



## FORMACIÓN CONTINUADA

# *Eficacia de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades renales: ¿está justificado su empleo?*

**D. Hernández, S. García, A. González, M. Rufino, E. Salido y A. Torres**

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Canarias. Instituto Reina Sofía de Investigación. La Laguna. Tenerife.

### INTRODUCCIÓN

Los AG  $\omega$ -3 se encuentran principalmente en los aceites de pescado y constituyen nutrientes esenciales de los mamíferos en desarrollo. Forman parte de la bicapa lipídica de la práctica totalidad de las células humanas y por tanto, están implicados en una gran variedad de efectos biológicos. Concretamente, los AG  $\omega$ -3 modifican la síntesis de eicosanoides (prostanoides), disminuyendo la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, potente vasoconstrictor e inductor-amplificador de la agregación plaquetaria. Además, inhiben la proliferación de las células musculares lisas en respuesta a determinados mitógenos y disminuyen la síntesis endotelial de factores de crecimiento, lo cual puede ser beneficioso en la prevención de la aterosclerosis. Estos AG  $\omega$ -3 se han empleado en diferentes entidades patológicas incluyendo las enfermedades renales, con resultados contradictorios.

El objetivo principal de esta revisión es profundizar en sus indicaciones clínicas haciendo hincapié en las enfermedades renales a partir de sus efectos biológicos.

### HALLAZGOS EPIDEMIOLÓGICOS

Muchas de las conclusiones clínicas sobre los AG  $\omega$ -3 surgieron de observaciones en la población esquimal. En concreto, estos individuos presentan una baja tasa de mortalidad cardiovascular con respecto a la población occidental (50%), a pesar de consu-

mir dietas ricas en grasas y colesterol<sup>1-4</sup>. Estudios epidemiológicos más recientes han confirmado la relación inversa entre el consumo de AG  $\omega$ -3 y la mortalidad cardiovascular<sup>5-11</sup>. Se estima que la ingesta bisemanal de aceite de pescado podría reducir en un 50% los eventos coronarios. Al mismo tiempo, la población esquimal presenta una menor incidencia de enfermedades autoinmunes y diabetes mellitus que la población occidental, de lo que podría deducirse que los AG  $\omega$ -3 pudieran estar implicados también en los mecanismos inmunológicos de estas entidades.

### NOMENCLATURA Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS AG $\omega$ -3

Los ácidos grasos están compuestos por una cadena hidrocarbonada flanqueada por un grupo metil hidrofóbico en un extremo y un grupo carboxi hidrofílico en el otro. Para su nomenclatura, el número de átomos de carbono se coloca en primer lugar. El número que precede al término omega corresponde al número de dobles enlaces. Asimismo, el número que sigue al símbolo omega hace referencia a la localización del primer doble enlace comenzando a contar desde el grupo metilo (fig. 1). La longitud de la cadena de carbono y el número de localización de las uniones dobles determinan las propiedades biológicas de los distintos ácidos grasos. Dependiendo del número de dobles enlaces los ácidos grasos pueden ser saturados (sin dobles enlaces), monoinsaturados (un solo doble enlace), o poli-insaturados (dos o más dobles enlaces)<sup>11-14</sup>. Existen tres familias principales de ácidos grasos poli-insaturados (tabla I). Los AG  $\omega$ -3 tienen su primer doble enlace situado en el tercer carbono (C-3), mientras que los AG  $\omega$ -6 lo tienen en el sexto carbono (C-6). Los seres humanos, como cualquier otro

**Correspondencia:** Dr. Domingo Hernández  
Urbanización San Diego, 51  
38208 La Laguna (Tenerife)  
E-mail: dhmarrero@hotmail.com

