



# Prevención del riesgo cardiovascular en el trasplante renal. Documento de consenso

J. M. Morales, M. González Molina, J. M. Campistol, D. del Castillo, F. Anaya, F. Oppenheimer, J. M. Gil Vernet, J. M. Grinyo, L. Capdevila, I. Lampreave, F. Valdés, R. Marcén, F. Escuín, A. Andrés, M. Arias y L. Pallardó

Hospitales 12 de Octubre (Madrid), Carlos Haya (Málaga), Clínic (Barcelona), Reina Sofía (Córdoba), Gregorio Marañón (Madrid), Bellvitge y Vall de Hebrón (Barcelona), Cruces (Bilbao), Juan Canalejo (A Coruña), Ramón y Cajal (Madrid), La Paz (Madrid), Valdecilla (Santander), Peset (Valencia).

## INTRODUCCIÓN

En los primeros años del desarrollo del trasplante renal como una realidad clínica, la infección era la primera causa de morbilidad y mortalidad. A partir de la incorporación de la ciclosporina al arsenal terapéutico en los primeros años 80, se observó una reducción significativa en la incidencia de infecciones graves y de la mortalidad infecciosa. Sin embargo, se empezó a objetivar un aumento de la mortalidad cardiovascular en los pacientes con trasplante renal.

En los últimos seis años se ha producido un espectacular avance en el campo de la inmunosupresión con el descubrimiento, desarrollo y aplicación clínica de las nuevas drogas inmunosupresoras: FK506, micofenolato mofetil, rapamicina y los nuevos anticuerpos monoclonales anti receptor IL-2. La incidencia de rechazo agudo en el primer año posttrasplante ha disminuido significativamente, de forma que en estos momentos se sitúa entre 15-20% con una supervivencia de injertos y pacientes mayor del 90% y del 95% respectivamente. Estos excelentes datos a corto plazo no se han acompañado de un cambio sustancial hasta el momento del desarrollo de la nefropatía crónica del injerto, como primera causa de fallo del trasplante renal. Además la mortalidad cardiovascular ha emergido claramente como la primera causa de muerte de los enfermos trasplantados en esta nueva era de la inmunosupresión. De hecho en los pacientes mayores de 55 años la muerte es la principal causa de pérdida del injerto, debido fundamentalmente a causas cardiovasculares. En otras palabras, la nefropatía crónica del injerto y la mortalidad cardiovascular son en estos momentos los principales problemas de los enfermos

con trasplante renal. Si tenemos en cuenta además que más de un 30% de los pacientes que reciben un trasplante renal tienen más de 55 años, se comprenderá fácilmente que la prevención de la mortalidad cardiovascular es un reto que debemos aceptar de inmediato.

La enfermedad cardiovascular, definida como enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica, es muy frecuente después del trasplante renal<sup>1-3</sup>. La prevalencia de cardiopatía isquémica en los enfermos con trasplante renal varía entre el 6 y 14,6% en Europa *versus* 12,6-15,1% en USA; la enfermedad cerebrovascular varía entre el 1,4 y 2,6% en Europa *versus* 7,3-8% en USA y la prevalencia de enfermedad vascular periférica entre 2,7 y 6,3% en Europa *versus* 3-10,5% en USA<sup>4-8</sup>. Estas diferencias pueden ser explicadas por la inclusión de pacientes diabéticos, por la raza, por la dieta y por el estilo de vida. Kasiske y cols., demostraron la enfermedad cardiovascular acumulativa 15 años después del trasplante: 23% habían desarrollado enfermedad coronaria; 15% enfermedad cardiovascular y 15% enfermedad vascular periférica<sup>4</sup>. Aakhus y cols., publicaron la experiencia de Noruega, mostrando que con un seguimiento medio de cuatro años la prevalencia de enfermedad coronaria fue 14%, la enfermedad cerebrovascular 4% y la enfermedad vascular periférica 4%<sup>5</sup>. Datos recientes del registro catalán de trasplantes demostraron que la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes mayores es del 12% para la enfermedad coronaria y del 4% para la cerebrovascular<sup>9</sup>. Estos datos demuestran que la prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular es cinco veces mayor que la esperada en el estudio Framingham para la población general de similar edad y sexo<sup>1</sup>. Recientemente se ha publicado que la muerte con riñón funcionantes es la segunda causa más frecuente de pérdida del injerto, siendo la enfermedad cardiovascular la primera causa de muerte después del trasplante renal<sup>2,3</sup>. Por ello, la detección precoz y el tratamiento adecuado de la enfermedad cardiovascular

**Correspondencia:** J. M. Morales  
Servicio de Nefrología  
Hospital 12 de Octubre  
Ctra. Andalucía km 5,400  
28041 Madrid  
E-mail: jmorales@h12o.es

postrasplante es absolutamente prioritario en los pacientes con trasplante renal.

Los factores que conducen al desarrollo de enfermedad cardiovascular postrasplante son los mismos que los de la población general: la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad, el tabaco, la diabetes, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y posiblemente la hiperhomocisteinemia. Muchos de ellos son exacerbados por la uremia (tiempo en diálisis) y por las drogas inmunosupresoras que deben necesariamente ser administradas.

La enfermedad cardiovascular pretrasplante es el mayor factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular postrasplante. En un estudio americano, la prevalencia de enfermedad cerebrovascular fue del 3,7% y de enfermedad coronaria del 9,5% (por la historia clínica) en el momento del trasplante. Un problema importante es que la enfermedad cardiovascular puede ser asintomática especialmente en los enfermos diabéticos. Por lo tanto, la detección precoz de la enfermedad cardiovascular postrasplante es obligatoria antes de ser incluido en la lista de espera de trasplante renal, como ya discutimos en el documento de consenso publicado recientemente<sup>10-12</sup>.

Por todo lo previamente mencionado parece lógico que debemos establecer pautas comunes para prevenir la enfermedad cardiovascular postrasplante. Estas razones han sido decisivas para abordar el documento de consenso «Prevención del riesgo cardiovascular en los pacientes con trasplante renal» en esta época «dorada» de la inmunosupresión.

Los objetivos fundamentales del documento serían: 1) conocer los factores generales que conducen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular postrasplante y establecer unas pautas preventivas de los mismos; 2) conocer el papel que la hipertensión arterial y la hiperlipemia juegan en la aparición de la arteriosclerosis postrasplante, tratando de establecer unas pautas de prevención y tratamiento, y 3) abordar unas pautas racionales de inmunosupresión tratando de prevenir la mortalidad cardiovascular postrasplante.

## MÉTODOS

### Discusión del problema

En tres reuniones monográficas se debatió el problema tanto de la mortalidad cardiovascular como de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con trasplante renal. Para ello dividimos el análisis y revisión del problema en cuatro partes, encargándolo a diferentes participantes del grupo:

1) Factores de riesgo general de mortalidad cardiovascular y prevención de los mismos en los pacientes con trasplante renal (Dr. M. González Molina); 2) La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular y manejo de la HTA postrasplante (Dres. J. M. Campistol, D. del Castillo); 3) Papel de la hiperlipemia como factor de riesgo cardiovascular y pautas de tratamiento postrasplante (Dr. F. Anaya) y 4) La inmunosupresión como factor de riesgo cardiovascular y pautas de prevención de la mortalidad cardiovascular postrasplante (Dr. F. Oppenheimer).

Posteriormente se discutió el problema entre todos los participantes y se consensuó un documento escrito en el que quedan plasmadas las pautas de prevención de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con trasplante renal en esta nueva era inmunosupresora.

## PARTICIPANTES

Por orden alfabético de la ciudad: J. M. Gil Vernet, J. M. Grinyo, L. Capdevila (Hospital de Bellvitge, Vall de Hebrón, Barcelona), J. M. Campistol, F. Oppenheimer (Hospital Clínic, Barcelona), L. Capdevila (Hospital Vall Hebrón, Barcelona), I. Lampreave (Hospital de Cruces, Baracaldo-Bilbao), F. Valdés (Hospital Juan Canalejo, A Coruña), D. del Castillo (Hospital Reina Sofía, Córdoba), F. Anaya (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), R. Marcén (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), F. Escuin (Hospital La Paz, Madrid), A. Andrés, J. M. Morales (Hospital 12 de Octubre, Madrid), M. González Molina (Hospital Carlos Haya, Málaga), M. Arias (Hospital de Valdecilla, Santander) y L. Pallardó (Hospital Peset, Valencia). Coordinación del estudio y del grupo: J. M. Morales. El estudio ha sido patrocinado por Fujisawa España.

## PRESENTACIÓN DEL DOCUMENTO DE CONSENSO

El documento redactado y revisado se presenta tal y como se ha elaborado, dividido en cuatro partes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kasiske BL: Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 20: 170-187, 2000.
2. United States Renal Data System: USRDS 1998 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 1997.
3. Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. En: Cecka JM, Terasaki PI (eds.) *Clinical Transplants 1996*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles. pp. 1-14, 1997.

4. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE y cols. for the American Society of Transplantation: Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: S1-S86, 2000.
5. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE: Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 648-654, 1999.
6. Kasiske BL: Risk factors for accelerated arteriosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 84: 985-992, 1988.
7. Aker S, Ivens K, Guon Z, Brabensee B, Heering P: Cardiovascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 30: 2039-2042, 1998.
8. Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM: Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic stable renal transplant recipient: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 11: 134-137, 2000.
9. Bonal J, Cleries M, Vela M and the Catalan Renal Registry Committee: Transplantation versus hemodialysis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 261-264, 1997.
10. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS y cols.: The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient care and education committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 6: 1-34, 1995.
11. The EBPG Expert Group on Renal Transplantation: European Best Practice Guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 15: S1-S85, 2000.
12. Morales JM, Andrés A, Pallardó L, Capdevila L, Campistol JM, Gil Vernet JM, Grinyo JM, Oppenheimer F, Lampreave I, Valdés F, del Castillo D, González Posada JM, Anaya F, Orofino L, Marcén R, González Molina M, Arias M: Grupo Forum Renal. Trasplante renal en pacientes de edad avanzada con un riñón de donante añoso. *Neurología* XVIII (Supl. 5): 32-46, 1998.

## Parte I. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal. Medidas generales

La cardiopatía isquémica (CI) es la causa de mayor mortalidad (40%) en trasplante renal (TR)<sup>1</sup> y la enfermedad cardiovascular presente al tiempo del TR es el mayor factor de riesgo postrasplante de CI. Pero este dato, por sí sólo, no explica la alta incidencia de CI en esta población. Análisis de pacientes con TR, de los que se excluyen a los que tienen enfermedad vascular previa al TR, muestran una incidencia de aterosclerosis tres veces mayor que la calculada para la población sana de igual edad y sexo<sup>2</sup>.

Los factores de riesgo de aterosclerosis en los enfermos con TR son múltiples, pero el más determinante es el derivado de la elevación de los lípidos en el plasma y de la peroxidación de las lipoproteínas de baja densidad<sup>3,4</sup>. Otros factores de riesgo son la hipertensión arterial, hiperhomocisteinemia e infecciones de la pared arterial.

La alteración del metabolismo de los lípidos se relaciona con la medicación que reciben estos enfermos y diversos estudios han documentado el efecto que sobre los lípidos tiene la ciclosporina<sup>5</sup>, esteroides<sup>6</sup>, y hipotensores<sup>7</sup>.

La población trasplantada tratada con ciclosporina y esteroides, comparativamente con la sana, presenta niveles plasmáticos significativamente más elevados de colesterol, triglicéridos, Apo-B (LDL, IDL y VLDL), Apo A-1, Apo-CII, Apo-CIII y HDL triglicéridos, mientras que la HDL colesterol es normal. También tiene niveles de insulina en la curva de sobrecarga de glucosa más altos que los controles y los pacientes con TR hipertensos tienen un área bajo la curva de glucosa mayor que los sujetos control. Estas alteraciones, junto

a la redistribución de la grasa corporal (un índice cintura/cadera mayor que la población no trasplantada), revelan la presencia de un síndrome metabólico o síndrome X, probablemente secundario a la acción simultánea de ciclosporina y esteroides<sup>8</sup>. La consecuencia final es la alta prevalencia de aterosclerosis en esta población y el desarrollo del CI como causa mayor de mortalidad en estos enfermos.

