

Hiperlipidemia en el trasplante renal. Tratamiento con pantetina

F. Coronel, F. Tornero, M. Macía, J. A. Herrero, A. Sánchez y A. Barrientos
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Carlos, Madrid.

RESUMEN

La hiperlipidemia es una complicación frecuente en el trasplante renal. La medicación hipolipemiente disponible tiene muchos efectos secundarios y puede interferir con el tratamiento inmunosupresor. Revisamos 92 trasplante funcionantes y en 27 de ellos (29,3 %) se detectó hiperlipidemia. Durante dos meses se pautó dieta hipolipemiente, siendo eficaz en 5 pacientes. En los 22 pacientes restantes se empleó pantetina, sustancia fisiológica, que es la forma biológicamente activa del ácido pantoténico. La dosis de 900 mg/día, dividida en tres tomas, consiguió reducir a los dos meses de tratamiento los niveles de colesterol total ($p < 0,01$), triglicéridos ($p < 0,05$), LDL-colesterol ($p < 0,05$), VLDL-colesterol ($p < 0,05$) y el cociente colesterol total/HDL-colesterol ($p < 0,01$). La disminución de estos parámetros se acentuó más a los cuatro y seis meses de tratamiento, sin que se modificaran los valores de HDL-colesterol. No se apreciaron alteraciones en la creatinina sérica, glucemia, ácido úrico o transaminasas. No se apreciaron cambios en los niveles de ciclosporina A, ni fue preciso modificar la dosis de la misma. Tres pacientes salieron del estudio, dos por molestias digestivas y uno por incremento de la creatinina sérica sin causa aparente.

Los resultados expuestos indican que la pantetina se comporta como un hipolipemiente efectivo y bien tolerado en el trasplante renal, sin afectar a la función renal y sin interferencia con el tratamiento inmunosupresor.

Palabras clave: **Hiperlipidemia. Hipolipemiente. Pantetina. Trasplante renal.**

LIPID-LOWERING TREATMENT WITH PANTETHINE IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

SUMMARY

Hyperlipidemia is a frequent complication in renal transplantation. The lipid-lowering therapy available has many secondary effects and could interfere with the immunosuppressive treatment. From 92 renal transplant recipients studied, 27 (29,3 %) suffered from hyperlipidemia. Five of them reduced the lipid levels with diet alone.

Recibido: 8-III-94
En versión definitiva: 9-IX-94
Aceptado: 19-IX-94

Correspondencia: Dr. Francisco Coronel
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario San Carlos
28040 Madrid.

In the remaining 22 patients, pantethine (the biologically active form of pantothenic acid) was administered in oral doses of 900 mg/day. After two months of treatment a significant decrease was obtained in total cholesterol ($p < 0,01$), triglycerides ($p < 0,05$), very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol ($p < 0,05$), low density lipoprotein (LDL) cholesterol ($p < 0,05$), and total cholesterol/HDL-cholesterol ratio ($p < 0,01$). A continued progressive reduction of those parameters was observed at four and six months. High density lipoprotein (HDL) cholesterol concentration did not change.

No changes were observed in serum creatinine, blood glucose, uric acid, serum glutamic oxaloacetic transaminase, serum glutamic pyruvic transaminase, or in levels and doses of cyclosporine A. Three transplant of recipients abandoned the treatment with pantethine, because of gastric discomfort in two cases, and unexplained increase of serum creatinine in one case.

The results indicate that pantethine can be used as an effective and well tolerated lipid-lowering drug in hyperlipidemic renal transplant recipients, without interfering with immunosuppressive therapy or with renal function.

Key Words: Hyperlipidemia. Lipid-lowering drugs. Pantethine. Renal Transplantation.

INTRODUCCION

La mejoría progresiva del pronóstico a corto plazo del trasplante renal hace que cada vez cobren mayor importancia las complicaciones a largo plazo de éste, y su prevención y reducción deben ser dos de los principales objetivos terapéuticos de todas las unidades de trasplante. Las enfermedades cardiovasculares representan la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes con trasplante renal estable¹⁻³, siendo responsables de un 40 % de las muertes ocurridas en este grupo de pacientes. La hiperlipidemia constituye un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, debido a lo cual su tratamiento cobra cada vez mayor importancia.