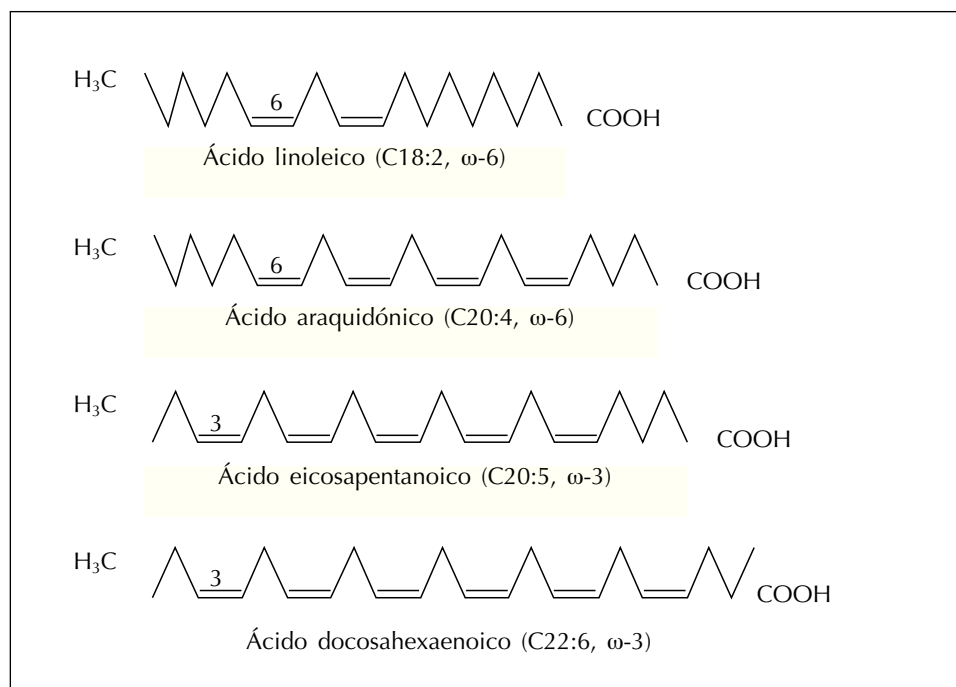


Fig. 1.—Ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6. Para su nomenclatura, el número de átomos de carbono se coloca en primer lugar, indicando la cifra posterior el número de dobles enlaces. Tras la coma, se indica la posición del primer enlace doble comenzando a contar desde el extremo metilo.

**Tabla I.** Familias principales de ácidos grasos mono y poli-insaturados

Familia*	Ácidos grasos	Nomenclatura de ácidos grasos**	Metabolitos	Fuentes principales
$\omega$ -3	Ácido Linolénico	C18:3	Ácido Eicosapentanoico (C20:5) Docosahexaenoico (C22:6)	Aceites vegetales (C18:3) Aceites marinos (C20:5 y C22:6)
$\omega$ -6	Ácido Linoleico	C18:2	Araquidónico (C20:4)	Aceites vegetales
$\omega$ -9	Ácido Oleico	C18:1	Eicosatrienoico (C20:3)	Grasas animales y vegetales

\*El  $\omega$  indica la localización de la primera unión doble, comenzando a contar a partir del extremo metil del ácido graso.

\*\*La cifra indicada tras la C señala el número de átomos de carbono del ácido graso; la última cifra muestra el número de enlaces dobles.

mamífero, son incapaces de sintetizar ácidos grasos con dobles enlaces más allá del noveno átomo de carbono, comenzando a partir del grupo metilo. Por tanto, se consideran ácidos grasos esenciales y deben ser ingeridos en la dieta.

Los AG  $\omega$ -6 y el ácido linoleico se encuentran principalmente en los aceites vegetales y son los pre-

cursores más importantes de las prostaglandinas y los leucotrienos. Aunque el ácido araquidónico forma parte de la dieta, también se puede sintetizar en el cuerpo humano a partir de los AG  $\omega$ -6. En condiciones normales, la enzima ciclooxigenasa cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas dienoides (prostaciclina o PGI<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub>) (fig. 2). Los AG  $\omega$ -3 y el ácido  $\alpha$ -linolénico, presentes en aceites marinos y cloroplastos de hojas verdes, son elongados y desaturados hasta convertirse en ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Ambos son los principales componentes de los AG  $\omega$ -3 y se encuentran casi exclusivamente en los aceites de pescado. En humanos, tanto la elongación como la desaturación del ácido  $\alpha$ -linolénico son procesos biológicos lentos y limitados por la edad y ciertas enfermedades como la diabetes y la hipertensión arterial<sup>15</sup>.