Los enfermos con TR tratados con tacrólimus no presentan una alteración tan manifiesta de los lípidos, pero si una mayor incidencia de intolerancia a los hidratos de carbono o de diabetes manifiesta.

### FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Los factores de riesgo son aquellos que en individuos sanos favorecen, de forma independiente, el desarrollo de lesión vascular.

Entre los factores de riesgo vascular consideramos dos grupos, uno formado por los llamados factores modificables: estilo de vida y hábitos, dieta y valores bioquímicos y otro constituido por factores no modificables como la edad, sexo y caracteres genéticos.

Si la CI es la causa mayor de mortalidad en TR es deseable alcanzar unos determinados niveles de consenso sobre las medidas generales recomendables en este grupo de enfermos, que por lo general no van a cambiar respecto a las de la población no trasplantada, salvo en datos muy concretos.

Otro factor a considerar es que los pacientes trasplantados han sido tratados previamente con diáli-

sis y en esta población hay una alta incidencia de aterosclerosis. Para explicar este hecho, se ha propuesto la teoría del llamado estrés oxidativo<sup>9</sup>. Su fisiopatología no está bien definida, aunque hay poca duda de que el estrés oxidativo es parte del medio urémico. El acontecimiento inicial, propuesto en todos los modelos, es el daño endotelial. Los lípidos plasmáticos penetran en la pared vascular donde son oxidados. La LDL oxidada no es reconocida por sus receptores en los macrófagos, sino por los llamados receptores scavenger que no se controlan por un sistema de feedback y permiten la entrada indefinida de partículas LDL en la célula, hasta convertir a los macrófagos en células espumosas, que agrupadas forman la estría grasa.

La LDL oxidada lesiona las células endoteliales, que reducen la formación de óxido nítrico y aumentan la expresión de endotelina y de moléculas de adhesión. Esto facilita la marginación de las plaquetas y de los monocitos y la penetración de estas células en la pared vascular. Allí, la LDL oxidada impide su salida de la pared vascular y se convierten en macrófagos que segregan el llamado factor 1, que estimula la proliferación de las células del músculo liso.

La alta incidencia de aterosclerosis en los pacientes en diálisis, el factor de riesgo asociado del TR, el tipo de dieta de los países occidentales (rica en ácidos grasos saturados y en calorías), hábito del tabaco y vida sedentaria justifican la alta incidencia de CI en la población con TR.

## Dieta

La dieta es un factor condicionante de daño vascular. Su influencia está mediada por su efecto en factores como lipoproteínas, presión arterial y obesidad.

La tabla I enumera las principales características de la dieta recomendada por la OMS en la prevención de la CI<sup>10</sup>.

**Tabla I.** Dieta recomendada en la prevención de la CI

Nutrientes	
Ácidos grasos saturados	< 10%
Ácidos grasos poli-insaturados	3-7%
Fibra	27-40 g/día
Frutas y vegetales	> 400 g/día
Legumbres	> 30 g/día
Colesterol	< 300 g/día
Pescado	> 20 g/día
Sal	< 5 g/día

La discusión actual es si recomendar para el control de las lipoproteínas una dieta baja en ácidos grasos saturados y alta en no saturados o una dieta baja en grasas saturadas y rica en hidratos de carbono<sup>11</sup>. Al primer grupo pertenece la dieta mediterránea y al segundo la dieta tradicional japonesa. Ambas, se asocian a la mayor esperanza de vida conocida en la actualidad. Las ventajas de la dieta mediterránea sobre la dieta rica en hidratos de carbono es que aumenta la resistencia a la oxidación de los lípidos<sup>12</sup> y permite un mejor control de la diabetes<sup>13</sup>, de la tensión arterial<sup>14</sup> y de la fibrinólisis<sup>15</sup>. También se ha descrito que los antioxidantes polifenólicos, presentes en el aceite de oliva virgen (alimento básico de la dieta mediterránea), reducen la oxidación de la LDL<sup>16</sup>.

En Europa (Sociedad Internacional de Arteriosclerosis) y en EE.UU. (Sociedad Americana de Cardiología) se recomienda una dieta baja en ácidos grasos saturados que son sustituidos, en parte, por ácidos grasos mono y poliinsaturados y rica en hidratos de carbono<sup>17</sup>. Desde estas líneas se recomienda la dieta mediterránea que forma parte de nuestra cultura gastronómica y que la historia y multitud de estudios científicos la avalan como la dieta protectora por excelencia de la CI.

Si entramos en datos más concretos en estas dietas, en primer lugar podemos analizar los ácidos poliinsaturados, que se dividen en dos grupos: N-6 y N-3. El mejor representante del primer grupo es el ácido linoleico. Países con dieta baja en este ácido (< 4% de la energía consumida) como Finlandia y Escocia tiene un riesgo aumentado de CI, mientras que cuando el aporte de ácido linoleico representa, al menos, el 6% de la energía suministrada con la dieta el riesgo de CI es menor.

El representante más destacado de la familia N-3 es el ácido  $\alpha$ -linoleico. Pacientes con infarto de miocardio que siguen una dieta rica en este ácido reducen la mortalidad de origen cardíaco en un 70% en 5 años. También, se han hecho estudios con otro ácido del grupo N-3, el ácido eicosapentanoico y la mayor ingesta de este ácido reduce la mortalidad cardíaca en un 33%. Estos datos sugieren que una dieta baja en ácidos grasos saturados no es suficiente sino que además, debe contener cantidades adecuadas de ácido linoleico (2 g/día) y eicosapentanoico (200 mg/día)<sup>18</sup>. Este dato apoya la recomendación de la dieta mediterránea.

Hay evidencia epidemiológica de que el consumo de frutos secos disminuye la incidencia de arteriosclerosis. Ello se debe a su riqueza en ácido oleico y linoleico que descienden los niveles de LDL, elevan los de HDL y disminuyen la oxidación de los lípidos en la pared arterial por su riqueza en vitamina E.

Otro aspecto de la dieta es su contenido en frutas y vegetales<sup>19</sup>. Ambos son ricos en antioxidantes y actualmente hay evidencia, como se ha dicho anteriormente, de que la oxidación del colesterol en la pared arterial juega un papel importante en la arteriosclerosis. La toma de vitaminas antioxidantes se asocia con un descenso de la CI. La influencia favorable en la CI de una dieta baja en ácidos grasos saturados y rica en vegetales y fruta está conformada por numerosos estudios realizados en diferentes países europeos en los que se demuestra la reducción de la mortalidad por CI en un 18%.

Hay también, evidencia de que la dieta es un factor determinante de la presión arterial. Una dieta baja en sal puede prevenir el incremento de la presión arterial que ocurre con la edad<sup>20</sup>. Se aconseja reducir la toma de sal a menor de 5 g/día y especialmente en los pacientes hipertensos. Además, hay datos epidemiológicos que confirman que una dieta rica en frutas y vegetales y baja en ácidos grasos saturados, permite un mejor control de la presión arterial.

### Ejercicio físico

Estudios epidemiológicos prospectivos demuestran que el sedentarismo se asocia con un mayor riesgo de CI<sup>21,22</sup>. Ello se relaciona con el efecto que el ejercicio físico tiene sobre factores de riesgo de la CI. Así, un ejercicio físico moderado previene el sobrepeso, baja los niveles de colesterol y triglicéridos, aumenta los niveles de HDL y permite un mejor control de la presión arterial. Meta-análisis de estudios de ejercicio físico programado, dentro de un esquema multifactorial de rehabilitación del enfermo, reduce la mortalidad de origen cardiovascular en un 20-25%<sup>23</sup>. En pacientes trasplantados el ejercicio físico aeróbico eleva los niveles de HDL, aunque no de forma significativa<sup>24</sup>.

La actividad física recomendada debe contemplar: intensidad, duración y frecuencia. La intensidad del ejercicio físico debe ser aquella que permita alcanzar, en el estado de máximo esfuerzo físico, una frecuencia cardíaca del 60-75% de la media de la máxima correspondiente a la edad (tabla II). (Frecuencia máxima = 200 - edad para el hombre y 210 - edad para la mujer). La duración del ejercicio debe ser de 30-40 minutos y la frecuencia de 2-3 veces por semana<sup>25</sup>.

### Diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipo I y II se asocia con una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular<sup>26,27</sup>.

**Tabla II.** Frecuencia cardíaca (60-75% de la media de la máxima) que debe alcanzarse durante el ejercicio físico en el momento de máximo esfuerzo según la edad del enfermo

Edad (años)	Frecuencia cardíaca/minuto
20-29	115-145
30-39	110-140
40-49	105-130
50-59	100-125
60-69	95-115

Esto se debe al trastorno de los lípidos, hipertensión arterial y sobre todo a la hiperglucemia. Un mal control de la glucemia y la presencia de nefropatía diabética se asocian con alteraciones de los lípidos y con hipertensión arterial.

La diabetes tipo II tiene un mayor riesgo de CI e incluso situaciones previas de intolerancia a la glucosa se acompañan de un patrón característico de la diabetes tipo II formado por hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, aumento de la prevalencia de hipertensión arterial, obesidad de tipo central y hiperinsulinemia<sup>28</sup>. Estas alteraciones explican por qué pacientes que se diagnostican de diabetes mellitus tipo II tienen ya manifestaciones clínicas de CI. Por ello, la Asociación Americana para la Diabetes ha recomendado una revisión del diagnóstico de esta enfermedad y propone que el umbral de glucemia, para hacer que el diagnóstico sea a partir de 126 mg/dl y no de 140 mg/dl, como previamente se había recomendado<sup>29</sup>.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el grado de hiperglucemia se asocia con el riesgo de CI en diabetes tipo I y II. Un buen control de la glucosa (tabla III) previene el desarrollo de lesiones microvasculares en la diabetes tipo I y se acompaña de un descenso del 60% de las lesiones macrovasculares. La presencia de hiperglucemia después de un infarto de miocardio o de un accidente cerebrovascular se asocia con un peor pronóstico<sup>30</sup>. El control adecuado la hiperglucemia se acompaña de una reducción de la mortalidad de un 25%.

**Tabla III.** Cifras recomendadas de glucemia en pacientes con diabetes

Tiempo	Adecuados	Inadecuados
Ayunas	90-120	> 120
Post-prandial (pico)	136-160	> 160
Al acostarse	110-135	> 135

## Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina

Pacientes con TR tratados con ciclosporina y esteroides presentan mayores niveles de insulina que el grupo control<sup>31</sup>. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian con factores de riesgo de CI. Factores que la acompañan, tales como hipertrigliceridemia, obesidad de tipo central, niveles bajos de HDL e intolerancia a la glucosa se han confirmado en enfermos con TR<sup>8</sup>. Este síndrome metabólico se acompaña de niveles aumentados del inhibidor-1 de activación del plasminógeno y esto supone un efecto potencial trombogénico.

## Factores trombogénicos

La elevación del fibrinógeno es un factor de riesgo independiente de CI<sup>32</sup>. Estudios epidemiológicos han demostrado que el tabaco y la hipertrigliceridemia elevan el fibrinógeno. También, modificaciones de otros factores de la coagulación se han asociado con la CI, aunque las conclusiones no son muy claras. Igualmente, el aumento de la agregación plaquetaria se ha relacionado con la CI y la activación plaquetaria se asocia con un aumento en la expresión del receptor IIb/IIIa y tanto la aspirina como los antagonistas de este receptor mejoran la supervivencia de la CI y los resultados tras la implantación de stents<sup>33</sup>. Meta-análisis han demostrado que dosis de aspirina de 75-300 mg/día reducen la incidencia de eventos cardiovasculares en un 25%<sup>34</sup>.

