obstante, las medidas referidas en este documento por cuanto a la inmunosupresión se refiere, no están basadas en ensayos clínicos que hayan evaluado como variable principal la mejoría o la eventual desaparición de la DMPT con ninguna de las medidas comentadas.

El problema de la DMPT en pacientes trasplantados renales en tratamiento con Tac fue revisado también recientemente por Van Hooff y cols.<sup>50</sup>. Basándose en las experiencias de su propio centro, considera que en estos pacientes habría que mantener los niveles de Tac dentro del margen terapéutico en los primeros meses postrasplante, iniciándose rápidamente un descenso en la dosis de esteroides e intentando suspenderlos en pacientes sin un riesgo aumentado de rechazo agudo. Si estas medidas son insuficientes para controlar la glucemia, el autor recomienda determinar la resistencia a la insulina. Si está aumentada, habría que actuar sobre factores tales como infecciones concomitantes y obesidad. Por el contrario, si es normal, habría que balancear el riesgo/beneficio de un cambio en la terapia inmunosupresora.

## HIPERLIPIDEMIA POSTRASPLANTE RENAL

La hiperlipidemia, especialmente la hipercolesterolemia, es un factor de riesgo para la ECV y la pérdida del injerto después del trasplante renal<sup>51,52</sup>. La prevalencia de la hipercolesterolemia postrasplante varía entre el 40 y el 60% y los factores de riesgo más importantes son la edad avanzada, el género masculino, factores genéticos, la obesidad, la proteinuria, la coexistencia de diabetes mellitus, deter-

minados fármacos antihipertensivos (diuréticos y beta-bloqueantes) y algunos de los fármacos inmunosupresores utilizados<sup>34,53</sup>. Mientras que azatioprina y MMF no presentan un efecto negativo sobre los niveles de colesterol, los corticoides<sup>34</sup>, CsA<sup>34</sup>, Tac<sup>39,40</sup> y especialmente Srl juegan un papel de gran importancia en el desarrollo de la dislipemia después del trasplante. El estudio ALERT ha demostrado que el tratamiento con fluvastatina de pacientes trasplantados renales con hipercolesterolemia inducía una reducción significativa en la incidencia de complicaciones de tipo cardiovascular<sup>54</sup>. Por lo tanto, es necesario controlar la hipercolesterolemia después del trasplante.

## Corticoides e hiperlipidemia postrasplante renal

Los corticoides inducen un aumento en los niveles de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos<sup>34</sup>. El papel del tratamiento esteroideo en la hipercolesterolemia del paciente trasplantado renal ha sido demostrado en un estudio de eliminación de esteroides a partir de un régimen inmunosupresor triple basado en esteroides, Tac y MMF<sup>16</sup>. La eliminación de los corticoesteroides se siguió de un descenso significativo en los niveles de colesterol total y LDL-colesterol. De nuevo, los protocolos que utilicen dosis bajas de esteroides, los eliminen o incluso los eviten pueden ser útiles en el control de la hiperlipidemia después del trasplante.

## Inhibidores de la calcineurina e hiperlipidemia postrasplante renal

CsA induce una hiperlipidemia dosis-dependiente. Dicha hiperlipidemia depende, fundamentalmente, de la elevación en los niveles de LDL-colesterol causada por una reducción en el catabolismo de las partículas LDL por parte de las células hepáticas<sup>55</sup>.

Distintos estudios comparativos de Tac y CsA han demostrado que la hiperlipidemia, especialmente la hipercolesterolemia, parece menos frecuente con el primero de los fármacos. En este sentido, en el estudio multicéntrico europeo de Tac *versus* CsA en trasplante renal, los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol eran inferiores en los pacientes tratados con Tac después de un año del trasplante. A su vez, los pacientes del grupo de Tac presentaban un uso menos frecuente de terapia hipolipemiente<sup>40</sup>. También el estudio americano demostró que hasta

los 5 años después del trasplante, la necesidad de terapia hipolipemiente era menor en los trasplantados renales tratados con Tac, que en los tratados con CsA<sup>19</sup>.

Existen distintos estudios de conversión de CsA a Tac que apoyan la existencia de un mejor perfil lipídico entre los pacientes que reciben tratamiento con el segundo de estos fármacos. Tras un cambio transitorio de CsA a Tac en 17 pacientes trasplantados renales estables, los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol disminuyeron significativamente, volviendo a sus valores previos tras la reconversión a CsA. Por el contrario, no hubo cambios significativos en los niveles de triglicéridos, ni en los de HDL-colesterol<sup>21</sup>. Por otro lado, un gran estudio de conversión realizado en Holanda demostró que el cambio de pacientes trasplantados renales estables de CsA a Tac se acompañaba de un rápido descenso en los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, descenso que se mantenía tras dos años de seguimiento<sup>22</sup>. Llamativamente, en este ensayo clínico se evaluó también la oxidación de las partículas LDL, demostrándose que disminuía después de la conversión de CsA a Tac de una manera significativa<sup>56</sup>, una observación también realizada en un ensayo clínico español<sup>57</sup>.