En pacientes con trasplante renal funcionante se ha descrito un aumento en la incidencia de hiperlipidemia. Así, un 30 % aproximadamente de los pacientes incluidos en el grupo de Kasiske y Umen presentaban hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia tras cinco años de trasplante renal¹. Existen varios factores en el trasplante renal que contribuyen al desarrollo de hiperlipidemia: el tratamiento inmunosupresor con esteroides, azatioprina y ciclosporina A, así como otros fármacos como diuréticos y betabloqueantes, pueden modificar el metabolismo lipídico.

Las dificultades para obtener un control lipídico adecuado son bien conocidas, y existen varias razones que contribuyen a ello: por un lado, la falta de seguimiento riguroso en la dieta prescrita por parte de los pacientes, y, por otro lado, el que los fármacos hipolipemiantes pueden tener efectos secundarios severos, mayores en el caso de que exista cierto grado

de insuficiencia renal⁴. Además, algunas de estas drogas pueden interferir con el metabolismo lipídico.

El propósito de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad de la pantetina en el tratamiento de la hiperlipidemia de pacientes con trasplante renal funcionante. La pantetina es una sustancia fisiológica derivada del ácido pantoténico, que ha sido utilizada con eficacia en otras situaciones clínicas⁵⁻⁸.

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado el perfil lipídico de 92 pacientes estables con trasplante renal funcionante. De ellos, 27 (29,3 %) presentaban algún tipo de alteración lipídica. Ninguno de los pacientes recibía tratamiento con diuréticos o betabloqueantes. Todos ellos recibieron dieta hipolipemiente durante dos meses, basada en comidas naturales, respetando los hábitos dietéticos españoles, esto es, rica en vegetales y verduras, frutas, pescado, carne pobre en grasas y aceite de oliva. Esta dieta fue dividida en cuatro comidas (desayuno, comida, merienda y cena), con un valor calórico de 1.500 Kcal, 153 g de carbohidratos (44 %), 57 g de lípidos (33 %) y 88 g de proteínas (23 %), con un contenido medio de colesterol y fibra de aproximadamente 100 mg y 50 g, respectivamente. La distribución de ácidos grasos fue la siguiente: un 7 % saturados, un 14 % monoinsaturados y un 10 % poliinsaturados. Esta dieta sigue las recomendaciones nutricionales de la Sociedad Española de Aterosclerosis para la hipercolesterolemia⁹. Tras dos

meses de tratamiento con dieta, 5 de los 27 pacientes presentaron una buena respuesta, con un buen control lipídico. Tres de estos pacientes sufrían una hiperlipemia tipo IV y 2 tipo IIb.

En los 22 pacientes restantes (13 varones y 9 mujeres, con una edad media de $43,1 \pm 9,7$ años) se continuó con dieta hipolipemiante y se administró pantetina. La pantetina [D-bis-(N-pantotenil-B-aminoetil)-disulfide; C₂₂H₄₂N₄O₈S₂] es un componente del coenzima A, proporcionado por Daiichi Seiyaku Co. Ltd., con un peso molecular de 554,7. Dos de los pacientes presentaba diabetes mellitus tipo I y 1 tipo II. Todos los pacientes recibían prednisona, ciclosporina A y azatioprina como tratamiento inmunosupresor, salvo los pacientes diabéticos que no recibían esteroides. Durante todo el estudio, la prednisona se mantuvo a la misma dosis de 10 mg/día. Según el tipo de hiperlipidemia, los pacientes se distribuían en: 8 tipo IIa, 11 tipo IIb y 3 tipo IV.

La pantetina fue administrada a los 22 pacientes por vía oral en dosis de 300 mg tres veces al día y se mantuvo sin modificaciones a lo largo de los seis meses de estudio.