Los episodios de dolor torácico en la angina inestable se relacionan con la fisura de la placa aterosclerótica y la formación de trombosis mural. En estas circunstancias se produce un aumento de la formación de tromboxano A<sub>2</sub> y serotonina. Ambos inducen agregación plaquetaria, vasoconstricción y trombosis. La administración de antiagregantes plaquetarios y heparina es eficaz para prevenir la progresión del crecimiento del coágulo.

## Medicamentos

Los enfermos con TR se someten a tratamientos farmacológicos que favorecen el desarrollo de arterioesclerosis. En este apartado debemos considerar, fundamentalmente, a inmunosupresores, hipotensores y diuréticos.

1. Ciclosporina. En pacientes que reciben ciclosporina se ha descrito un aumento de colesterol y en menor proporción de triglicéridos. Este dato ha sido constatado, tanto en pacientes trasplantados como

en casos de psoriasis u otras enfermedades tratadas con esta medicación. Lo que se conoce sobre el mecanismo de acción de la ciclosporina<sup>6,35,36</sup> en la alteración del metabolismo de los lípidos se puede sintetizar así:

- a) Inhibe la síntesis de ácidos biliares.
- b) En cultivos de células obtenidas de hígado humano, la ciclosporina reduce la actividad de los receptores de LDL. Se desconoce si este efecto es competitivo, pero si que es revertido por los inhibidores de la HMG-Coa reductasa. Estos dos efectos son más que suficientes para justificar la elevación de LDL.
- c) Inhiben la actividad LPL y de HL post-heparina.

Pacientes tratados con tacrólimus<sup>37</sup> tienen niveles más bajos de colesterol y triglicéridos y no se ha demostrado que el micofenolato mofetil tenga efecto sobre el metabolismo de los lípidos.

2. Esteroides. En pacientes trasplantados y con procesos inflamatorios crónicos tratados con esteroides<sup>6</sup> se ha descrito un aumento de LDL colesterol (20%), triglicéridos (10-40%) y de HDL (10%).

Estudios en voluntarios sanos tratados con prednisona a la dosis de 0,35 mg/kg/día mostraron un aumento de HDL colesterol a la primera semana y entre las semanas 2 y 4 de HDL colesterol y de triglicéridos, pero no de LDL<sup>38,39</sup>. Parece, por tanto, que el efecto de los esteroides en el metabolismo de los lípidos depende de la dosis acumulada o del tiempo de tratamiento.

Es difícil valorar el mecanismo de acción de los esteroides sobre los lípidos, dada la resistencia a la insulina que variablemente le acompaña. No obstante, se ha descrito que tienen efecto sobre la HL post-heparina y que su acción sobre la LPL post-heparina es variable. En individuos sanos tratados con esteroides se produce un aumento de tres veces de la LPL post-heparina del tejido adiposo y de un 67% en las células del músculo esquelético. Probablemente este efecto sea la causa principal de la elevación de la HDL.

3. Hipotensores. Los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos (propranolol) y selectivos- $\beta_1$  (metoprolol y atenolol) elevan los triglicéridos (10-36%) y disminuyen la HDL colesterol (13-16%), mientras que no modifican o la elevan en pequeña proporción la LDL (3-6%). Este efecto se cree que es debido a un aumento de la actividad  $\alpha$ -adrenérgica que inhibe la LPL<sup>6</sup>.

Los  $\beta$ -bloqueantes con actividad simpaticomimética (pindolol) y los  $\alpha$ - $\beta$  bloqueantes (labetalol) tienen poco efecto sobre los lípidos.

Los  $\alpha$ -bloqueantes<sup>40</sup> tienen un efecto favorable sobre los lípidos plasmáticos y elevan la HDL colesterol (13-17%) y disminuyen la LDL colesterol (10-14%) y los triglicéridos (9-16%). Este efecto se debe a un aumento de la actividad de la LPL.

Los IECA, ARA y calcio-antagonistas no tienen efecto sobre los lípidos plasmáticos.

4. Diuréticos. La hidroclorotiazida y la clortalidona aumentan la LDL total (5-8%) y triglicéridos (15-17%) y modifican poco la HDL<sup>6</sup>. Este efecto se ha relacionado con un aumento de la resistencia a la insulina.

La furosemida tiene un menor efecto sobre los lípidos y estudios realizados en pacientes tratados con este diurético durante un mes, muestran una elevación de colesterol total de un 7% sin cambio en los triglicéridos. Tratamientos a más largo plazo disminuyen la HDL en un 15%.

Los diuréticos retenedores de potasio tienen poco efecto sobre los lípidos.

## Tabaco

El uso del tabaco aumenta 2-4 veces el riesgo de CI y de otros procesos de base aterosclerótica. Es más, se considera que el tabaco es responsable del 50% de las muertes evitables<sup>41,42</sup> y de la mitad de las de origen cardiovascular. El efecto indeseable del tabaco está relacionado con la cantidad diaria, la duración de la adicción y la edad de iniciación del hábito del tabaco<sup>43</sup>. Así, el riesgo de CI es mayor para los que comienzan a fumar antes de los 15 años. El 36% de la población española es fumadora.

El riesgo de CI en los fumadores es igual en hombres que en mujeres, aunque el abolir la protección relativa de la mujer a la arterioesclerosis, se puede decir que incluso en la mujer es mayor.

Hay relación entre el impacto del tabaco en la CI y los niveles de lípidos en sangre. Un ejemplo claro de ello son los estudios epidemiológicos realizados en Japón que demuestran que en poblaciones con una dieta típica de la zona y con bajos niveles de colesterol, la prevalencia de la CI es pequeña pese a la alta incidencia de fumadores. En cambio, cuando toman una dieta rica en grasa y los niveles de LDL aumentan, el tabaco se convierte en un factor de riesgo independiente de CI. Igual se puede decir de la población europea, donde el impacto del tabaco es menor en países mediterráneos que en los del norte y ello probablemente se explique por los hábitos dietéticos.

La supresión del tabaco disminuye el riesgo de CI en un 50% y a los tres años lo iguala al de los no fumadores. El hecho de que se reduzca tan rápida-

mente hace pensar que su efecto se relacione con la coagulación o con la estabilidad de la placa ateromatosa, aunque para otros autores el daño vascular lo llevan a cabo a través de un aumento de la formación de radicales libres. Pero el hecho es que los fumadores tienen niveles altos de fibrinógeno y ello se asocia con ateromatosis y con complicaciones cardíacas agudas<sup>44</sup>.

## Alcohol

El riesgo del alcohol en la CI está en relación de la cantidad ingerida. No bebedores tienen un mayor riesgo que bebedores moderados<sup>45</sup>. Así, se ha descrito que pequeñas cantidades de alcohol (10-30 g/día de etanol, que equivalen a 1-3 vasos de vino) protegen de la CI. Ello se debe a que el alcohol en pequeñas cantidades aumenta los niveles de HDL y tiene un efecto antiagregante plaquetario y fibrinolítico<sup>46</sup>. En cambio, la toma de mayores cantidades de alcohol se asocia con una mayor mortalidad, probablemente por otras causas no relacionadas con la CI. En general se recomienda, en la población no trasplantada, la toma de 10-30 g/día de alcohol en el hombre y de 10-20 g/día en la mujer y su restricción puede ser necesaria en pacientes con sobrepeso y/o con hipertensión arterial. En la población trasplantada estas indicaciones serían más discutibles, si consideramos el efecto del alcohol en la metabolización de algunos fármacos inmunosupresores.

## Sobrepeso y obesidad

Enfermos con sobrepeso (índice de masa corporal = 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (Índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>) tienen mayor riesgo de CI<sup>47</sup>. Sólo niveles moderados de sobrepeso son suficientes para incrementar el riesgo de CI. El sobrepeso y la obesidad de distribución central de la grasa corporal, son frecuentes en la población con TR.

Los pacientes con obesidad central tienen una alta prevalencia de alteraciones de los lípidos (sobre todo de hipertrigliceridemia y HDL baja), hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa<sup>48</sup>. Este estado incrementa el riesgo de CI. La reducción del peso mejora el control de la presión arterial y la tolerancia a la glucosa. Un ritmo de pérdida de 0,5-1 kg/semana, hasta alcanzar el peso deseado, se considera adecuado.

Para diagnosticar la obesidad central se ha venido utilizando el índice de la circunferencia cadera/cintura y la circunferencia de la cintura a nivel del ombligo. La tabla IV muestra la actitud a seguir según los valores de esta última<sup>49</sup>.

**Tabla IV.** Valores (cm) de la circunferencia de la cintura que señalan la actitud a seguir

	No obesos	Zona de alerta	Tratamiento con dieta
Mujer	< 80	80-87	> 87
Hombre	< 94	94-101	> 101

Estudios epidemiológicos en no trasplantados, demuestran que personas con peso por debajo de la normalidad (índice de masa corporal < 18,5) tienen mayor riesgo de CI que aquellos con peso normal (índice de masa corporal 18,5-25).

### Marcadores de la inflamación

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria y elevaciones plasmáticas de marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva, citocinas, fibrinógeno, moléculas de adhesión, agentes infecciosos, etc., se asocian con CI.

La posible relación entre infección y aterosclerosis se comunica por primera vez en 1970, tras inducir experimentalmente infección por virus del herpes. Estudios epidemiológicos posteriores, basados en la detección de anticuerpos, han señalado una posible relación entre infección y aterosclerosis<sup>50</sup>. Fundamentalmente entre virus del herpes (especialmente CMV), *Helicobacter pilory* (asociación débil) y *Chlamydia pneumoniae* (asociación más fuerte). No obstante, es lógico que haya dificultades para interpretar datos basados en niveles séricos de anticuerpos que más del 50% de la población adulta los tiene elevados. Pero también es cierto, que cada día los datos a favor de la posible participación del *Chlamydia pneumoniae* en la génesis de aterosclerosis son más evidentes. Pacientes seropositivos para el germen tienen niveles altos de fibrinógeno y proteína C reactiva y en el 52% de las lesiones ateromatosas se ha demostrado infección activa.

En un análisis de 220 enfermos con CI se aprecia que hay relación entre los niveles de anticuerpos para *Chlamydia pneumoniae* y el número de acontecimientos coronarios agudos<sup>51</sup>. Dentro del grupo de mayor nivel de anticuerpos, los que reciben azitromicina muestran una tendencia a disminuir los niveles de anticuerpos y el número de eventos coronarios agudos<sup>52</sup>.

En trasplante cardíaco se ha señalado la participación del CMV en la formación de ateromatosis coronaria y en modelos experimentales en ratas se ha comprobado el papel que juega la infección por CMV en la proliferación de la íntima<sup>53</sup>.

### Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido que contiene sulfuro procedente del metabolismo de la cisteína. En 1969 se relacionó por primera vez con la arteriosclerosis, al observar en dos niños con un defecto enzimático homocigoto del metabolismo de la homocisteína, expresado por hiperhomocisteinemia y homocisteinuria, arteriosclerosis importante.

Investigaciones posteriores han confirmado este hecho y actualmente se considera que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de arteriosclerosis. Aunque la hiperhomocisteinemia severa es rara, elevaciones moderadas de homocisteína enfermos sin defectos enzimáticos son más frecuentes y cursan de forma asintomática hasta la tercera o cuarta década de la vida en la que se descubre enfermedad coronaria prematura. Hoy tenemos datos epidemiológicos suficientes para poder apoyar que la hiperhomocisteinemia provoca aterosclerosis coronaria, cerebral y vascular periférica, aunque no se conozca en su totalidad la vía por la que produce la lesión vascular. No obstante, se sabe que la homocisteína es un tóxico del endotelio y como tal disminuye el óxido nítrico disponible, tiene actividad procoagulante e incrementa la formación de colágeno<sup>54-56</sup>. El mecanismo propuesto<sup>54</sup> para explicar la fisiopatología de la arteriosclerosis inducida por homocisteína se muestra en la figura 1.