### **Sirolimus e hiperlipemia postrasplante renal**

Srl aumenta los niveles de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos, de una forma dosis-dependiente, según se ha demostrado en distintos estudios<sup>58-61</sup>. Los mecanismos por los que Srl aumenta los niveles de colesterol no son bien conocidos. En pacientes trasplantados renales tratados con Srl, se ha observado un incremento en los niveles de VLDL, IDL y LDL, por lo que se ha sugerido que Srl reduce el catabolismo de estas lipoproteínas<sup>62</sup>. También se ha observado que se incrementa la producción hepática de triglicéridos y la secreción de VLDL. Srl podría potenciar la acción de la lipasa sensible a hormonas e inhibir la acción de la lipoproteína-lipasa periférica<sup>34</sup>.

En los estudios europeos de fase II que comparaban directamente Srl con CsA, los beneficios en cuanto a función renal fueron evidentes. Sin embargo, se objetivó un franco empeoramiento en el perfil lipídico durante la terapia con Srl, que obligaba a una amplia utilización de fármacos hipolipemiantes<sup>60,61</sup>. Srl en combinación con Tac o CsA también incrementó la incidencia de hipercolesterolemia en los estudios de fase III<sup>58,59</sup>. En un estudio reciente, los niveles de colesterol total, LDL-

colesterol y triglicéridos fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con Srl, Tac y esteroides, que en los pacientes que recibieron MMF, Tac y esteroides<sup>63</sup>. En los protocolos con Srl, CsA y esteroides, en los que se eliminaba CsA en el tercer mes después del trasplante, los niveles de colesterol fueron significativamente superiores entre los pacientes aleatorizados a Srl y prednisona, que en los pacientes que continuaron en triple terapia. La mayoría de los pacientes (76-80%) se trataron con estatinas y el 26-27% con fibratos<sup>29</sup>.

En cuanto al impacto de Srl en el perfil lipídico en el contexto de distintas asociaciones inmunosupresoras, un ensayo clínico americano recientemente publicado en trasplante renal comparó aspectos relacionados con la eficacia y seguridad de tres distintas pautas: Tac/MMF, Tac/Srl y CsA/Srl, en combinación con esteroides e inducción con daclizumab. En el estudio se observó que, si bien los valores de colesterol total y triglicéridos, así como la utilización de estatinas eran inferiores en el primero de los grupos que en los otros dos, la combinación de Tac/Srl resultaba en un mejor perfil lipídico global que la asociación de Srl con CsA<sup>64</sup>.

En todo caso, el control de la hipercolesterolemia con estatinas en el contexto del tratamiento crónico con Srl no parece ofrecer dificultad. Según datos de nuestro propio hospital, todos los pacientes mantenidos en tratamiento con Srl durante una media de 6 años recibían estatinas, pero con un control excelente de la hipercolesterolemia<sup>65</sup>.

De manera similar a lo observado con Srl, everolimus (Eve), otro inhibidor de la mamalian target of rapamycin (mTOR), en combinación con esteroides y CsA, presenta un efecto desfavorable en el perfil lipídico, según se ha demostrado en distintos ensayos clínicos en trasplante renal<sup>66-70</sup>.

### **Abordaje terapéutico de la dislipemia después del trasplante renal**

Recientemente han sido publicadas unas guías clínicas para el manejo de la dislipemia en el paciente trasplantado renal por parte del grupo de trabajo de la enfermedad renal crónica de la National Kidney Foundation Kidney disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)<sup>71</sup>. Según este grupo de trabajo, el paciente trasplantado renal ha de considerarse dentro de la categoría de pacientes de alto riesgo cardiovascular, categoría a la que pertenecen los pacientes de la población general con enfermedad coronaria ya conocida. En los pa-

cientes trasplantados renales de edad adulta, deben iniciarse medidas terapéuticas con niveles de triglicéridos  $\geq 500$  mg/dl, LDL-colesterol  $\geq 100$  mg/dl y/o niveles de colesterol no-HDL (colesterol total-colesterol HDL)  $\div 130$  mg/dl. Para ello, estas guías americanas recomiendan recurrir al tratamiento dietético y de modificación de estilo de vida, así como al tratamiento farmacológico específico con fármacos hipolipemiantes. En este sentido, un subanálisis del estudio ALERT, previamente mencionado, muestra que la introducción temprana del tratamiento con estatinas después del trasplante renal disminuye la mortalidad cardíaca o la presencia de infarto agudo de miocardio en el seguimiento postrasplante a cinco años, en comparación con la introducción tardía de dicho tratamiento<sup>72</sup>. Por lo tanto, estos datos indican que las estatinas deben ser iniciadas cuanto antes después del trasplante renal<sup>73</sup>.