Los metabolitos del EPA y el ácido araquidónico se conocen como eicosanoides e incluyen prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y los isoprostanos. A medida que aumentan las concentraciones intracelulares de EPA y DHA con respecto a las del ácido araquidónico, se altera la síntesis y metabolismo de los eicosanoides. Concretamente, el EPA y el DHA sustituyen parcialmente al ácido araquidónico como sustrato para la ciclooxigenasa dando lugar a la síntesis de prostaglandinas trienoides (fig. 2). La PGI<sub>3</sub> y PGE<sub>3</sub> mantienen propiedades vasodilata-

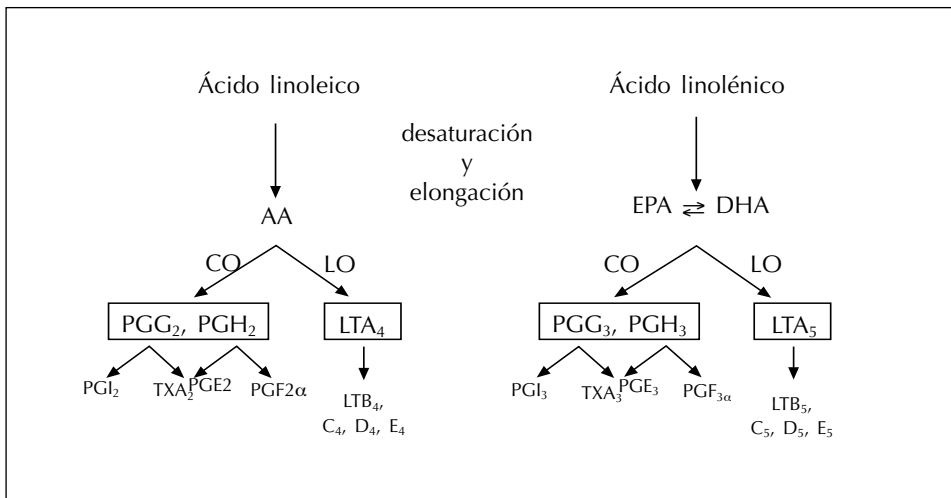


Fig. 2.—Metabolismo y nomenclatura de los principales ácidos grasos poli-insaturados que derivan de los ácidos linoleico y linolénico. Las abreviaturas son: AA, ácido araquidónico; EPA, ácido eicosapentanoico; DHA, ácido docosahexanoico; CO, ciclooxigenasa; LO, lipooxigenasa; PC, prostaglandina; TX, tromboxanos; LT, leucotrienos.

doras similares a las prostaglandinas dienoides (PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>), mientras que el TXA<sub>3</sub> y PGF<sub>3</sub>α poseen un menor efecto vasoconstrictor y proagregante que el tromboxano A<sub>2</sub> y la PGF<sub>2</sub>α<sup>16,17</sup>. El resultado final es un aumento de la reserva vasodilatadora del riñón, lo que constituye un mecanismo compensatorio en la progresión de la enfermedad renal. En cualquier caso, estos cambios funcionales derivados de la incorporación de estas sustancias en las membranas celulares son discretos y en ocasiones carecen de un significado clínico relevante.

Los leucotrienos (LT) se sintetizan a partir del ácido araquidónico en una reacción mediada por la enzima lipooxigenasa. Estas sustancias son mediadoras de inflamación, vasoconstricción y aumento de permeabilidad vascular<sup>15</sup>. Los AG ω-3 disminuyen la producción de LT de la serie cuatro, incrementando la síntesis de LT menos activos de la serie cinco (LTB<sub>5</sub>, LTC<sub>5</sub>, LTD<sub>5</sub>, LTE<sub>5</sub>) (fig. 2). Estas sustancias, por tanto, pueden modular la función de las células inflamatorias en el riñón, así como la actividad biológica de las células mesangiales<sup>18,19</sup>.

Por otra parte, los AG ω-3 pueden tener otros efectos inmunomoduladores entre los que destaca la reducción de la IL-1 y del factor de necrosis tumoral (TNF) en los linfomonocitos periféricos<sup>20,21</sup>. Asimismo, estas sustancias disminuyen la producción de IL-2 en células mononucleares de individuos sanos<sup>22</sup> y reducen la quimiotaxis de monocitos y neutrófilos<sup>23-25</sup>. Estos efectos pueden conducir, conjuntamente, a una menor respuesta inmune que pudiera explicar las acciones favorables de estas sustancias en ciertas enfermedades renales.