Para evaluar la respuesta al tratamiento con pantetina y sus posibles efectos secundarios, se determinaron al inicio y tras dos, cuatro y seis meses los siguientes parámetros: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicéridos, glucemia basal, ácido úrico, SGOT, SGPT, creatinina sérica, dosis y niveles de ciclosporina A (método monoclonal específico) y se calculó el cociente colesterol total/HDL-colesterol. Las muestras fueron obtenidas tras un período de ayunas superior a doce horas. El colesterol total se midió utilizando el método de CHOD-PAP. Los triglicéridos se midieron con el método GPO-PAP. Por ultracentrifugación, utilizando un modelo Beckman L8-60M, se determinó VLDL-colesterol. La fracción HDL-colesterol se obtuvo por inmunoprecipitación. Con el empleo de la fórmula de Friedewald se calculó el LDL-colesterol. Pre y post-tratamiento se calculó el índice de masa corporal [peso/(talla)²].

El estudio estadístico se realizó mediante el análisis de la varianza. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. Los valores se expresan como media \pm error estándar de la media.

RESULTADOS

Los niveles medios de creatinina sérica al inicio del estudio eran de $1,7 \pm 0,6$ mg/dl, y el tiempo medio de trasplante renal, de 38 meses. Tres de los 22 pacientes abandonaron el estudio, 2 por molestias gástricas y otro por un deterioro inexplicado de la función renal, que posteriormente fue atribuido a una

infección por citomegalovirus y posible episodio de rechazo.

En los 19 pacientes restantes se observó un descenso significativo del colesterol total tras dos meses de tratamiento (300 ± 49 vs 262 ± 39 mg/dl; $p < 0,01$). En la **figura 1** puede verse cómo este descenso inicial del colesterol total se mantuvo durante los seis meses del estudio.

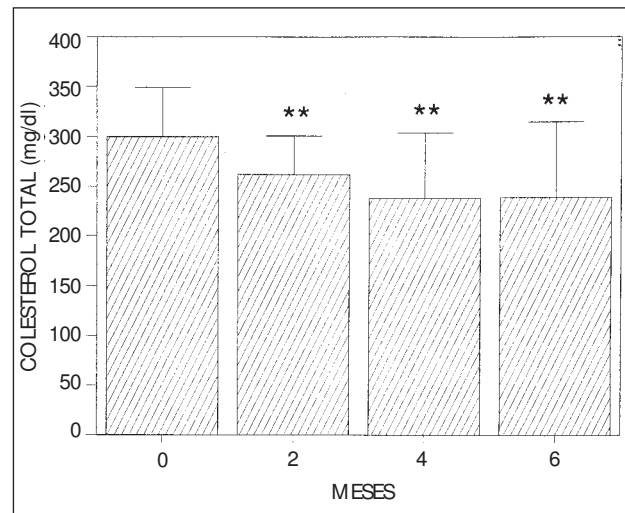


Fig. 1.—Evolución del colesterol total en la hiperlipidemia del trasplante renal tratada con pantetina (** $p < 0,01$).

También, a los dos meses del inicio del estudio, los niveles de triglicéridos disminuyeron significativamente de 238 ± 127 mg/dl a 186 ± 76 mg/dl ($p < 0,05$), con una disminución progresiva a los cuatro y seis meses (**fig. 2**). Los niveles de VLDL-colesterol y el LDL-colesterol presentaron un comportamiento similar, con un descenso significativo a los dos meses ($p < 0,05$), que se mantiene a los cuatro y seis meses (**figs. 3 y 4**). Los niveles de HDL-colesterol no variaron a lo largo del estudio (**tabla I**). Sin embargo, la reducción observada en el colesterol total indujo un descenso del cociente colesterol total/HDL-colesterol a los dos, cuatro y seis meses (**fig. 5**).

Ninguno de los demás parámetros bioquímicos estudiados, como glucosa basal, ácido úrico, SGOT, SGPT o de creatinina sérica, variaron a lo largo del seguimiento (**tabla I**). Tampoco se observaron cambios en la dosis ni en los niveles plasmáticos de ciclosporina A (**tabla I**). No se observó ninguna modificación en el peso de los pacientes durante el período estudiado ($74,8 \pm 13,3$ vs $75,05 \pm 13,6$ kg; NS) ni en el índice de masa corporal ($25,7 \pm 3,4$ vs $25,8 \pm 3,3$ kg/m²).