Sin embargo, las propias guías recomiendan a su vez la intervención sobre causas potencialmente modificables y que intervienen en la génesis de la dislipidemia después del trasplante, como la propia inmunosupresión, sobre todo cuando las medidas anteriores no consiguen el objetivo terapéutico.

Existen distintos protocolos de inmunosupresión y distintas modificaciones en el régimen inmunosupresor de mantenimiento que pueden modificar el perfil lipídico en el paciente trasplantado renal. Cualquiera de estos protocolos y sus modificaciones han de realizarse bajo una adecuada supervisión y considerando siempre el riesgo individual de rechazo agudo del paciente.

Ya se ha comentado la existencia de un gran estudio aleatorizado prospectivo y multicéntrico que demostró la seguridad de la retirada del tratamiento con esteroides a partir de un régimen basado en la combinación de esteroides con Tac y MMF<sup>16</sup> en pacientes sin riesgo inmunológico elevado. En este estudio, la retirada de esteroides se acompañó de un descenso en los niveles de colesterol total y LDL colesterol, descenso mantenido con respecto a los pacientes con esteroides hasta 3 años después del trasplante<sup>74</sup>. Por tanto, la eliminación de esteroides constituye una estrategia a considerar dentro del manejo terapéutico de la dislipemia postrasplante. Asimismo, los protocolos de retirada rápida de esteroides o incluso sin esteroides constituyen estrategias para disminuir la incidencia y la gravedad de la dislipemia después del trasplante renal.

Por otro lado, el tratamiento crónico con CsA puede sustituirse también de manera segura por el tratamiento con Tac con una mejoría ostensible en

el perfil lipídico, mejoría avalada por diversos estudios comparativos de Tac versus CsA y estudios de conversión previamente comentados<sup>19,21,22,40,56,57</sup>.

Finalmente, en pacientes en terapia crónica con inhibidores de la mTOR, la eliminación del mismo, sustituyendo Srl (o Eve) por fármacos tales como MMF o un fármaco inhibidor de la calcineurina puede constituir una estrategia para mejorar el perfil lipídico, aunque no existen estudios específicamente diseñados para demostrar las bondades de esta actitud.

## **FUNCIÓN RENAL POSTRASPLANTE RENAL**

La disfunción renal del injerto se considera un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en pacientes con trasplante renal<sup>3</sup>. Por lo tanto, el alcanzar y el mantener una función renal normal después del trasplante reviste una gran importancia. El rechazo agudo, la necrosis tubular aguda, la nefropatía crónica del injerto y la terapia inmunosupresora con inhibidores de la calcineurina son factores de riesgo para la disfunción renal<sup>3</sup>. Los corticoesteroides, azatioprina y MMF no son nefrotóxicos; CsA y Tac sí son nefrotóxicos<sup>9</sup> y Srl, aunque no nefrotóxico *per sé*, puede potenciar la nefrotoxicidad inducida por Tac o CsA.

### **Inhibidores de la calcineurina y función renal después del trasplante**

Ambos inhibidores de la calcineurina son nefrotóxicos, con dos tipos de nefrotoxicidad:

1. Nefrotoxicidad aguda: funcional, reversible y dosis-dependiente, directamente relacionada con la vasoconstricción de la arteriola aferente<sup>75</sup>, y
2. Nefrotoxicidad crónica: estructural, irreversible y dosis-independiente, que puede ser una consecuencia de episodios reiterados de isquemia renal<sup>9</sup>.

Desde un punto de vista histopatológico, no hay diferencias importantes en las lesiones de nefrotoxicidad inducidas por ambos fármacos. Tac y CsA inducen atrofia tubular estriada y fibrosis intersticial, así como hialinosis arteriolar<sup>76</sup>.

La vasoconstricción de la arteriola aferente que inducen ambos inhibidores de la calcineurina parece estar determinada por un incremento de la síntesis de endotelina-1, un desbalance entre las prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, a favor de

las primeras, una inhibición en la síntesis de ácido nítrico, un incremento en la actividad simpática y una alteración del sistema renina-angiotensina a nivel local<sup>76</sup>.