Datos experimentales apoyan que la homocisteína produce disfunción del endotelio y aumento de la actividad de las plaquetas. Estudios en humanos demostraron que la aterosclerosis inducida por la homocisteína se caracteriza por un acúmulo de plaquetas y por la formación de trombos sobre la zona de la lesión endotelial. La homocisteína es oxidada rápidamente cuando se añade al plasma y forma superóxido y peróxido de hidrógeno que producen daño vascular.

La homocisteína se metaboliza por remetilación o por trans-sulfuración. En la primera vía la homocisteína adquiere un grupo metilo procedente del N-metil-tetrahidrofolato en una reacción catalizada por la sintasa de metionina y en la que la vitamina B<sub>12</sub> actúa como cofactor. En situaciones en las que hay un exceso de metionina o se requiere la síntesis de cisteína, la homocisteína entra en la vía de la trans-sulfuración. En esta vía, la homocisteína se condensa con serina para formar cistationina en una reacción catalizada por la vitamina B<sub>6</sub>. Por ello, suplementos de ácido fólico, piridoxina y vitamina B<sub>12</sub> son efectivos en reducir los niveles de homocisteína. En la mayoría de los enfermos dosis bajas de 1 a 5 mg/día de folato normaliza los niveles de homocisteína en un período de 4-6 semanas. En un



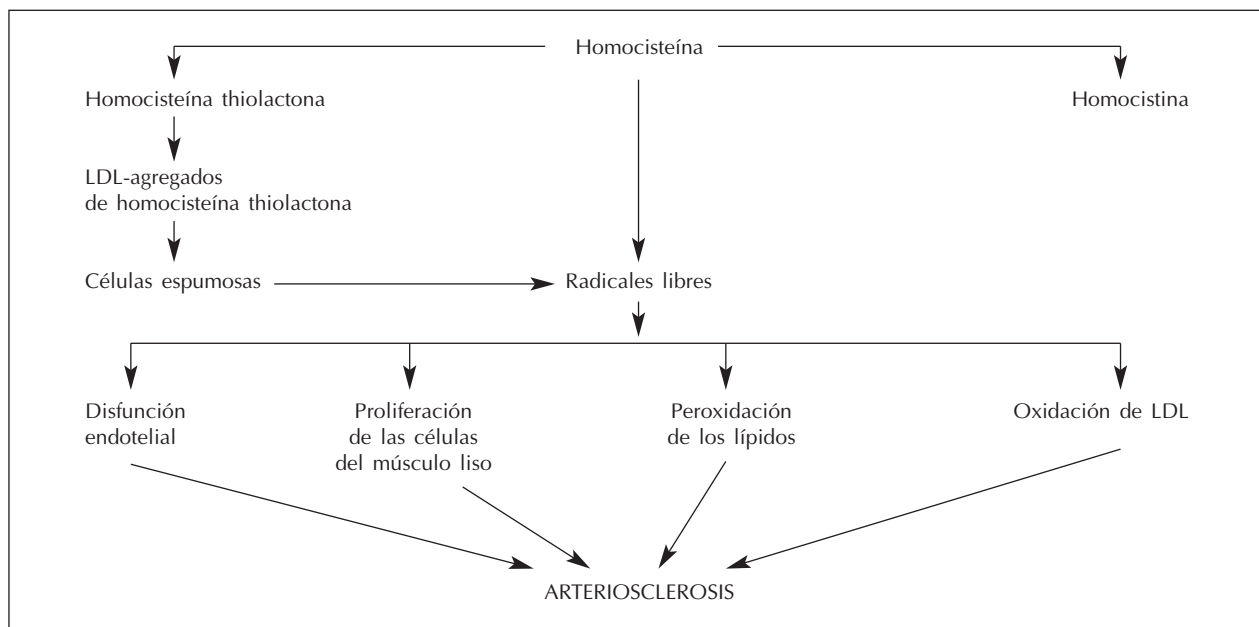


Fig. 1.—Fisiopatología de la arteriosclerosis inducida por homocisteína.

meta-análisis<sup>57</sup> se estima que el 10% del riesgo de enfermedad coronaria de la población general es atribuible a la elevación de la homocisteína y que un incremento en plasma de 5  $\mu\text{moles/l}$  tiene el mismo efecto que la elevación en el colesterol de 20 mg/dl.

En TR se desconoce, de momento, el papel que tiene la homocisteína, pero se tiene la sospecha de que puede ser un factor de riesgo de arteriosclerosis al apreciarse niveles más elevados de homocisteína que en la población no trasplantada. Lo que sí está claro es que los enfermos en hemodiálisis y diálisis peritoneal tienen niveles de homocisteína en plasma de dos a cuatro veces los de la población normal<sup>58</sup>.

### Factores genéticos

Los factores genéticos son determinantes del desarrollo de la CI. Cuando analizamos los factores genéticos debemos tener en cuenta la historia familiar, fenotipo y genotipo.

La historia familiar de CI es un factor de riesgo. Las posibilidades de CI se incrementan si el parentesco es de primer grado, si hay un alto porcentaje de familiares afectados y si los miembros de la familia han desarrollado CI jóvenes<sup>59</sup>.

Hay fenotipos de alto riesgo de CI. Como el de la Lp a. La variabilidad del gen de la Lp a es el res-

ponsable del 90% de las diferencias de esta lipoproteína en la población normal. También, factores genéticos modulan los niveles de homocisteína, que en la actualidad se considera un factor de riesgo de daño vascular.

En relación con los genotipos se puede decir que los polimorfismos funcionales son frecuentes y afectan a la regulación de los genes. Esto puede inducir a una variabilidad de mecanismos biológicos de consecuencias negativas. Hay alelos que individualmente tienen poco efecto, pero cuando se asocian entre sí o con factores ambientales multiplican su efecto. Estas situaciones son las responsables de la mayoría de los componentes genéticos de la CI. En este sentido se han investigado genes en relación con apoproteínas, lipoproteína lipasa, fibrinógeno, enzima de conversión de la angiotensina (ACE), de los receptores de la angiotensina, etc. El polimorfismo mejor estudiado es el de la ACE<sup>60</sup>. Parece ser que tiene un efecto modulador de factores de inducción y se ha descrito que modifica la respuesta hipertrófica cardíaca al ejercicio físico, la evolución de la función cardíaca post-infarto y la supervivencia de enfermos con insuficiencia cardíaca.

El polimorfismo del gen del fibrinógeno puede afectar la respuesta del fibrinógeno al tabaco y actualmente se analizan otros polimorfismos y su influencia en la CI.

**Tabla V. Recomendaciones para el estudio y prevención de los factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante renal. Medidas generales**

*NORMAS GENERALES*

1. Realizar ejercicio físico regularmente.
2. Abstinencia o mínima ingesta de alcohol.
3. Dieta mediterránea.

*DIABETES POSTRASPLANTE*

1. La diabetes mellitus postrasplante (DMPT) debe ser identificada mediante análisis regulares de glucosa en ayunas y/o medición de la HbA1c. La DMPT debe ser tratada adecuadamente para alcanzar la glucemia normal.
2. La terapia inmunosupresora debe ser ajustada para revertir o mejorar la DMPT.

*OBESIDAD*

1. La obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>) y el sobrepeso se asocian con una prevalencia aumentada de enfermedad cardiovascular postrasplante. En estos pacientes se recomienda una dieta adecuada y un cambio en el estilo de vida.

*TABACO*

1. El tabaco se asocia con una alta frecuencia de enfermedad cardiovascular postrasplante y puede influenciar negativamente la supervivencia del injerto y del receptor. Se recomienda por tanto medidas activas contra el tabaco.

*HIPERHOMOCISTEINEMIA*

1. Aunque no existe en este momento una relación clara entre la presencia de hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular postrasplante, se puede indicar la medición de los niveles de homocisteína en sangre y posiblemente el tratamiento con ácido fólico en los casos de hiperhomocisteinemia, dada la inocuidad del mismo.

*ANEMIA*

1. La corrección de la anemia, presente en el 30% de los enfermos con trasplante renal funcionante, puede ser útil para evitar el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda, pudiendo contribuir por tanto a la disminución de la mortalidad cardiovascular.

**Estrés**

Datos epidemiológicos apoyan la relación entre el estrés y la CI. Se ha sugerido que el estrés puede actuar a través de alteraciones del sistema neuroendocrino, de la hemostasia y del sistema nervioso autónomo. Es importante destacar la asociación entre estrés y estatus social, depresión, personalidad y estados de irritación<sup>61</sup>. La asociación de estos factores multiplica su efecto.

Estudios epidemiológicos apoyan la participación del estatus socioeconómico en el efecto del estrés sobre la CI. En general se considera que situaciones de bajo estatus socioeconómico y laboral tienen una mayor participación en el efecto del estrés sobre la CI<sup>62</sup>.

Las situaciones emocionales, depresión y estado de estrés son factores independientes de riesgo de

CI. El infarto agudo de miocardio que se asocia con depresión tiene un peor pronóstico<sup>63</sup>.

**Anemia postrasplante**

La anemia es un hecho relativamente frecuente en los enfermos con trasplante renal. Puede contribuir al desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda, factor muy importante que favorece la mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, es necesario un control adecuado de la anemia en estos pacientes, ya que puede evitar la presencia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

En resumen, para la prevención de la mortalidad cardiovascular postrasplante varias medidas generales son necesarias (ver tabla I): normas generales aplicables a la población no trasplantada, prestando es-