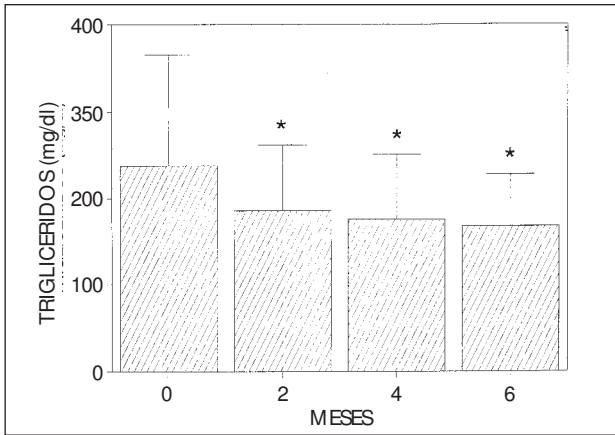


Fig. 2.-Evolución de los triglicéridos en la hiperlipidemia del trasplante renal tratada con pantetina (* $p < 0,05$).

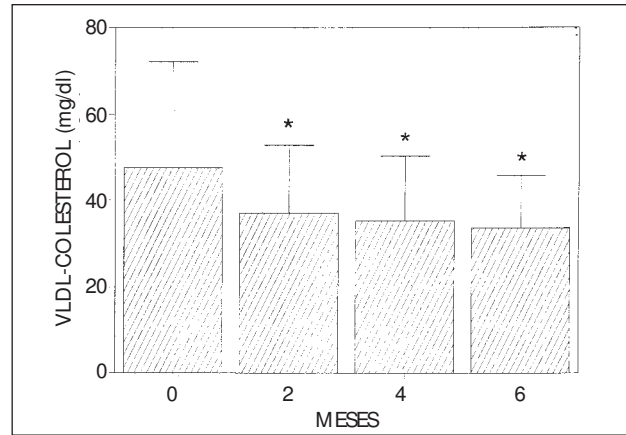


Fig. 3.-Evolución del VLDL-colesterol en la hiperlipidemia del trasplante renal tratada con pantetina (* $p < 0,05$).

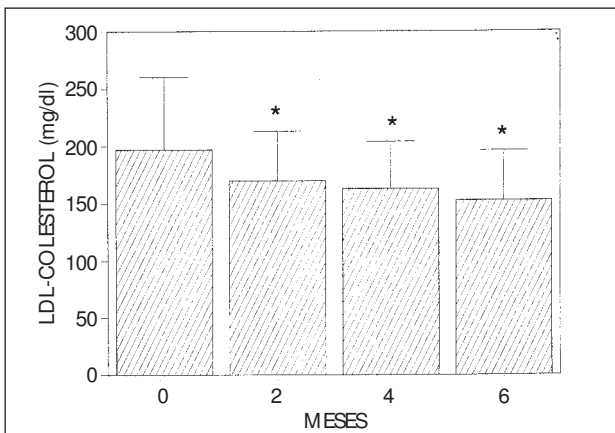


Fig. 4.-Evolución del LDL-colesterol en la hiperlipidemia del trasplante renal tratada con pantetina (* $p < 0,05$).

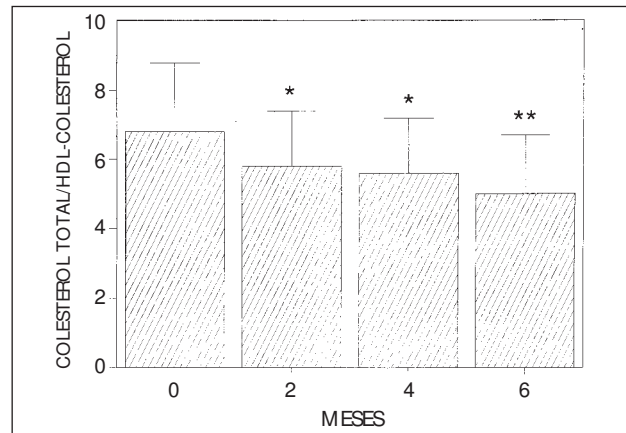


Fig. 5.-Evolución del cociente colesterol total/HDL-colesterol en la hiperlipidemia del trasplante renal tratada con pantetina (* $p < 0,05$).