Aunque los problemas de nefrotoxicidad han sido descritos con ambos fármacos, existe cada vez una mayor evidencia de que Tac es menos nefrotóxico que CsA. En distintos estudios comparativos de Tac *versus* CsA en trasplante renal, se ha demostrado una mejor función renal a largo plazo<sup>19,77,78</sup>, la presencia de menos cambios fibróticos y una menor expresión de TGF- $\beta$ <sup>77</sup> en los pacientes tratados con Tac, que en los que recibían tratamiento con CsA. Además, en un gran estudio de registro, la tasa de cambio del filtrado glomerular fue negativa entre los pacientes con trasplante renal tratados con CsA, pero positiva entre los tratados con Tac<sup>80</sup>. Sin embargo, las diferencias funcionales e histológicas renales entre los pacientes trasplantados renales tratados con Tac y CsA pueden ser la consecuencia de una mejor protección inmunológica con el primero de los fármacos, más que derivar de una nefrotoxicidad menor. Por tanto, es posible que este tipo de estudios realizados en trasplante renal no representen una herramienta adecuada para comparar la nefrotoxicidad relacionada con los inhibidores de la calcineurina.

Los estudios de conversión de CsA a Tac en trasplante renal tienen una limitación similar. En pacientes trasplantados renales estables, la conversión de CsA a Tac se acompañó de una estabilización de la función renal a lo largo de dos años de seguimiento, mientras que en los pacientes que continuaron en tratamiento con CsA se observó un deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular<sup>22</sup>. En un estudio prospectivo, unicéntrico y no aleatorizado, 133 pacientes trasplantados renales fueron convertidos de CsA a Tac por deterioro progresivo de la función del injerto o por intolerancia a CsA. La diferencial de la creatinina sérica (creatinina sérica-nadir de la creatinina sérica después del trasplante) disminuyó significativamente después de 1 y 4 años desde la conversión<sup>81</sup>. De nuevo, esta mejoría en la función renal tras la conversión puede representar un menor efecto nefrotóxico de Tac, pero también una mayor protección inmunológica del injerto.

Probablemente los estudios más adecuados para comparar el diferente potencial nefrotóxico de CsA y Tac sean los realizados en sujetos sanos o en pacientes portadores de trasplantes de órganos renales. Un estudio realizado en voluntarios sanos demostró que el tratamiento con CsA inducía una importante vasoconstricción renal y una disminu-

ción en la tasa de filtración glomerular, mientras que la hemodinámica renal no se modificaba de manera significativa durante el tratamiento con Tac<sup>82</sup>. Por otro lado, se ha descrito una alta incidencia de insuficiencia renal crónica en pacientes portadores de injertos no renales<sup>83</sup>. Sin embargo, en este importante estudio de registro, Tac se identificó como un factor de protección para el desarrollo de insuficiencia renal crónica en los pacientes trasplantados hepáticos, frente al tratamiento con CsA. Por último, en un estudio retrospectivo americano que evaluó la función renal a largo plazo en 1.065 pacientes trasplantados hepáticos consecutivos tratados con CsA *versus* Tac, se objetivó que la función renal, evaluada en términos de creatinina sérica, era significativamente mejor en los pacientes tratados con Tac que en los tratados con CsA desde el mes 3 hasta el mes 36 después del trasplante hepático. En ambos grupos se produjo un incremento en los niveles de creatinina sérica durante los meses 3 a 36 después del trasplante. Sin embargo, mientras que el incremento en el grupo tratado con CsA fue de 0,193 mg/dl, el incremento en el grupo tratado con Tac fue de 0,087 mg/dl, alcanzando esta diferencia significación estadística<sup>24</sup>.

### **Sirolimus y función renal después del trasplante**

Los estudios preclínicos realizados con Srl ya indicaron que este fármaco no tenía un efecto negativo sobre la función renal<sup>26</sup>. Por otro lado, las comparaciones entre Srl y CsA a nivel clínico en trasplante han demostrado una eficacia similar para ambos fármacos en cuanto a su capacidad para prevenir el rechazo agudo, pero también una tasa de filtración glomerular a 6 meses, 1 y 2 años significativamente mejor con Srl<sup>60,61</sup>. Por lo tanto, Srl no exhibe las propiedades nefrotóxicas propias del tratamiento con CsA.