Los AG ω-3 también reducen la concentración plasmática de triglicéridos y VLDL<sup>26</sup>. La insuficiencia renal

crónica se asocia con alteraciones del perfil lipídico, lo que puede contribuir a acelerar la aterosclerosis en estos pacientes. Al mismo tiempo, las anomalías lipídicas juegan un papel fundamental en la progresión de las enfermedades renales<sup>27</sup>. Por ello, los suplementos dietéticos con aceites de pescado podría ejercer efectos beneficiosos sobre la prevalencia de la enfermedad vascular aterosclerótica y la progresión de la insuficiencia renal en estos pacientes.

Tras su incorporación a las membranas celulares, los AG ω-3 pueden alterar las características físicas de la membrana y la función de los receptores proteicos, originando cambios en la señalización intracelular. Como resultado, los AG ω-3 disminuyen la síntesis endotelial de factor de crecimiento derivado de plaquetas<sup>28</sup> y la proliferación de células musculares lisas en respuesta a varios mitógenos<sup>29</sup>. Asimismo, estudios experimentales han demostrado que estas sustancias inhiben la formación de neointima tras la lesión mecánica de las arterias carótidas<sup>30</sup>. Adicionalmente, los AG ω-3 incrementan la vasodilatación dependiente del endotelio y modifican la reactividad vascular intrarrenal a la angiotensina II<sup>31,32</sup>. Obviamente, estas acciones son beneficiosas en el curso de la enfermedad aterosclerótica del paciente urémico, a la vez que pueden mantener la integridad de los accesos vasculares de los enfermos en hemodiálisis. Finalmente, otras acciones biológicas derivadas del consumo de estas sustancias incluyen: prolongación del tiempo de hemorragia e inhibición de la función plaquetaria; disminución de la viscosidad sanguínea; descenso de las arritmias cardíacas tras el infarto de miocardio y regulación de factores transcripcionales implicados en el crecimiento y diferenciación celular<sup>33-35</sup>.

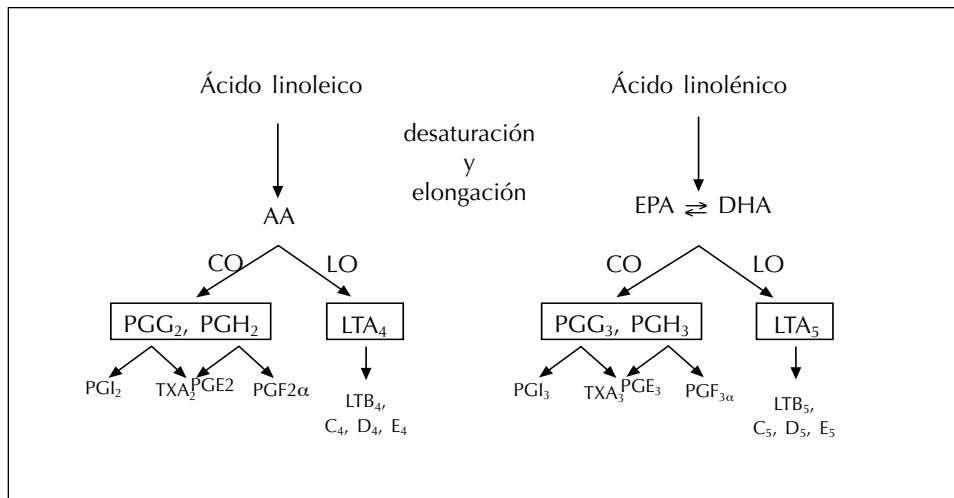


Fig. 2.—Metabolismo y nomenclatura de los principales ácidos grasos poli-insaturados que derivan de los ácidos linoleico y linolénico. Las abreviaturas son: AA, ácido araquidónico; EPA, ácido eicosapentanoico; DHA, ácido docosahexanoico; CO, ciclooxigenasa; LO, lipooxigenasa; PC, prostaglandina; TX, tromboxanos; LT, leucotrienos.