Tabla I. Evolución de diferentes parámetros bioquímicos estudiados

Meses	Basal	2	4	6
HDL-colesterol (mg/dl)	47,1 ± 16,7	49,0 ± 16,7	47,1 ± 16,7	52,1 ± 16,7
Glucosa basal (mg/dl)	109 ± 37,1	100 ± 20,8	103 ± 21,2	101 ± 25,1
Acido úrico (mg/dl)	7,1 ± 1,8	7,1 ± 1,7	7,1 ± 2,1	7,0 ± 2,0
SGOT (U/L)	26,0 ± 14,9	26,5 ± 15,8	28,2 ± 22,3	35,8 ± 30,7
SGPT (U/L)	32,2 ± 18,7	36,1 ± 26,7	38,6 ± 31,6	44,6 ± 45,3
Creatinina (mg/dl)	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,5	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,6
Niveles CsA (ng/ml)	137,4 ± 86,9	124,0 ± 68,8	116,7 ± 38,5	172,7 ± 108
Dosis CsA (mg/kg)	4,1 ± 1,3	3,9 ± 0,9	3,7 ± 1,0	3,2 ± 1,3

- No existen diferencias significativas respecto a los valores basales.
- CsA: Ciclosporina A.

DISCUSION

La incidencia de hiperlipidemia en el trasplante renal es muy alta. Estos pacientes muestran un trastorno lipídico caracterizado por hipercolesterolemia, en contraposición a la hipertrigliceridemia de los pacientes en diálisis. Su asociación con la enfermedad cardiovascular hace necesario el tratamiento de la hiperlipidemia. Las manipulaciones dietéticas constituyen el primer escalón terapéutico, con buenos resultados en algunas ocasiones¹⁰. En 5 de nuestros pacientes, la dieta hipolipemiante fue útil como tratamiento exclusivo. Los 5 pacientes padecían una hiperlipemia en que los triglicéridos estaban elevados. La asociación de pantetina como agente hipolipemiante a la dieta disminuyó el colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol, VLDL-colesterol y el cociente

colesterol total/HDL-colesterol durante los seis meses de estudio. Nuestros resultados están de acuerdo con los obtenidos en pacientes en hemodiálisis¹¹ y en pacientes diabéticos en hemodiálisis y diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)¹². Sólo se observaron efectos secundarios en 2 pacientes, que consistieron en intolerancia gástrica. También es destacable que la pantetina no interfiere con el tratamiento inmunosupresor, no observándose modificaciones en los niveles de ciclosporina ni en la función renal. Por otro lado, tampoco se observaron modificaciones del resto de parámetros bioquímicos estudiados.

La pantetina, una sustancia fisiológica, precursor del coenzima A, es la forma biológicamente activa del ácido pantoténico. Su acción hipolipemiente puede estar en relación con su capacidad para incrementar la disponibilidad de coenzima A, con el consiguiente aumento del ciclo de Krebs y la reducción del acetato disponible para la síntesis de colesterol¹³. Otros mecanismos involucrados en su acción hipolipemiente han sido descritos por varios autores¹⁴⁻¹⁸.

Los intentos para tratar la hiperlipidemia en el trasplante renal incluyen la modificación del régimen diario de esteroides a una pauta en días alternos¹⁹. También se ha descrito un descenso en los niveles anormales de lípidos con el paso del tiempo y la disminución de la dosis de esteroides²⁰. La dosis de esteroides en nuestros pacientes fue baja (10 mg/día) y el tiempo medio de trasplante fue superior a tres años. Harris y cols.²¹ describen un significativo descenso del colesterol total y de los triglicéridos tras la conversión de un régimen de ciclosporina-prednisona a azatioprina-prednisona. Nosotros hemos observado la reducción de los niveles de triglicéridos cuando tras seis meses de trasplante renal, se suspende la ciclosporina en pacientes con función renal estable tratados con triple terapia²².