pecial atención a la prevención de la diabetes, obesidad, tabaquismo, control de la hiperhomocisteinemia y seguramente también control estricto de la anemia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gray JR, Kasiske BL: Patient and renal allograft survival in the late post-transplant period. *Seminars in Nephrology* 12: 343-352, 1992.
- Braun WE: Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 37: 1363-1378, 1990.
- Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE: Hyperlipidemia in renal transplant patients. *J Intern Med* 239: 407-415, 1996.
- Kobashigawa JA, Kasiske BL: Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 63: 331-338, 1997.
- Hilbrands LB, Demacker PN, Hoitsma AJ: The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 5: 2073-2081, 1995.
- Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH: Drugs causing dyslipoproteinemia. *End Metab Clin North Am* 27: 677-696, 1998.
- Lardinois CK, Neuman SL: The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 148: 1280-1288, 1988.
- Soriguer FJ, Lillo JA, Tinahones FJ, González-Molina M, Cabello M, Burgos D, Esteve I, García-Arnes J, Garriga MJ, Oliveira G, Pareja A: Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients with well controlled hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 8: 107-116, 1998.
- Rigatto C, Singal PK: Oxidative stress in uremia: impact on cardiac disease in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 12: 91-96, 1999.
- Diet, nutrition and prevention of chronic diseases: Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 797. World Health Organization. Geneva, 1990.
- Katan MB, Grundy SM, Willet WC: Beyond low fats. Clinical debate. *N Engl J Med* 337: 563-567, 1997.
- López-Miranda J, Gómez P, Castro P, Marín C, Paz E, Bravo MD, Blanco J, Jiménez-Perepérez, Fuentes F, Pérez-Jiménez F: La dieta mediterránea mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. *Medicina Clínica* 115 (10) 361-365, 2000.
- Garg A: High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 67 (Supl. 3): 577-582, 1998.
- Espino A, López-Miranda J, Castro P, López-Segura F, Paniagua J, Blanco A: Interacción de la grasa monoinsaturada y colesterol de la dieta sobre la presión arterial y la insulina en sujetos sanos. *J Hipertensión* (ed. Esp.) 1 (Supl. 1): 60-64, 1994.
- López Segura F, Velasco F, López-Miranda J, Castro P, López Pedrera R, Blanco A: Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vas Bil* 16: 82-88, 1996.
- Gutfinger T: Polyphenols in olive oil. *J Am Oil Chem Soc* 68: 966-968, 1991.
- National Cholesterol Education Program: Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel II). *Circulation* 89: 1329-1445, 1994.
- Wood DA, Riemersma RA, Butler S: Linoleic and eicosapentaenoic acids in adipose tissue and platelets and risk of coronary heart disease. *Lancet* I: 177-183, 1987.
- Ness A, Powles JW: Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol* 26: 1-13, 1997.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek A: A clinical trial of effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 336: 1117-1124, 1997.
- Rosengren A, Wilhelmsen L: Physical activity protects against coronary death from all causes in middle-age men. Evidence from a 20-year follow up of the primary prevention study in Goteborg. *Ann Epidemiol* 7: 69-75, 1997.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M: Changes in physical activity mortality and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 351: 1603-1608, 1998.
- O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 80: 234-244, 1989.
- González Molina M, Cabello M, Tinahones F, Burgos D, Lillo J, Soriguer F, Calvar C, Rodríguez MA: Hiperlipoproteinemia en el trasplante renal: respuesta a dieta hipocalórica, ejercicio físico y lovastatina. *Nefrología* XVI: 359-364, 1996.
- A desk top guide to the management of risk factors for coronary heart disease. European Atherosclerosis Society, 1992.
- Laakso M, Lehto S: Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 5: 294-315, 1997.
- Haffner SM, Miettinen H: Insulin resistance implications for type 2 diabetes mellitus: how sweet it is... or is it? *Lancet* 350 (Supl. I): 4-9, 1997.
- Haffner SM, Miettinen H: Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 103: 152-162, 1997.
- Alberti KGMM, Zimmet P: For the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and clarification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 15: 539-553, 1998.
- Malmberg K, Ryden L, Efendic S: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26: 57-65, 1995.
- Frutos MA, González Molina M, Soriguer F, Esteve I, Soriguer R, Peran S, Martín Reyes G, Cabello M, Valera A, López de Novales E: Insulina, péptido C y aclaramiento hepático de insulina en trasplantados renales tras sobrecarga oral e intravenosa de glucosa. *Nefrología* V: 233-240, 1985.
- Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin J: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311: 501, 1984.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 308: 81-106, 1994.
- The Medical Research Council's General Practice Research Framework: Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 351: 233-241, 1998.
- Derfler K, Hayde M, Heinz G, Hirschl MM, Steger G, Hauser ACH, Balcke P, Widhalm K: Decreased postheparin lipolytic activity in renal transplant recipients with cyclosporin. *A Kidney Int* 40: 720-727, 1991.
- López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Gómez Gerique JA: Effect of cyclosporin on plasma lipoprotein lipase activity. *Clin Biochem* 25: 387-395, 1992.
- Armstrong VW, Kaltefleiter M, Luy-Kaltefleiter M: Metabolic liver function and lipoprotein metabolism after orthotopic liver

- transplantation in patient with immunosuppressive therapy with FK506 or cyclosporin. *Transplant Proc* 27: 1201-1203, 1995.
38. Ettinger WH, Klinefelter HF, Kwiterovitch PO: Effect of short-term, low-dose corticosteroids on plasma lipoprotein lipids. *Atherosclerosis* 63: 167-172, 1987.
  39. Ettinger WH Jr, Hazzard WR: Prednisone increases very low density lipoprotein and high density lipoprotein in healthy men. *Metabolism* 37: 1055-1058, 1988.
  40. Pool JL, Taylor AA, Nelson EB: Review of the effects of doxazosin, a new selective alpha 1-adrenergic inhibitor, on lipoproteins in patients with essential hypertension. *Am J Med* 87: 57S-61S, 1989.
  41. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW: The human cost of tobacco use (first of two parts). *N Engl J Med* 330: 907-912, 1994.
  42. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW: The human cost of tobacco use (second or two parts). *N Engl J Med* 330: 975-980, 1994.
  43. Wilhelmsen L: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 115: 242-249, 1988.
  44. Keys: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
  45. Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT, Vuong CV: Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. *Am J Epidemiol* 146: 495-501, 1997.
  46. Renaud S, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC: Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly prospective heart disease study. *Am J Clin Nutr* 55: 1012-1017, 1992.
  47. Rimm EB, Stamfer MJ, Giovannucci E: Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 141: 1117-1127, 1995.
  48. Reaven GM: Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988.
  49. Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ: Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factor: prevalence study in a random sample. *Br Med J* 311: 1401-1405, 1995.
  50. Danesh J, Collins R, Peto R: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 350: 430-436, 1997.
  51. Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA: Specificity of detection of chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Am J Pathol* 150: 1785-1790, 1997.
  52. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall M, Kashi JC, Camm AJ: Elevated chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in males survivors of myocardial infarction. *Circulation* 96: 404-407, 1997.
  53. Epstein SE, Speir E, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T: The role of infection in restenosis and atherosclerosis; focus on cytomegalovirus. *Lancet* 348: 13-17, 1996.
  54. Welch GN, Loscalzo J: Mechanism of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338: 1042-1050, 1998.
  55. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ: Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 272: 17012-17017, 1997.
  56. Majors A, Ehrarrt LA, Pezacka EH: Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2074-2081, 1997.
  57. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274: 1049-1057, 1995.
  58. Tamura T, Johnston KE, Bergman SM: Homocysteine and folate concentrations in blood from patients treated with hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 7: 2414-2418, 1996.
  59. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, De Faire U: Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 330: 1041-1046, 1994.
  60. Cambien F, Evans AE: The angiotensin-I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and coronary heart disease. *Eur Heart J* 16 (Supl. K): 13-22, 1995.
  61. Barefoot JC, Schroll M: Symptoms of depression, acute myocardial infarction and total mortality in a community sample. *Circulation* 93: 1976-1980, 1996.
  62. Orth-Gomer J, Chesny MA: Social stress/strain and heart disease in women. Desmond GGJ, Wenger NK (eds.) *Women and Heart Disease*. Guildford and King's Lynn: Biddles Ltd. pp. 407-420, 1997.
  63. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression in and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 91: 999-1005, 1995.

## Parte II. Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular y pautas de tratamiento postrasplante

La hipertensión arterial es una complicación habitual tras el trasplante renal, con una prevalencia superior al 50% en pacientes con injerto renal normofuncionante<sup>1-9</sup>. Estas cifras se incrementan en caso de nefropatía crónica del injerto llegando hasta el 100% en alguna series. Es difícil de analizar el valor pronóstico que tienen las cifras de presión arterial en los estudios de supervivencia, puesto que el tratamiento aplicado, sus modificaciones a lo largo del tiempo y las cifras puntuales de presión arterial (recogidas no siempre en condiciones ideales),

junto a la necesidad de realizar estudios a largo plazo, no han dado a esta variable la importancia que realmente tiene.

Recientemente Opelz y cols., basándose en los datos del Registro Europeo de Trasplantes Renales (CTS), han demostrado una relación estrecha entre la hipertensión arterial y la supervivencia del injerto renal, concluyendo que la hipertensión arterial es un factor predictivo capaz de modificar significativamente de forma negativa la supervivencia del injerto renal a largo plazo<sup>10,11</sup> (tabla I).

**Tabla I. Recomendaciones para el estudio y prevención de los factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante renal**

<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTRASPLANTE</b>	
1. La HTA postrasplante es frecuente después del trasplante renal y su origen es multifactorial. La HTA pretrasplante, la nefropatía crónica del injerto y el tratamiento inmunosupresor son las causas más frecuentes de HTA postrasplante. Se recomienda por tanto una cuidadosa monitorización y tratamiento de la HTA postrasplante.	
2. La HTA postrasplante se asocia con una incidencia aumentada de enfermedad cardiovascular postrasplante en los pacientes con trasplante renal y es un factor de riesgo independiente para el fallo del injerto. Por lo tanto, se recomienda un control estricto de las cifras de tensión arterial (menos de 130/85 mmHg en los pacientes sin proteinuria y menos de 125/75 mmHg para los pacientes proteinúricos). Las medidas generales y el tratamiento farmacológico son necesarios en muchos casos. En los pacientes con proteinuria, los agentes antihipertensivos y antiproteinúricos pueden ser indicados. Se recomienda también un control estricto de la glucosa en sangre.	
3. En los pacientes con HTA mal controlada y/o deterioro de la función renal, se deben descartar otras causas de HTA, especialmente la estenosis de arteria renal.	

### ¿QUÉ SE CONSIDERA HIPERTENSIÓN EN EL PACIENTE TRASPLANTADO?

Actualmente no existe un consenso universal sobre las cifras que definen la hipertensión en los pacientes portadores de un trasplante renal. Esto hace difícil definir protocolos de actuación y estudios de supervivencia y morbi-mortalidad.

#### Definición de hipertensión

Es lógico pensar que los mismos criterios aplicados por el «Joint National Committee», para los pacientes de alto riesgo deberían ser válidos y aplicables en los pacientes trasplantados. Siguiendo las recomendaciones del mencionado comité se define la hipertensión como «una presión arterial sistólica de 140 mmHg o superior, una presión arterial diastólica de 90 mmHg o superior o como la necesidad de tomar tratamiento antihipertensivo». El objetivo de identificar y tratar la hipertensión es reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y la morbilidad y mortalidad asociadas a ellas. Según esto se pueden clasificar las cifras de HTA en:

Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	< 130	y	< 85
Límite superior normalidad	130-139	o	85-90
Hipertensión Estadio I	140-159	o	90-99
Estadio II	160-179	o	100-109
Estadio III	≥ 180	o	≥ 110

### CAUSAS DE HIPERTENSIÓN EN EL PACIENTE CON UN TRASPLANTE RENAL

#### Causas de hipertensión post-trasplante

Relacionada con el injerto    Sin relación con el injerto

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recurrencia GN original.</li> <li>• Rechazo crónico.</li> <li>• Estenosis arterial renal.</li> <li>• Tto. Inmunosupresor: esteroides, ciclosporina, FK-506.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riñones nativos.</li> <li>• Hipertensión previa al TR.</li> <li>• Otras causas HTA</li> <li>• Secundaria.</li> </ul> |
|---|---|

### Porcentaje de pacientes trasplantados renales que presentan HTA en España

En la actualidad en nuestro país, se desconoce la prevalencia exacta de la HTA en los pacientes portadores de un injerto renal funcionante. Estudios puntuales y restringidos sugieren cifras de prevalencia de HTA parecidas a las reportadas en la literatura, más del 50% de los trasplantados renales normofuncionantes serían hipertensos, siendo este porcentaje superior al 75% en trasplantados renales con disfunción del injerto<sup>3</sup>.

Sería muy interesante conocer de la forma más precisa posible estos datos, para poder plantear pautas de actuación, control y seguimiento en esta población de alto riesgo. De esta forma en un futuro se podría incidir sobre esta variable, en un intento de mejorar tanto la supervivencia del paciente y del injerto así como su calidad de vida.

### PACIENTES BAJO TRATAMIENTO HIPOTENSOR, PAUTAS DE TRATAMIENTO, RESPUESTA Y CONTROL DE LA POBLACIÓN TRASPLANTADA

El manejo óptimo de la hipertensión arterial en el paciente trasplantado renal está por definir<sup>12</sup>. No

existe uniformidad de criterio en el enfoque terapéutico de la HTA en el trasplantado renal.

Probablemente los calcioantagonistas constituyen el grupo terapéutico más utilizado en el trasplante renal, por cuatro motivos fundamentales: 1) Eficacia antihipertensiva. 2) Facilidad y seguridad de manejo. 3) Teórica prevención de la nefrotoxicidad inducida por CsA. 4) Ahorro en la dosis de CsA por inhibición del metabolismo hepático. Los calcioantagonistas representan un tratamiento antihipertensivo seguro y eficaz, con amplia utilización en el trasplante renal<sup>13</sup>. La principal limitación de los CC son sus efectos secundarios, especialmente el desarrollo de edemas maleolares y la hipertrofia gingival.