Dado que los AG  $\omega$ -3 forman parte de las membranas celulares y que la mayoría de sus acciones son dosis dependientes, sería importante determinar su composición en dichas membranas así como la dosis mínima necesaria implicada en estos efectos biológicos.

### NEFROPATÍA IgA

La glomerulonefritis IgA constituye la nefropatía primaria más frecuente en el mundo y ocasiona insuficiencia renal terminal en el 20-40% de estos pacientes<sup>36</sup>. Algunos factores de riesgo como la proteinuria, la hipertensión y la insuficiencia renal en el momento del diagnóstico se asocian a un peor pronóstico renal. Sin embargo, ninguno de ellos predice, por sí solos, la evolución individual en cada enfermo.

En la actualidad, no existe una terapéutica definitiva para estos pacientes. Se ha observado que el suplemento con dosis altas o bajas de AG  $\omega$ -3 retrasa la evolución de la insuficiencia renal en estos pacientes<sup>37-39</sup>, efecto éste que puede prolongarse hasta los dos años de seguimiento<sup>40</sup>. Sin embargo, una reciente revisión sobre las alternativas terapéuticas de esta entidad no mostró un claro beneficio del uso de AG  $\omega$ -3 sobre la función renal o la proteinuria en estos enfermos<sup>41</sup>. De ello se infiere la necesidad urgente de más ensayos clínicos en este campo.

### OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS GLOMERULARES

Pocos estudios han evaluado los potenciales efectos beneficiosos del aceite de pescado en pacientes

con otras enfermedades renales crónicas. El aporte de AG  $\omega$ -3 en pacientes con enfermedad glomerular se asoció a un incremento de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático, así como a una reducción de la proteinuria<sup>42,43</sup>. El hecho de que el aceite de pescado inhiba la activación y proliferación de las células mesangiales en modelos animales podría justificar estos hallazgos<sup>44</sup>. En cualquier caso, estos resultados deben ser interpretados con cautela dado el curso benigno e impredecible de muchas enfermedades glomerulares.

La nefritis lúpica es una de las complicaciones clínicas más graves del lupus eritematoso sistémico. La producción de tromboxano A2 está aumentada en esta entidad y el bloqueo de sus efectos biológicos, o la inhibición de su producción pueden conducir a una mejoría de la función renal en estos pacientes<sup>45</sup>. En este sentido, la administración de *fish-oil* retrasó el comienzo y la progresión de la nefropatía lúpica en el modelo de lupus murino<sup>46,47</sup>, pero estos efectos no han sido claramente demostrados en humanos<sup>48-50</sup>. Recientemente, un ensayo clínico en 52 pacientes evidenció que una suplementación dietética con estas sustancias podía reducir la actividad de esta enfermedad<sup>51</sup>. Obviamente, son necesarios más trabajos de investigación en esta dirección.

### LÍPIDOS SANGUÍNEOS

Los AG  $\omega$ -3 disminuyen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos en individuos sanos y en pacientes con hipertrigliceridemia (25-30%), de una manera dosis dependiente (3-6 g/día)<sup>26,52</sup>. Los efectos sobre el colesterol son mucho más variables y

posiblemente dependan de alteraciones en las lipoproteínas, la dosis de AG  $\omega$ -3 y la relación entre EPA y DHA. Además, los AG  $\omega$ -3 se han empleado con éxito en combinación con estatinas en pacientes con dislipemia mixta<sup>53</sup>. La insuficiencia renal crónica conlleva frecuentemente alteraciones del perfil lipídico, lo que podría contribuir a la progresión del deterioro renal y a una ateromatosis acelerada en esta población<sup>54</sup>. La suplementación con AG  $\omega$ -3 podría tener un efecto favorable en el perfil lipoprotéico de la insuficiencia renal crónica<sup>55</sup>, pero queda por aclarar si esto disminuye el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