Sin embargo, en los ensayos clínicos de fase III que comparaban la combinación de CsA con Srl *versus* azatioprina o placebo, se observó una reducción en la tasa de rechazo agudo, pero también un incremento significativo en los valores de creatinina sérica a 6 y 12 meses en los pacientes tratados con la asociación CsA/Srl<sup>58,59</sup>. Por tanto, en estos estudios se puso de manifiesto el hecho de que Srl exacerbaba los efectos nefrotóxicos de CsA, interacción farmacodinámica que parece sustentarse a su vez en una interacción farmacocinética. De hecho, se ha demostrado que el tratamiento concomitante con Srl produce un aumento en la exposición a CsA<sup>28</sup>. En

un modelo animal, el tratamiento con Srl se acompañó de un incremento importante en los niveles de CsA en sangre, pero especialmente en tejido renal<sup>28</sup>. Por otro lado, CsA potencia la hiperlipemia y la mielosupresión inducidas por Srl, por mecanismos independientes de la interacción farmacocinética entre ambos fármacos<sup>28</sup>.

En ensayos clínicos más recientes que eliminaban CsA a partir de un régimen basado en corticosteroides, CsA y Srl, la función renal mejoró de manera significativa tras la suspensión de CsA, en comparación con lo observado en los pacientes que continuaron con triple terapia con CsA<sup>84</sup>.

La combinación de Tac con Srl se ha evaluado en varios ensayos clínicos. Aunque no se ha descrito una interacción farmacocinética significativa entre ambos fármacos, como la descrita con CsA/Srl, se observa un deterioro de la función renal cuando se utilizan dosis estándar de Tac<sup>27</sup>. Un reciente estudio piloto español, que eliminaba Tac a partir de un régimen inmunosupresor que incluía además Srl y esteroides, describió que la función renal mejoraba en los pacientes tratados con Srl y esteroides después de 1 y 2 años de tratamiento<sup>31,85</sup>. Por tanto, la eliminación de Tac podría mejorar la función renal, mostrando de nuevo que Srl no presenta efectos nefrotóxicos.

Aunque parece que Srl puede incrementar la nefrotoxicidad relacionada con el uso de Tac, de igual manera a lo observado con CsA, parece que este efecto podría ser menos pronunciado con Tac. Son escasos los datos clínicos que comparan la función renal de pacientes trasplantados renales tratados con Tac/Srl vs CsA/Srl. Sin embargo, cuando se evaluó la nefrotoxicidad de diferentes combinaciones inmunosupresoras en un modelo murino, se demostró que la combinación Tac/Srl indujo unas alteraciones funcionales y morfológicas renales menores que las observadas con la combinación CsA/Srl<sup>86</sup>.

Al igual que lo descrito con Srl, la combinación de Eve con CsA se relacionó con una mala función renal del injerto, cuando CsA se utilizaba a dosis estándar<sup>67</sup>. Sin embargo, un ensayo clínico realizado en pacientes trasplantados renales que comparaba la eficacia y seguridad de la combinación de Eve con CsA a dosis reducidas versus dosis estándar demostró una mejor función renal en el primero de los grupos<sup>69</sup>. Estos resultados avalan la teoría de la capacidad de los inhibidores de la mTOR para potenciar la nefrotoxicidad de CsA y de la posibilidad de mejorar la función del injerto reduciendo la dosis de CsA cuando se utiliza en combinación con este grupo de inmunosupresores.

## PERFIL DE RIESGO CARDIOVASCULAR DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

El *score* de riesgo de Framingham es un parámetro que se ha utilizado en diferentes estudios en trasplante renal para representar la carga de riesgo cardiovascular asociada a la inmunosupresión. Este *score*, que estima el riesgo de enfermedad coronaria a diez años, se desarrolló en una población predominantemente caucasiana sin enfermedades concomitantes específicas<sup>87</sup> y ha sido validado en pacientes trasplantados renales, aunque en esta población parece infraestimar el riesgo cardiovascular real, especialmente en lo referente a diabetes mellitus<sup>88</sup>. En el estudio europeo comparativo de Tac *versus* CsA microemulsión en combinación con esteroides y azatioprina, Kramer evaluó el *score* de riesgo de Framingham a los 6 meses después del trasplante, observando que el grupo tratado con Tac presentaba un riesgo cardiovascular menor que el grupo de CsA, diferencia que alcanzaba significación estadística entre los pacientes varones<sup>89</sup>. De nuevo, esta observación se confirmó recientemente en un estudio de conversión en el que el riesgo de Framingham disminuía significativamente en los pacientes trasplantados renales que pasaban de CsA a Tac y este descenso se mantenía durante dos años de seguimiento, mientras que el riesgo permanecía estable en los pacientes que se mantenían en terapia con CsA<sup>56</sup>.