La utilización IECAs ha estado muy restringida en el trasplante renal por el temor a la insuficiencia renal aguda en caso de estenosis de la arteria renal del injerto. A pesar de este teórico riesgo, los IECAs han demostrado una gran eficacia antihipertensiva en el trasplante renal, no sólo en el control de la hipertensión arterial sino también en el tratamiento de la proteinuria y en la prevención de la progresión de insuficiencia renal en la nefropatía crónica del injerto renal<sup>14</sup>. El efecto sobre la hemodinámica renal ejercido por los IECAs con una vasodilatación preferentemente sobre la arteriola eferente, permite disminuir la presión intraglomerular y la presión de filtración, presente con frecuencia en el riñón trasplantado debido a la hipertensión arterial sistémica, a la masa nefronal reducida, a la terapia inmunosupresora con inhibidores de la calcineurina y al rechazo crónico. Además, los IECAs tendrían otro valor añadido al bloquear los efectos antiproliferativos de la angiotensina II.

Actualmente ha aparecido una nueva generación de fármacos hipotensores que actúan bloqueando los receptores tipo I de angiotensina II (antagonistas ATII) (ARAs)<sup>15</sup>. Como ventaja adicional respecto a los IECAs, los ARAs bloquean únicamente los receptores AT1, dejando libres los AT2, con lo cual la ATII puede unirse a estos receptores AT2 desarrollando efectos antiproliferativos. Por otro lado, los ARAs no inhiben el metabolismo de la bradikinina, con lo cual no presentan los efectos secundarios característicos de los IECAs, especialmente la tos. Respecto a su efecto sobre la hemodinámica glomerular, probablemente tiene un efecto más selectivo que los IECAs sobre la arteriola eferente, por lo cual disminuyen más la presión intraglomerular y la presión de filtración glomerular, controlando mejor el síndrome de hiperfiltración glomerular. Estudios recientes y preliminares apuntan al efecto antiproliferativo de los ARAs, con disminuciones significativas en los niveles plasmáticos de TGF- $\beta$ <sup>16</sup>. Su tolerancia es en general excelente, con mínimos efectos secundarios, y sin necesidad de modificar las dosis por la presencia de insuficiencia renal<sup>15</sup>.

Otra familia de fármacos antihipertensivos ampliamente utilizados son los  $\beta$ -bloqueantes, con buena efectividad hipotensora y demostrada eficacia en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda. Su utilización en trasplante renal tiene limitaciones, por la etiología de la hipertensión arterial, y por las características de los pacientes (edad avanzada y patología asociada). A pesar de ello, como segundo fármaco antihipertensivo supone una opción válida, segura y efectiva<sup>12</sup>.

Los alfa-bloqueantes (doxazosina) representa otra familia de fármacos antihipertensivos, de amplia utilización, con la ventaja añadida de su efecto beneficioso sobre la hipertrofia prostática. Su utilización en el trasplante renal, no plantea demasiados problemas de tolerancia ni de interacciones medicamentosas, pero tienen la limitación de su efectividad como fármaco antihipertensivo, al presentar los pacientes tolerancia al fármaco, lo que obliga a aumentar progresivamente las dosis. Otro inconveniente de los alfa-bloqueantes son los episodios frecuentes de hipotensión ortostática al inicio y durante el tratamiento.

Finalmente, los diuréticos con una efectividad limitada como fármaco hipotensor, se deberían de restringir en el paciente trasplantado renal a la combinación con otros fármacos antihipertensivos, especialmente ARAs o calcioantagonistas, o en pacientes con problemas cardíacos (ICC) o edemas periféricos.

En resumen, el tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente trasplantado renal está poco estandarizado. Probablemente los dos grupos terapéuticos principales en su tratamiento son los *calcioantagonistas* por su seguridad y eficacia, y los *IECAs/ARAs* por sus características farmacológicas, mecanismo de acción, tolerancia clínica y posible efecto antiproliferativo. La elección de un primer fármaco antihipertensivo dependerá de las características clínicas del paciente, del momento de evolución del trasplante renal y del tratamiento inmunosupresor de base. La presencia de hipertensión arterial severa sin repercusión funcional podría ser una indicación de CC, mientras que la presencia de afectación renal en forma de proteinuria justificaría la utilización de los IECAs/ARAs. En caso de utilizar los IECAs/ARAs recomendamos iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir incrementando las dosis de forma progresiva según necesidades y tolerancia del paciente. En caso de no controlar correctamente la tensión arterial con un sólo fármaco, la mejor asociación es de un CC con un IECA/ARA, con buena tolerancia y respuesta. En caso de necesitar un tercer fármaco, lo ideal es utilizar un alfa o beta-bloqueante, asociado a CC más IECA/ARA. El cuarto escalafón en el tratamiento de la hipertensión arterial en el trasplante renal son los diuréticos.

**Tabla II.** Tratamiento de la hipertensión arterial post-trasplante

- IECA/ARA // Calcioantagonistas.
- B-bloqueantes // Alfa-bloqueantes.
- Diuréticos (asociados/ICC/edemas).

Por último, es importante reseñar que en los pacientes que presentan HTA mal controlada y/o deterioro de la función renal se deben descartar otras causas de HTA especialmente la estenosis de arteria renal. En este sentido la ecografía doppler del riñón trasplantado, el scanner helicoidal y la arteriografía son útiles para el diagnóstico<sup>17</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE y cols. for the American Society of Transplantation: Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: S1-S86, 2000.
2. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A: Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4 (Supl. 1): S30-S38, 1994.
3. Pére Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Fernández Rivera C, Valdés F: Early immunologic and non-immunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 51: 290-295, 1999.
4. Mailloux LU, Levey AS: Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S120-S141, 1998.
5. Takeshi F, Burdmann EA, Bennett WA: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations. *Semin Nephrol* 17: 34-45, 1997.
6. De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WA: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 35: 333-346, 2000.
7. Womer KL, Vella JP, Sayegh: Chronic allograft dysfunction: mechanisms and new approaches to therapy. *Semin Nephrol* 20: 126-147, 2000.
8. Barbagallo CM, Pinto A, Gallo S y cols.: Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients: relationships with cardiovascular risk factors and plasma lipoproteins. *Transplantation* 67: 366-371, 1999.
9. Kasiske BL: Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 20: 170-187, 2000.
10. Opelz G, Wujciak T, Ritz E for the Collaborative Transplant Study: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 53: 217-222, 1998.
11. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI: Arterial hypertension and renal allograft survival. *J Am Med Assoc* 283: 633-638, 2000.
12. Olyaei AJ, Demattos AM, Bennett WM: A practical guide to the management of hypertension in renal transplant recipients. *Drugs* 58: 1011-1027, 1999.
13. Morales JM, Rodríguez Paternina E, Araque A y cols.: Long-term protective effect of a calcium antagonist on renal function in hypertensive renal transplant patients on cyclosporine therapy: a 5 year prospective randomized study. *Transplant Proc* 26: 2598-2599, 1994.
14. Mourad G, Ribstein J, Minran A: Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporin-treated renal transplants. *Kidney Int* 43: 219-214, 1993.
15. Del Castillo D, Campistol JM, Guirado I y cols.: Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 68: S135-S139, 1998.
16. Campistol JM, Iñigo P, Jiménez W y cols.: Losartan decreases plasma levels of TGF-β1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 56: 714-719, 1999.
17. Rengel M, Gomes da Silva G, Inchaustegui L y cols.: Renal artery stenosis after kidney transplantation: diagnostic and therapeutic approach. *Kidney Int* 68: S99-S106, 1998.

## Parte III. Hiperlipemia como factor de riesgo cardiovascular y pautas de tratamiento postrasplante

La enfermedad cardio y cerebrovascular es la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes trasplantados<sup>1-4</sup>. Su etiología es múltiple pero es la dislipemia junto a la hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo, la hipercoagulabilidad, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la obesidad, los principales factores de riesgo<sup>3</sup>. Aproximadamente a los 2 años del trasplante renal y ya cuando el régimen de inmunosupresión se ha reducido y es estable, el 75% de los pacientes presentan hipercolesterolemia y el 30% hipertrigliceridemia<sup>2</sup>. La dislipemia en los pacientes trasplantados se define por presentar un

colesterol total > 220 mg/dl, LDL > 130 mg/dl, Lp (a) > 30 mg/dl, y HDL normal. Su incidencia es alrededor del 50% y su duración es permanente. La etiología de este trastorno lipídico es multifactorial estando implicados: factores genéticos, dislipemia pretrasplante, tratamiento inmunosupresor, proteinuria, grado de función renal, hiperglucemia, hiperinsulinemia, uso de diuréticos, sobrepeso, sedentarismo, tabaco y exceso de alcohol<sup>5,6</sup>.

Los niveles de Lp(a) están frecuentemente elevados, especialmente en los que se acompañan de proteinuria. Esta parece jugar un papel muy importante

en la etiopatogenia de la arteriosclerosis, fundamentalmente en pacientes que han padecido una infección por CMV y HSV<sup>5</sup>. Hay una correlación entre las concentraciones de anticuerpos anti-CMV y el grado de arteriosclerosis, el cual es más fuerte y sólo se produce cuando las concentraciones de Lp (a) y fibrinógeno se encuentran por encima de la media, lo que daría la formación de macromoléculas de fibrinógeno-lipoproteínas en el interior de la pared arterial, lo cual contribuye a la génesis de los ateromas<sup>7,8</sup>. Existe también una elevación de los niveles de homocisteína.

La inmunosupresión con esteroides y los inhibidores de la calcineurina, con mayor intensidad la ciclosporina que el tacrólimus, han demostrado aumentar los niveles de lipoproteínas<sup>1,3,9-13</sup>. Los esteroides inducen a bien una resistencia de la insulina periférica lo que constituye un incremento en la síntesis y alteración en el metabolismo de los lípidos conteniendo ApoB. Los inhibidores de la calcineurina, son agentes lipofílicos y se ha postulado que la hipercolesterolemia puede ocurrir al menos en parte debido a: una acción competitiva entre la LDL y los receptores LDL; inhibición enzimática de la síntesis de ácidos biliares y su excreción por acción directa sobre el citocromo P-450, y disminución en la actividad de los enzimas lipolíticos, lo que contribuye a empeorar el metabolismo de las lipoproteínas, fundamentalmente en presencia de insuficiencia renal.

Recientemente existen distintas pautas farmacológicas encaminadas al tratamiento de la dislipemia después del trasplante renal. Así la dieta ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la hipertrigliceridemia pero no es así en el descenso de la LDL por lo que es necesario medidas farmacológicas. El tratamiento de la dislipemia en los pa-

cientes trasplantados no está aún suficientemente demostrado que logre reducir la morbi-mortalidad cardiovascular. Sin embargo, hoy no hay duda que la reducción y control de las fracciones lipídicas aterogénicas en la población general disminuye la mortalidad y enfermedad isquémica coronaria, lo que hace pensar que por extensión pueda tener el mismo efecto sobre la población trasplantada. Por todo esto, es por lo que debemos esforzarnos en normalizar y controlar la dislipemia después del trasplante renal<sup>14</sup>.

#### **TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL (tabla I y II)**

1. Normas generales: Se debe evitar el sedentarismo, procurando para ello realizar ejercicio físico diario, fundamentalmente caminando. No fumar y abstinencia o mínima ingesta de alcohol (tabla I).

2. Dieta: Enfocada fundamentalmente en reducir las fracciones lipídicas aterogénicas y control del peso, evitando el sobrepeso lo que suele estar presente en más del 60% de los pacientes.

La dieta aconsejable es la conocida «dieta mediterránea», la cual es una modificación de la dieta recomendada por la American Heart Association a la que se le incrementa la ingesta de grasas monosaturadas (aceite de oliva) y alimentos ricos en fibras, y que ha demostrado recientemente que a las 10 ó 12 semanas disminuye los niveles de colesterol total en un 10%; los triglicéridos en un 6,5%, la LDL en un 10,4% y la fracción LDL/HDL en un 10%, mientras que no se modifican los niveles de HDL<sup>15</sup>.