Todos estos hallazgos fueron observados en estudios no específicamente diseñados para obtener una disminución de los niveles de lípidos. Por el contrario, existen pocos estudios sobre el efecto del tratamiento hipolipemiente en la hiperlipidemia del trasplante renal. El uso de fibratos se asocia con miopatía en presencia de insuficiencia renal⁴, por lo cual pacientes con afectación de la función renal no serán candidatos al tratamiento con estos fármacos. Los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 han sido utilizados en pacientes en diálisis con buenos resultados²³, pero no modifican el defecto lipolítico subyacente y pueden aumentar la tendencia al sangrado al interferir con la función plaquetaria⁴. El uso de resinas se ha descrito como útil en la hipercolesterolemia del síndrome nefrótico²⁴, pero no se han mostrado eficaces en descender el colesterol tras el

trasplante renal⁴. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sí han demostrado su utilidad en la hipercolesterolemia²⁵, pero en algunos casos pueden producir miopatía severa²⁶. Las lovastatina y simvastatina han sido usadas recientemente en pacientes en hemodiálisis, mostrando buenos resultados y escasos efectos secundarios²⁷. Por el contrario, se ha contraindicado el uso de lovastatina asociada a ciclosporina en el trasplante renal, por la incidencia de miopatía⁴. También se ha descrito rhabdomiolisis y fracaso renal agudo en el trasplante cardíaco cuando se asocia tratamiento con lovastatina y ciclosporina^{28,29}. Sin embargo, recientemente se han publicado buenos resultados en el tratamiento de la hipercolesterolemia del trasplante renal, sin aparición de miopatía, empleando dosis bajas o moderadas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y en asociación con tratamiento con ciclosporina, pero sin obtener modificación de las cifras de triglicéridos³⁰⁻³².

Los buenos resultados obtenidos en nuestro estudio con la pantetina, con escasos efectos secundarios, nos hacen considerar a este fármaco como un tratamiento adecuado para la hiperlipemia del trasplante renal. La no interferencia con las drogas inmunosupresoras y el hecho de ser una sustancia natural, implicada en el metabolismo del coenzima A, hace su uso muy atractivo.

Bibliografía

1. Kasiske BL y Umen AJ: Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine* 66:309-316, 1987.
2. Editorial. Hyperlipidemia after renal transplantation. *Lancet* 1:919-920, 1988.
3. Ibels LS, Alfrey AC y Weil R: Hyperlipidemia in adult, pediatric and diabetic renal transplant recipients. *Am J Med* 64:634-642, 1978.
4. Grundy SM: Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* 37:847-853, 1990.
5. Maioli M, Pacifico A y Cherch GM: Effect of pantethine on the subfractions of HDL in dislipemic patients. *Cur Ther Res* 35:307-311, 1984.
6. Miccoli R, Marchetti P, Sampietro T, Benzi L, Tognarelli M y Navalesi R: Effects of pantethine on lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic diabetic patients. *Curr Ther Res* 36:545-549, 1985.
7. Belloni F, Colnago R, Meregalli M, Scarpazza P, Sesia O y Donati C: Treatment of hyperlipidemia complicated by cardiovascular diseases in the elderly: results of an open short-term study with pantethine. *Cur Ther Res* 40:912-916, 1986.
8. Prisco D, Rogasi PG, Matucci M, Panicia R, Abbate R, Gensini GF y Neri Seneri GG: Effects of oral treatment with pantethine on platelet and plasma phospholipids in IIa hyperlipoproteinemia. *Angiology* 38:241-247, 1987.
9. Carmena R, Ros E, Gómez-Gerique JA y Ascaso JF: Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España. Documento oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1:1-9, 1989.
10. Nelson J, Beauregard H, Gelinas M, St-Louis G, Daloz P, Smeesters C y Corman J: Rapid improvement of hyperlipide-