El riesgo cardiovascular asociado a Srl parece estar limitado al aumento de los niveles de lípidos en plasma<sup>90</sup>. A pesar de esto, Srl inhibió la aterosclerosis en modelos experimentales de aterogénesis. Además, los efectos inhibitorios observados de Srl sobre la íntima de las arterias podrían tener un potencial impacto favorable frente a las enfermedades cardiovasculares. Un estudio que determinó la relevancia clínica de la hiperlipidemia inducida por Srl, usando el modelo del riesgo de Framingham y los datos de lípidos de dos ensayos clínicos controlados, concluyó que el riesgo de enfermedad coronaria asociado con el aumento de colesterol era pequeño, comparado con el riesgo basal de los pacientes trasplantados<sup>91</sup>. También es relevante el hecho de que los *stent* impregnados con Srl presentan un menor riesgo de reestenosis después de la angioplastia coronaria en humanos, en comparación con los *stents* metálicos no impregnados con Srl<sup>92</sup>.

## RESUMEN

Por tanto, el empeoramiento del perfil de riesgo cardiovascular después del trasplante renal depende

en gran medida de la terapia inmunosupresora utilizada. La modulación de la terapia inmunosupresora de mantenimiento y el uso de nuevas combinaciones inmunosupresoras podrían disminuir la carga de riesgo cardiovascular después del trasplante. Hoy en día, es posible la no utilización de esteroides o su eliminación, estrategia que se acompaña de una mejoría en los perfiles tensional y lipídico. La minimización o la eliminación de inhibidores de la calcineurina puede constituir una alternativa para mejorar la función renal y el control de las cifras tensionales. Sin embargo, dado que esta opción terapéutica se acompaña en general de la necesidad de utilizar inhibidores de la mTOR, puede encontrarse con la limitación de un empeoramiento en el perfil lipídico. No obstante, en general los inhibidores de la calcineurina son mantenidos a largo plazo. En este caso, la conversión de CsA a Tac puede acompañarse de una mejoría en el control tensional, el perfil lipídico y la función renal. Además de la modulación de la inmunosupresión de mantenimiento, existen medidas farmacológicas y no farmacológicas a considerar en el control de los factores de riesgo cardiovascular después del trasplante. Estas estrategias han sido consensuadas en documentos internacionales previamente discutidos y también en un documento nacional español publicado en el año 2002<sup>93</sup>. Sin embargo, aún es necesario demostrar los beneficios reales de estas alternativas terapéuticas en cuanto a una disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares e incluso en la incidencia de la nefropatía crónica del injerto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe RA, Ashby UB, Milford EL y cols.: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341 (23): 1725-30, 1999.
2. Ojo Ao, Hanson JA, Meier-Kriesche H-U y cols.: Survival in recipients of marginal cadaveric donors kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 12: 589-597, 2001.
3. Serón D, Arias M, Campistol JM, Morales JM for the Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group: Late renal allograft failure between 1990-1998 in Spain: a changing scenario. *Transplantation* 76: 1588-1594, 2003.
4. Kasiske BL: Cardiovascular Risk Factors Associated with Immunosuppression in Renal Transplantation. Information from <http://www.scientific-frontiers1.com/6010/slides/index.asp>. Accessed June 2004, 2002.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 3): 112-119, 1998.
6. Marcén R, Pascual J: Cardiovascular disease in kidney transplantation. *Nefrología* 21: 104-114, 2001.
7. Fellstrom B: Risk factors for and management of posttransplantation cardiovascular disease. *Bio Drugs* 15 (4): 261-78, 2001.
8. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A: Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4 (Supl. 1): 30-38, 1994.
9. Morales JM, Andrés A, Rengel M, Rodicio JL: Influence of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 1): 121-124, 2001.
10. Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E: Hypertension in the transplanted patient. *Nephron* 80: 257-268, 1998.
11. Textor SC, Canzanello VJ, Teler SJ y cols.: Cyclosporine induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 69: 1182-1193, 1994.
12. Opelz G, Wujciak T, Ritz E, for the Collaborative Transplant Study Group. Association of kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 53: 217-222, 1998.
13. Morales JM: Influence of the new immunosuppressive combinations on arterial hypertension after renal transplantation. *Kidney Int* 62 (Supl. 82): 81-87, 2002.
14. Domínguez-Gil B, Espejo B, Muñoz MA, Morales JM: Hipertensión arterial después del trasplante renal. *Hipertensión* 19: 80-90, 2002.
15. Hricik DE, Lautman J, Bartucci MR y cols.: Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction in cyclosporine treated renal transplant patients. *Transplantation* 53: 1232-1236, 1992.
16. Vanrenterghem Y, Van Hoof, Squifflet JP y cols. for The European Tacrolimus/MMF Renal Transplantation Study Group: Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 5: 87-95, 2005.
17. Vanrenterghem- MMF, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H: Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70: 1352-1359, 2000.
18. 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* 19 (Supl. 3): iii62-iii66, 2004.
19. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS y cols.: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73: 775-782, 2002.
20. Margreiter R: Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomized multicentre study. *Lancet* 359: 741-746, 2002.
21. Ligtienberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA: Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 12: 368-373, 2001.
22. Artz MA, Boots JMM, Ligtienberg G y cols.: Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 4: 937-945, 2004.
23. Klein IH, Abrahams A, Van Ede T y cols.: Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal haemodynamics and

- blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 73: 732-736, 2002.
24. Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R y cols.: A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status. *Am J Transplant* 5: 1111-1119, 2005.
  25. Squifflet JP, Baeckman L, Claesson K, Dietl KH, Ekberg H, Forsythe JLR y cols. for the European Tacrolimus-MMF Renal Study Group. Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 72 (1): 63-69, 2001.
  26. Chueh SC, Kahan B: Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transplant Int* 18: 261-277, 2005.
  27. Morales JM, Wramner L, Kreis H y cols.: Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2: 436-440, 2002.
  28. Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL y cols.: Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol* 12: 1059-1065, 2001.
  29. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R y cols.: Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 72: 777-781, 2001.
  30. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.5.2. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 4): 25-26, 2002.
  31. Grinyo JM, Campistol JM, Paul J y cols.: Pilot randomized study of early tacrolimus withdrawal from a regimen with sirolimus plus tacrolimus in kidney transplantation. *Am J Transplant* 4: 1308-1314, 2004.
  32. Luño J, Praga M, De Vinuesa SG: The reno-protective effect of the dual blockade of the renin angiotensin system (RAS). *Curr Pharm Des* 11: 1291-1300, 2005.
  33. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3: 178-185, 2003.
  34. Boots JMM, Christiansen MHL, Van Hooff JP: Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients. *Drugs* 64: 2047-2073, 2004.
  35. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J y cols.: Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kid Dis* 33: 829-839, 1999.
  36. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V y cols.: Posttransplant hyperglycemia: increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 47: 278-281, 1989.
  37. Yamamoto H, Akazawa S, Yamaguchi Y y cols.: Effects of cyclosporine A and low dosages of steroid on posttransplantation diabetes in kidney transplant recipients. *Diabetes Care* 14: 867-870, 1991.
  38. Nam JH, Mun JI, Kim SI y cols.:  $\beta$ -cell dysfunction rather than insuline resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 71: 1417-1423, 2001.
  39. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH y cols.: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
  40. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP y cols.: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 64: 436-443, 1997.
  41. 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* 4: 583-595, 2004.
  42. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T y cols.: Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 72: 245-250, 2001.
  43. Romagnoli J, Citterio F, Violi P y cols.: Posttransplant diabetes mellitus after kidney transplantation with different immunosuppressive agents. *Transplant Proc* 36: 690-691, 2004.
  44. Trompeter R, Filler G, Webb NJ y cols.: Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 17: 141-149, 2002.
  45. Montori VM, Basu A, Erwin PJ: Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 25: 583-592, 2002.
  46. Short CD, Torregrosa V, Nicholson M y cols.: Immunosuppressive monotherapy after kidney transplantation: comparison between tacrolimus and cyclosporine-microemulsion. *American Journal of Transplantation* 3 (Supl. 5): 220, Abstr 268, 2003.
  47. Van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM y cols.: Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 13: 213-220, 2002.
  48. Boots JM, Van Duijnhoven EM, Christiaans MH y cols.: Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 13: 221-227, 2002.
  49. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F y cols.: Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 19: 291-298, 2005.
  50. Van Hooff JP, Christiaans MHL, Van Duijnhoven EM. Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation* 79: 1465-1469, 2005.
  51. Kasiske BL: Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 84: 985-992, 1988.
  52. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE: Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 648-654, 1999.
  53. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7: 158-165, 1996.
  54. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG y cols.: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2024-2031, 2003.
  55. Rayyes OA, Wallmark A, Floren CH: Cyclosporine inhibits catabolism of low-density lipoproteins in HepG2 cells by about 25%. *Hepatology* 24: 13-619, 1996.
  56. Artz MA, Boots JMM, Ligtenberg G y cols.: Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant

- patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 14: 1880-1888, 2003.
57. Martínez Castela A, Ramos R, Serón D y cols.: Effect of cyclosporine and tacrolimus on lipoprotein oxidation after renal transplantation. *Nefrología* 22: 364-369, 2002.
  58. Kahan BD: Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection. A randomized multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 356: 194-202, 2000.
  59. MacDonald AS, Group RGS: A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 71: 271-280, 2001.
  60. Groth CG, Backman L, Morales JM y cols.: Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 67: 1036-1042, 1999.
  61. Kreis H, Cisterne JM, Land H y cols.: Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69: 1252-1260.
  62. Hoogveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ y cols.: Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100-containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 72: 1244-1250, 2001.
  63. Gonwa T, Mendez R, Yang HC y cols.: Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation* 75: 1213-1220, 2003.
  64. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ y cols.: A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 77: 252-258, 2004.
  65. Nungaray N, Arriola M, Gutiérrez MJ y cols.: Rapamycin at six years can exhibit normal renal function without proteinuria or neoplasia after renal transplantation. A single center experience. *Transplant Proc* 2005 (in press).
  66. Kahan BD, Kaplan B, Sorber MI y cols.: RAD in de novo renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. *Transplantation* 71: 1400-1406, 2001.
  67. Vitko S, Margreiter R, Weimar W y cols.: Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 5: 2521-2530, 2005.
  68. Kaplan B, Tedesco-Silva H, Méndez R y cols.: North/South American double-blind parallel-group study of the safety and efficacy of Certican versus mycophenolate mofetil in combination with Neoral and corticosteroids [Abstract]. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 475, 2001.
  69. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C y cols.: Everolimus and reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients: a three year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 78: 1332-1340, 2004.
  70. Hoyer PF, Ettenger R, Kovarik JM y cols.: Everolimus in pediatric de novo renal transplant patients. *Transplantation* 75: 2082-2085, 2003.
  71. Kasike B, Cosio FG, Beto J y cols.: National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 4 (Supl. 7): 13-53, 2004.
  72. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG y cols.: Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 20: 974-980, 2005.
  73. Morales JM: Practice points: Does time of onset of therapy alter the protective cardiovascular effect of fluvastatin after renal transplantation? *Nature Clinical Practice Nephrology* 1: 78-79, 2005.
  74. Pascual J, Van Hooff JP, Salmela K y cols.: Long-term efficacy and safety of steroid withdrawal in tacrolimus-treated renal transplant recipients: results of a 3-year follow-up. *Am J Transplant* 4 (Supl. 8): 576-577, Abstr. 1524, 2004.
  75. Curtis JJ, Dubovsky E, Whelchel JD y cols.: Cyclosporine in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. *Lancet* 328: 477-479, 1986.
  76. Campistol JM, Sacks SH: Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation* 69 (Supl. 12): 5-10, 2000.
  77. Jurewicz WA: Tacrolimus versus cyclosporine immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Supl. 1): 7-11, 2003.
  78. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N y cols.: Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 75: 2048-2053, 2003.
  79. Baboolal K, Jones GA, Janezic A y cols.: Molecular and structural consequences of early allograft injury. *Kidney Int* 61: 686-696, 2002.
  80. Gill JS, Tonelli M, Mix CH y cols.: The effect of maintenance immunosuppression medication on the change in kidney allograft function. *Kidney Int* 65: 692-699, 2004.
  81. Cantarovich D, Renou M, Megnigbet A y cols.: Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine induced adverse events. *Transplantation* 79: 72-78, 2005.
  82. Nankivell BJ, Chapman JR, Bonovas G y cols.: Oral cyclosporine but not tacrolimus reduces renal transplant blood flow. *Transplantation* 77: 1457-1459, 2004.
  83. Ojo AO, Held PJ, Port FK y cols.: Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 349: 931-940, 2003.
  84. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM y cols.: Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15: 809-817, 2004.
  85. Morales JM, Grinyo JM, Campistol JM y cols.: *Am J Transplant* 2005 (in press)
  86. Nielsen FT, Ottosen P, Starklint H, Dieperink H: Kidney function and morphology after short-term combination therapy with cyclosporine A, tacrolimus and sirolimus in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 18: 491-496, 2003.
  87. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D y cols.: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97: 1837-1847, 1998.

88. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1735-1743, 2000.
89. Kramer BK, Zulke C, Kammerl MC y cols.: Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Am J Transplant* 3: 982-987, 2003.
90. Morales JM: Cardiovascular risk profile in patients treated with sirolimus after renal transplantation. *Kidney Int* 67 (Supl. 93): 69-73, 2005.
91. Blum CB: Effects of sirolimus on lipids in renal allograft recipients. An analysis using the Framingham risk model. *Am J Transplant* 2: 551-559, 2002.
92. Moses JW, Leon MB, Popma JJ y cols.: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349: 1315-1323, 2003.
93. Morales JM, González Molina M, Campistol JM y cols.: Prevención del riesgo cardiovascular en el trasplante renal. Documento de consenso. *Nefrología* 22 (Supl. 4): 35-56, 2002.