### TENSIÓN ARTERIAL Y OTROS EFECTOS CARDIOVASCULARES

El descenso de la tensión arterial es otro de los potenciales efectos beneficiosos de los AG  $\omega$ -3. Tres meta-análisis de ensayos clínicos controlados demostraron que la suplementación dietética con estas sustancias disminuía significativamente la tensión arterial, especialmente en aquellos individuos hipertensos no tratados<sup>56-58</sup>. Asimismo, el empleo de AG  $\omega$ -3 junto con otros fármacos antihipertensivos (betabloqueantes o diuréticos) demostró un descenso adicional de las cifras de tensión arterial en población hipertensa<sup>59,60</sup>. Es posible que las acciones de estas sustancias sobre el metabolismo de los eicosanoides, la viscosidad sanguínea y otras funciones endoteliales pudiera condicionar tales efectos sobre la tensión arterial. Con todo, no se ha demostrado si dosis menores de AG  $\omega$ -3 pueden proporcionar estos beneficios a más largo plazo.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>61</sup>. Adicionalmente, la disfunción autonómica cardíaca de estos enfermos predispone a la muerte súbita<sup>62</sup>. En general, los AG  $\omega$ -3 pueden mejorar la evolución de la enfermedad cardiovascular y estos efectos beneficiosos pueden ser extrapolables a los pacientes urémicos. Además de sus acciones sobre el perfil lipídico y la tensión arterial, estas sustancias disminuyen la producción de citoquinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y eicosanoides inflamatorios implicados en el daño vascular. Por otra parte, aumentan la producción de óxido nítrico y la relajación endotelial, así como la actividad de enzimas antioxidantes, lo cuales constituyen efectos protectores para el desarrollo de la arteriosclerosis<sup>63,64</sup>.

En animales de experimentación se ha observado que los suplementos de AG  $\omega$ -3 retrasan el proceso ateromatoso y reducen la hiperplasia intimal de fístulas arterio-venosas autólogas<sup>65-67</sup>.

A nivel cardíaco, atenúan la lesiones histológicas que se producen tras el infarto de miocardio inducido, experimentalmente, por isquemia o estimulación eléctrica<sup>68,69</sup>. Asimismo, los suplementos de aceite de pescado optimizan el remodelado aórtico y miocárdico frente a otros aceites vegetales en ratas espontáneamente hipertensas<sup>70</sup>. En el terreno clínico, el aporte de estas sustancias disminuye la incidencia de trombosis de injertos venosos autólogos tras la cirugía de revascularización coronaria<sup>71</sup>. En pacientes con enfermedad isquémica cardíaca, los suplementos con aceites de pescado reducen significativamente la mortalidad global, así como el riesgo de muerte súbita al compararlos con el grupo control<sup>8,72-74</sup>. Finalmente, dos meta-análisis basados en ensayos clínicos y estudios observacionales demostraron que estas sustancias reducían significativamente la incidencia de muerte súbita en pacientes con enfermedad coronaria<sup>75,76</sup>. Esto apoyaría la hipótesis de que estas sustancias pueden tener una acción antiarrítmica previa a sus efectos antiateroscleróticas. Es posible que los AG  $\omega$ -3 estabilicen la actividad eléctrica de los miocitos inhibiendo los canales iónicos de los sarcolemas, lo que ocasionaría un aumento relativo del periodo refractario<sup>77</sup>. En esta línea, se ha observado una correlación positiva entre el contenido de estas sustancias en membranas celulares y la variabilidad en la frecuencia cardíaca<sup>62</sup>. Con todo, estudios futuros demostrarán si estas sustancias se deben administrar sistemáticamente a los pacientes urémicos con enfermedad coronaria en aras de reducir su riesgo cardiovascular.

### TROMBOSIS DEL ACCESO VASCULAR

La trombosis del acceso vascular es una complicación importante en los pacientes en hemodiálisis y constituye la causa más frecuente de ingreso hospitalario en estos enfermos. Esto se hace más patente en algunos países como en los Estados Unidos donde las prótesis de politetrafluoretileno son los accesos vasculares más frecuentemente utilizados. Concretamente, el 50% de todas las prótesis vasculares sufren trombosis en el primer año y más del 75% precisará un procedimiento de repermeabilización en los dos primeros años<sup>78</sup>.