3. Considerar tratamiento inmunosupresor: Reducción o retirada completa de los esteroides si la

---

**Tabla I. Recomendaciones para el estudio y prevención de los factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante renal**

---

#### **HIPERLIPIDEMIA POSTRASPLANTE**

1. Se recomienda realizar frecuentes determinaciones de colesterol, HDL-C, LDL-C y triglicéridos para identificar a los pacientes con hiperlipidemia.
  2. La hiperlipidemia debe ser tratada para mantener unos niveles de colesterol/triglicéridos en límites aceptables.
  3. El manejo de la hiperlipidemia postrasplante debe ser el mismo que en la población en diálisis junto con la modificación del protocolo inmunosupresor.
  4. Los pacientes tratados deben ser monitorizados para diagnosticar los efectos adversos de las drogas hipolipemiantes o las interacciones con las drogas inmunosupresoras.
-



**Tabla II.** Consideraciones terapéuticas de la hiperlipemia postrasplante

1. Normas generales:
  - Evitar sedentarismo.
  - Evitar sobrepeso.
  - No fumar.
  - Abstinencia o mínima ingesta de alcohol.
2. Dieta:
  - Se recomienda la dieta mediterránea (ver antes).
3. Considerar cambios en el tratamiento inmunosupresor:
  - Reducción o retirada de corticoides si es posible.
  - Reducir la dosis de ciclosporina o valorar el cambio a tacrólimus.
  - Si la dislipemia está presente antes del trasplante, en enfermos con un alto riesgo cardiovascular, es recomendable iniciar tratamiento inmunosupresor con tacrólimus.
  - Para el establecimiento de nuevos protocolos de inmunosupresión debe tenerse en cuenta su efecto en los factores de riesgo cardiovascular, como la hiperlipemia.
4. Drogas específicas:
  - Inhibidores de la HM G-CoA reductasa:
    - Pravastatina: 10-40 mg/día.
    - Fluvastatina: 20-80 mg/día.
    - Sinvastatina: 5-60 mg/día.
    - Atorvastatina: 5-60 mg/día.
  - Resinas de Ac. biliares: Colesteramina.
  - Ácido nicotínico: Ácido nicotínico.
  - Fibratos: Gemfibrozil.
  - Antioxidantes: Probucof.
5. L-Aféresis
 

Únicamente en pacientes hipercolesterolemia severa con cardiopatía isquémica, arteriosclerosis cerebral y periférica graves y sin respuesta al tratamiento anterior.

hiperlipemia se acompaña también de cifras altas de HDL ya que los esteroides juegan un papel favorable sobre la HDL incrementándola y su suspensión puede disminuir dicha fracción protectora.

Dado el efecto hiperlipemiente ampliamente demostrado de los inhibidores de la calcineurina, más significativo la ciclosporina que el tacrólimus, como reflejan los trabajos recientemente publicados, se debe considerar si los pacientes que están en tratamiento con ciclosporina bien disminuirla a dosis más bajas, asociándolo a mofetil micofenolato o valorar el cambio a tacrólimus. Es por ello, que este es uno de los principales argumentos por los que actualmente la utilización del tacrólimus sea preferible a la ciclosporina como tratamiento de inicio en la inmunosupresión de los pacientes trasplantados.

En el futuro, cualquier nuevo inmunosupresor, deberá valorarse sobre el efecto o no hiperlipemiente antes de ser incluido en un protocolo de inmunosupresión.

## DROGAS ESPECÍFICAS

### Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa

La creciente experiencia con inhibidores de la hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa, demuestra que estos fármacos son seguros y eficaces en el trasplante renal, fundamentalmente a dosis bajas. De las diferentes estatinas, utilizadas actualmente en el trasplante renal tales como *lovastatina*, *sinvastatina*, *pravastatina*, *fluvastatina* y *atorvastatina*, las más utilizadas actualmente por su eficacia a dosis relativamente bajas y mínimos efectos secundarios son la sinvastatina y atorvastatina también la fluvastatina<sup>16</sup>. La ciclosporina y en menor intensidad el tacrólimus interfieren el metabolismo de las diferentes estatinas al ser ambas catabolizadas por el sistema del citocromo E-450. El que mayor interferencia tiene en dicho metabolismo es sin duda alguna la lovastatina. La utilización de otros fármacos como resinas de ácidos biliares (colesteraquina), ácido nicotínico (ácido nicotínico), fibratos (gemfibrozil) y

anti-oxidantes (probuco), sólo estaría indicado en pacientes con cardiopatía isquémica o arteriosclerosis cerebral o periféricas graves. En el tratamiento de la hipertrigliceridemia a pesar de asociarse a un mayor riesgo cardiovascular es aconsejable llevar a cabo medidas higiénico-dietéticas tales como la abstención de alcohol, no fumar, ejercicio físico y dieta, antes que la utilización de fibratos debido a sus efectos secundarios<sup>17</sup>.

Como guía práctica es aconsejable que los pacientes trasplantados con cifras de colesterol > 220 mg/dl en tres determinaciones consecutivas debe realizarse un estudio del perfil lipídico. Si se acompañan de LDL > 160 mg/dl sin otro factor de riesgo o LDL > 130 mg/dl con algún otro factor de riesgo cardiovascular se debe iniciar el tratamiento con dieta fundamentalmente mediterránea, control de peso, de tensión arterial y de glucemia. Si esto no es suficiente añadir al tratamiento estatinas tales como: sinvastatina (5-20 mg/día), atorvastatina (5-10 mg/día) o pravastatina (5-20 mg/día).

### Consideración de los fármacos antihipertensivos sobre los lípidos séricos

Dado que el 70-89% de los pacientes con hipertensión se acompañan de hipercolesterolemia se deben tener en cuenta la utilización de los fármacos hipotensores en la relación o no con el aumento o alteración de la dislipemia.

- **Efectos nulos o mínimos sobre lípidos séricos:** Antagonistas del calcio, IECAs, ARAs, hidralazina, minoxidil, diuréticos ahorradores de potasio, reserpina y bloqueadores beta con ASI con acción vasodilatadora y cardioselectivos.

- **Elevación de colesterol sérico (ligera):** Diuréticos tiacídicos (dosis bajas) y diuréticos de asa.

- **Elevación de TGL y reducción de HDL:** Beta-bloqueantes no cardioselectivos.

- **Disminución de colesterol total y de LDL:** Agonistas de receptores alfa-2 centrales y bloqueadores alfa-1.

### Efectos de los fármacos hipolipemiantes en el tratamiento antihipertensivo

De forma semejante al planteamiento anterior el tratamiento con fármacos hipolipemiantes pueden interferir en el tratamiento hipotensor.

- **Sin interacciones farmacológicas:** Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y probuocol.

- **Potenciación de efectos antihipertensivos:** Ácido nicotínico (vasodilatador).

- **Interferencia sobre absorción de fármacos:** Secuestradores de ácidos biliares (tomar medicaciones 1 hora antes y 4 horas después de tomar secuestradores biliares).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Kasiske BL: Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 20: 170-187, 2000.
2. Kasiske BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S142-S156, 1998.
3. Marcen R, Pascual J: Enfermedades cardiovasculares en el trasplante renal. *Nefrología XXI*: 104-114, 2001.
4. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE y cols. for the American Society of Transplantation: recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: S1-S86, 2000.
5. Druke TB, Abdulmassih Z, Lacour B y cols.: Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 39 (Supl. 31): S24-S28, 1991.
6. Ponticelli C, Elli A: Cardiovascular disease and its causes. En: *Principles and practice of renal transplantation*. Kahan BD, Ponticelli C (eds.), Martin Dunitz, London. pp. 589-616, 2000.
7. Pearson TA, Futaki V: Executive summary: 27<sup>th</sup> Bethesda Conference; matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. September 14-15, 1995. *J Am Coll Cardiol* 27: 961-963, 1996.
8. Abdulmassih Z, Chevalier A, Bader C, Druke T, Kreis H, Lacour B: Role of lipid disturbances in the atherosclerosis of renal transplant patients. *Clin Transplant* 6: 106-113, 1992.
9. Dimeny E, Fellstrom B, Larsson E, Tufveson G, Lithell H: Chronic vascular rejection and hyperlipoproteinemia in renal transplant patients. *Clin Transplant* 7: 482-490, 1993.
10. Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ y cols.: Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 57: 68-72, 1994.
11. Roodnat JL, Mulder PG, Zietse R y cols.: Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 69: 1704-1710, 2000.
12. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL: Chronic allograft rejection: immunologic and non-immunologic risk factors. *Kidney Int* 49: 518-524, 1996.
13. Kohnle M, Zimmermann U, Lutkes P, Albrecht K-H, Philip T, Heeman U: Conversion from cyclosporine A to tacrolimus after kidney transplantation due to hyperlipidemia. *Transplant Int* 13 (Supl. 10): S345-S348, 2000.
14. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA y cols.: Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 48: 188-198, 1995.
15. Barbagallo CM, Cefalu AB, Gallo S, Rizzo M, Noto D, Cavera G, Rao Carneni A, Marino G, Caldarella R, Notarbartolo A, Aversa MR: Effects of Mediterranean diet on lipid levels and cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Nephron* 82: 199-204, 1999.
16. Fellstrom B: Impact and management of hyperlipidemia post-transplantation. *Transplantation* 70: S51-S57, 2000.
17. Broeders N, Knoop Ch, Antoine M, Tielemans Ch, Abramowicz: Fibrare-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 15: 1993-1999, 2000.

## Parte IV. La inmunosupresión como factor de riesgo cardiovascular y pautas de prevención de la mortalidad postrasplante

La terapéutica inmunosupresora es la base principal e insustituible para prevenir el rechazo de los órganos trasplantados. El paciente portador de un trasplante debe recibir tratamiento inmunosupresor de forma ininterrumpida durante los años de funcionamiento del órgano. Todos los fármacos inmunosupresores presentan efectos adversos, más o menos severos. No obstante, el amplio arsenal terapéutico actualmente disponible permite administrar un fármaco, o la combinación de varios de ellos, según las características clínicas de cada paciente, para tratar de conseguir la mejor relación riesgo/beneficio, es decir, prevenir el rechazo con el menor riesgo de efectos adversos a corto y a largo plazo.

La mayoría de fármacos actualmente empleados en trasplante renal tienen algún efecto adverso relacionado con los factores de riesgo cardiovascular<sup>1</sup>. Es un hecho bien conocido que los glucocorticoides producen hiperlipidemia y diabetes, o que los pacientes tratados con ciclosporina A presentan una elevada incidencia de HTA<sup>2,3</sup>. Se trata de efectos adversos que tienen que ver con el propio mecanismo de acción del fármaco. En la tabla I se resume la posible relación de cada uno de los fármacos actualmente utilizados en inmunosupresión de mantenimiento con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular.

La *azatioprina* y el *ácido micofenólico* carecen de acción adversa directa sobre los factores de riesgo. La terapéutica inmunosupresora es la base principal e insustituible para prevenir el rechazo de los órganos trasplantados. El paciente portador de un tras-

plante debe recibir tratamiento inmunosupresor de forma ininterrumpida durante los años de funcionamiento del órgano. Todos los fármacos inmunosupresores presentan efectos adversos, más o menos severos. No obstante, el amplio arsenal terapéutico actualmente disponible permite administrar un fármaco, o la combinación de varios de ellos, según las características clínicas de cada paciente, para tratar de conseguir la mejor relación riesgo/beneficio, es decir, prevenir el rechazo con el menor riesgo de efectos adversos a corto y a largo plazo.