- mia in kidney transplant patients with a multifactorial hypolipidemic diet. *Transplant Proc* 20:1264-1270, 1988.
11. Donati C, Barbi G, Prat GF y Esposti ED: Pantethine improves the lipid abnormalities of chronic hemodialysis patients: results of a multicentric clinical trials. *Clin Nephrol* 25:70-74, 1986.
 12. Coronel F, Tornero F, Torrente J, Naranjo P, De Oleo P, Macía M y Barrientos A: Treatment of hyperlipidemia in diabetic patients on dialysis with a physiological substance. *Am J Nephrol* 11:32-36, 1991.
 13. Maggi GC, Donati C, Criscuoli G. Pantethine, a physiological lipomodulating agent in the treatment of hyperlipidemia. *Curr Ther Res* 32:380-384, 1982.
 14. Kameda K y Abiko Y: Stimulation of fatty acid metabolism by pantethine. En Cavallini D, Gaull GE, Zappia V (eds): *Natural sulfur compounds. New Biomedical and Structural Aspects*. New York. Plenum Press, pp. 443-452, 1980.
 15. Siliproudi N: Lipids and metabolic role of pantethine. Int Symp Prevent Regress Atherosclerosis. Round Table Pantethine. *Clin Exp Atherosclerosis*, Rome, Sept 1983.
 16. Bosello O, Cominacini L, Garbin U, Ferrari F, Zocca I, Daveli A y De Bastiani P: Changes in the very low density lipoprotein distribution of apolipoproteins C-III-2, C-III-1, C-III-0, C-II and apolipoprotein E after pantethine administration. *Acta Ther* 10:421-430, 1984.
 17. Noma A, Okabe H, Kuta M y Okamya T: Effect of pantethine on serum lipids, PHLA and adipose tissue lipoproteinlipasa. En Schettler AM, Getto G, Middelhoff A.J.R, Habenicht KR (eds): *Atherosclerosis VI*. New York, Springer, pp. 281-285, 1983.
 18. Bon GB, Cazzolato G, Zago Sy Avogaro P: Effects of pantethine on *in vitro* peroxidation of low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 57:99-106, 1985.
 19. Curtis JJ, Galla JH, Woodford SY, Lucas BA y Luke RG: Effect of alternate-day prednisone on plasma lipids in renal transplant recipients. *Kidney Int* 22:42-47, 1982.
 20. Vatsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Grevel J, Goldstern RA, Van Buren CT, Lewis RM y Kahan BD: Lipid abnormalities in cyclosporin-prednisone treated renal transplant recipients. *Transplantation* 48:37-43, 1989.
 21. Harris KPG, Russel GI, Parvin SD, Veitch PS y Walls J: Alterations in lipid and carbohydrate metabolism attributable to cyclosporin A renal transplant recipients. *Br Med J* 292:16, 1986.
 22. Coronel F, Macía M, Tornero F, Sánchez A, Naranjo P, Ubeda I, Díez-Baylón JC, Torrente J y Barrientos A: CsA withdrawal in renal transplant: a possibility. XXVIIth Congress EDTA & ERA (*Libro de Abstracts*, p. 200). Viena, 1990.
 23. Hamazaki T, Nakazawa R, Tateno S, Shishida H, Isoda K, Hattori Y, Yoshida T, Fujita T, Yano Sy Kumagai A: Effects of fish oil rich in eicosapentaenoic acid on serum lipids in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Kidney Int* 26:81-84, 1984.
 24. Valere A, Gelfand J, Blum C y Appel GB: Treatment of the hyperlipidemia of nephrotic syndrome: a controlled trial. *Am J Kid Dis* 8:388-396, 1986.
 25. Tobert JA, Hitzemberger G, Kukovezt WR, Holmes IB y Jones KH: Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (mk-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Atherosclerosis* 41:61-65, 1982.
 26. Grundy SM: HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 319:24-33, 1988.
 27. Wanner C, Horl WH, Luley CH y Wieland H: Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 39:754-760, 1991.
 28. Norman DJ, Illingsworth DR, Munson Jy Hosenpund J: Myolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient receiving lovastatin. *N Engl J Med* 318:46-47, 1988.
 29. East C, Alivizatos PR, Grundy SM, Jones PH y Farmer JA: Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 318:48, 1988.
 30. Yoshimura N, Oka T, Okamoto M y Ohmori Y: The effects of pravastatin on hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 53:94-99, 1992.
 31. Martínez-Hernández J, Persaud JW, Varghese Z y Moorhead JF: Low-doses simvastatin is safe in hyperlipidemic renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 8:637-641, 1993.
 32. Castelao AM, Griñó JM, Andrés E, Gilvernet S, Serón D, Castiñeiras MJ, Roca M, Galceras JM, González MT y Alsina J: HMG-CoA reductase inhibitors Lovastatin and Simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation. *Transplant Proc* 25:1043-1046, 1993.