La mayoría de fármacos actualmente empleados en trasplante renal tienen algún efecto adverso relacionado con los factores de riesgo cardiovascular<sup>1</sup>. Es un hecho bien conocido que los glucocorticoides producen hiperlipidemia y diabetes, o que los pacientes tratados con ciclosporina A presentan una elevada incidencia de HTA<sup>2,3</sup>. Se trata de efectos adversos que tienen que ver con el propio mecanismo de acción del fármaco. En la tabla I se resume la posible relación de cada uno de los fármacos actualmente utilizados en inmunosupresión de mantenimiento con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular.

La *azatioprina* y el *ácido micofenólico* carecen de acción adversa directa sobre los factores de riesgo vascular. No obstante, su eficacia inmunosupresora es escasa si no se administran en combinación con otros fármacos.

La *prednisona* se viene utilizando desde hace más de 30 años en trasplante renal. Es un fármaco eficaz para evitar el rechazo agudo, pero con una enorme cantidad de efectos secundarios, entre los que

**Tabla I.** Riesgo cardiovascular asociado a fármacos inmunodepresores

	HTA	Dislipemia	Intolerancia glucosa
Ciclosporina	+++	++	+
Tacrólimus	+ / ++	±	++ / +++
Corticoides	++	+++	+++
MMF	-	-	-
Azatioprina	-	-	-
Rapamicina	-	+++	±

**Tabla II.** Recomendaciones para el estudio y prevención de los factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante renal

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

1. Los tratamientos inmunosupresores, especialmente los esteroides y la ciclosporina y en menor medida tacrólimus y rapamicina, contribuyen a la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, tales como la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la hiperglucemia y estos efectos son dosis dependiente. La reducción de la dosis, la suspensión y/o el cambio a otra droga inmunosupresora puede ser útil para controlar estos factores de riesgo.
2. Para el establecimiento de nuevos protocolos de inmunosupresión debe tenerse en cuenta su efecto en los factores de riesgo cardiovascular.

destacan, desde el punto de vista cardiovascular, el desarrollo de HTA, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad. Aunque existe amplio consenso en considera que hay una estrecha relación en mortalidad cardiovascular y uso prolongado de corticoides, todavía es motivo de controversia si la retirada de los mismos pone en riesgo la supervivencia del injerto a largo plazo<sup>4,5</sup>. No obstante, el empleo de nuevos fármacos inmunosupresores ha permitido diseñar protocolos que contemplan la retirada precoz de los corticoides, con buenos resultados a corto plazo.

*Ciclosporina A* y *tacrólimus* son fármacos con un mecanismo de acción inmunosupresora muy parecido. A pesar de ello, desde el punto de vista del riesgo cardiovascular se diferencian fundamentalmente por la mayor incidencia de hiperlipidemia e HTA observada en los pacientes tratados con ciclosporina<sup>6,7</sup>, mientras que la incidencia de diabetes es mayor en los tratados con tacrólimus<sup>8-10</sup>.

El mecanismo exacto por el cual los inhibidores de la calcineurina *producen hiperglicemia* no se conoce. Parece ser que podría deberse a una disminución en la síntesis de insulina, un aumento de la resistencia a la misma o a un efecto tóxico directo del fármaco sobre las células beta<sup>1</sup>. La experiencia clínica demuestra que la incidencia de diabetes es claramente más alta en los pacientes tratados con tacrólimus que en los que reciben ciclosporina A<sup>10</sup>. El efecto es más frecuente cuando se asocian corticoides.

El efecto hipertensivo de la *ciclosporina A* está muy bien estudiado. Se sabe que la ciclosporina A estimula la síntesis de endotelina y disminuye la síntesis de óxido nítrico; aumenta la producción intrarenal de renina y angiotensina y ejerce un potente estímulo para la síntesis de TGF- $\beta$ . También se ha demostrado que disminuye la síntesis de prostaciclina al tiempo que incrementa la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, un potente agente vasoconstrictor. Finalmente, también aumenta la reabsorción de sodio y agua a nivel tubular renal<sup>11</sup>.

No se conoce de forma exacta el mecanismo por el cual la ciclosporina A produce hiperlipidemia. Se sabe que los pacientes tratados con este fármaco presentan característicamente una hipercolesterolemia asociada a una elevación de la fracción LDL, que podría deberse a una inhibición enzimática de los ácidos grasos biliares, a un efecto modulador de la actividad del receptor LDL o a un mecanismo competitivo a nivel del citocromo P-450 que interviene en la degradación de las lipoproteínas<sup>1,3</sup>. También se ha descrito una mayor elevación de la lipoproteína a, aunque los datos de la literatura son contradictorios.

*Rapamicina* es un fármaco inmunosupresor de reciente introducción en la práctica clínica. Su mecanismo de acción es distinto al de los inhibidores de la calcineurina, pero utiliza la misma inmunofilina que tacrólimus, la FK-binding protein. Es un fármaco no nefrotóxico. No obstante, desde el punto de vista del riesgo cardiovascular, el efecto adverso más significativo es la elevada incidencia de hipercolesterolemia<sup>12</sup>.

### FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y PREVENCIÓN PRIMARIA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Una vez establecida la importancia de los eventos cardiovasculares en la morbi-mortalidad del paciente trasplantado y la posible influencia que en ello pueden tener los fármacos inmunosupresores, parecería conveniente establecer qué protocolos, o estrategias de tratamiento, serían más favorables para evitar a largo plazo las complicaciones cardiovasculares.

Para ello, la primera cuestión a tener en cuenta es que en el desarrollo de los factores de riesgo cardiovascular no sólo influye la toxicidad directa del propio fármaco, que ya se ha comentado, sino que existen también mecanismos indirectos (fig. 1) que deben tenerse en cuenta: la obesidad producida por

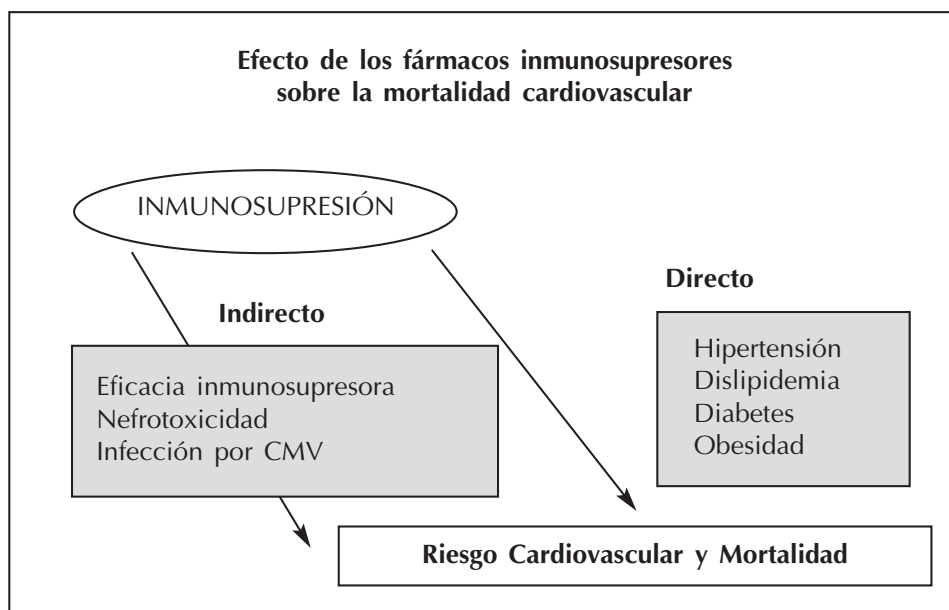


Fig. 1.—Relación entre los fármacos inmunosupresores y la mortalidad cardiovascular.

los corticoides es un factor de riesgo; la infección por CMV, cuya incidencia es muy elevada en los pacientes tratados con inmunodepresores, se relaciona con el desarrollo de arteriosclerosis; la disfunción crónica del injerto, en parte de origen inmunológico y en parte asociada a la nefrotoxicidad de fármacos como la ciclosporina o el tacrólimus, cursa generalmente con HTA, proteinuria, hipercolesterolemia e hiperhomocisteinemia, etc.

Así pues, desde el punto de vista de la prevención del riesgo cardiovascular, un régimen inmunosupresor de mantenimiento debería ser, en primer lugar, eficaz en su acción inmunosupresora, es decir, capaz de evitar la aparición de rechazo agudo y disfunción crónica del injerto. En segundo lugar, debería carecer de acción directa sobre los factores de riesgo cardiovascular.

Parece evidente que el principal factor a tener en cuenta es el *uso moderado de los corticoides y su retirada temprana*. Excepto en pacientes que presenten algún factor de riesgo inmunológico, la inmunosupresión de mantenimiento sin corticoides debería establecerse como objetivo para todos los pacientes. Actualmente es posible hacerlo de forma eficaz y segura utilizando los nuevos fármacos inmunosupresores disponibles. La combinación de ciclosporina, MMF y dosis bajas de corticoides, o tacrólimus y dosis bajas de corticoides han demostrado ser eficaces en la prevención del rechazo agudo y consiguen que más del 75% de pacientes se mantengan libres de esteroides y con una función renal normal, des-

pués del primer año de evolución del trasplante<sup>13</sup>. Estudios preliminares con estrategias más agresivas, como la retirada de los corticoides antes de la primera semana de evolución del trasplante, utilizando terapias de inducción con ATG o anticuerpos monoclonales anti-CD25, parecen ofrecer también buenos resultados, aunque es preciso realizar estudios con un número más amplio de pacientes.

#### FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Una elevada proporción de pacientes que mantienen una función renal correcta a largo plazo presentan HTA e hipercolesterolemia. Ya se ha mencionado la posible relación existente entre estos factores de riesgo cardiovascular y la utilización de corticoides y/o ciclosporina A como inmunosupresión de mantenimiento. Por el contrario, los pacientes a los que se les retira los corticoides presentan menor incidencia de hipercolesterolemia y requieren con menor frecuencia el uso de fármacos hipolipemiantes<sup>1</sup>. Igualmente también presentan un mejor control de su HTA. Por otra parte, se ha visto que los pacientes a los que se les sustituye ciclosporina A por tacrólimus presentan una menor incidencia de hipercolesterolemia y/o HTA.

En la actualidad, la mayoría de pacientes con función renal estable vienen siendo tratados con ci-

closporina A y prednisona. En estos pacientes, *la retirada controlada de los corticoides y la sustitución de ciclosporina A por tacrólimus*<sup>9</sup> son dos opciones terapéuticas a tener en cuenta si presentan factores de riesgo cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE y cols. for the American Society of Transplantation: Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: S1-S86, 2000.
2. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A: Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4 (Supl. 1): S30-S38, 1994.
3. Marcen R, Pascual J: Enfermedades cardiovasculares en el trasplante renal. *Nefrología* XXI: 104-114, 2001.
4. Hricic DE, Almawi WY, Strom TB: Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 57: 979-989, 1994.
5. Kricic DE, Bartucci MR, Moir EJ, Majes JT, Schulak JA: Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 53: 1232-1235, 1992.
6. Kasiske BL, Tortorice KL, Heim DKL, Awni WM, Rao KV: The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 17: 700-707, 1991.
7. Hricic DE, Bartucci MR, Mayes JT, Schulak JA: The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles on cyclosporine-treated kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 54: 868-872, 1992.
8. McCune TR, Thacker LR, Peters TG y cols.: Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. *Transplantation* 30: 1292-1294, 1998.
9. Kohnle M, Zimmermann U, Lutkes P, Albrecht K-H, Philip T, Heeman U: Conversion from cyclosporine A to tacrolimus after kidney transplantation due to hyperlipidemia. *Transplant Int* 13 (Supl. 1): S345-S348, 2000.
10. Pirsch JD, Miller J, Deirhoi MH y cols.: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
11. Morales JM, Andrés A, Rengel M, Rodicio JL: Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 1): 121-124, 2001.
12. Groth C, Backman L, Morales JM y cols.: Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation. *Transplantation* 67: 1036-1042, 1999.
13. European mycophenolate mofetil study group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and steroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-1324, 1995.