Dados las propiedades reológicas de los AG  $\omega$ -3 y sus acciones favorables sobre la agregación plaquetaria y la liberación de citoquinas (TNF, IL-1 e IL-6), estas sustancias pueden ser útiles en la prevención de las trombosis de los accesos vasculares. Adicionalmente, sus efectos inhibitorios sobre la proliferación de las células musculares lisas vasculares podrían jugar un papel crucial en la prevención de

la hiperplasia intimal en las zonas anastomóticas<sup>29-31</sup>. En esta línea, un ensayo clínico a doble ciego demostró que la administración de suplementos de aceite de pescado disminuía significativamente la tasa de trombosis de prótesis vasculares durante el primer año (15%), frente al grupo control (75%). Al mismo tiempo, reducían la resistencia al flujo venoso y mejoraban la tensión arterial sistémica<sup>79</sup>. Con todo, se requieren más estudios que establezcan las dosis óptimas y el tiempo necesario de tratamiento para alcanzar tales beneficios.

### MICROALBUMINURIA Y LITIASIS RENAL

Los AG  $\omega$ -3 reducen la tasa de pérdida transciliar de albúmina en pacientes con diabetes insulino-dependiente y albuminuria, independientemente de sus efectos sobre la tensión arterial<sup>80</sup>. Este fenómeno pudiera ocurrir por una disminución de la permeabilidad vascular inducida por los AG  $\omega$ -3, hecho éste que se ha observado en pacientes diabéticos con proteinuria<sup>81</sup>. Sin embargo, ensayos clínicos posteriores no han confirmado estos resultados<sup>82,83</sup>. De ahí, que la eficacia de estas sustancias en estos enfermos es, actualmente, objeto de debate.

Los pacientes con nefrolitiasis cálcica idiopática presentan un incremento del contenido de ácido araquidónico plasmático y eritrocitario, así como mayor excreción urinaria de prostaglandina E<sub>2</sub>, de lo que se infiere un papel relevante de los AG  $\omega$ -3 en la patogénesis de la hipercalcemia y la litogénesis. En este sentido, la administración de suplementos de aceite de pescado reduce significativamente la excreción urinaria de calcio y oxalato en pacientes con hipercalcemia y litiasis recurrente<sup>84</sup>. La incorporación de EPA en la dieta y la síntesis de prostaglandinas trienoides pueden corregir las anomalías bioquímicas de la urolitiasis idiopática<sup>85,86</sup>, confirmando hipótesis previas sobre el vínculo patogénico entre los fosfolípidos poli-insaturados de las membranas celulares y la nefrolitiasis cálcica.

### TRASPLANTE RENAL

#### Toxicidad inducida por Ciclosporina

La ciclosporina (CsA) es uno de los inmunosupresores más utilizados en los trasplantes de órganos sólidos<sup>87</sup>. La hipertensión arterial y la nefrotoxicidad son los principales efectos deletéreos de este fármaco, incluso con niveles óptimos plasmáticos<sup>88-90</sup>. La CsA induce daño renal funcional y estructural.

Las alteraciones funcionales son precoces tras la introducción del fármaco. Inicialmente, ocasiona un descenso reversible y dosis dependiente de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal, acompañado de un aumento de la tensión arterial por vasoconstricción de la arteriola aferente<sup>91</sup>. La CsA altera el equilibrio entre la producción de eicosanoides vasodilatadores y vasoconstrictores, incrementando la producción de tromboxano A<sub>2</sub> y leucotrienos D<sub>4</sub> y C<sub>4</sub><sup>92,93</sup>. Los cambios tardíos, por otra parte, incluyen lesiones vasculares e intersticiales, a los que contribuyen el aumento en la presión arterial.

Todos estos mecanismos podrían ser contrarrestados por los AG  $\omega$ -3, al disminuir la producción de tromboxano A<sub>2</sub> y la síntesis de leucotrienos de la serie 4. En el animal de experimentación, los AG  $\omega$ -3 previene el daño renal inducido por CsA a la vez que disminuyen las cifras de tensión arterial<sup>94-98</sup>. En pacientes con injerto renal, la administración precoz de aceite de pescado incrementó la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal con una reducción modesta de la tensión arterial<sup>99,100</sup>. Asimismo, estas sustancias pueden preservar la función renal residual en pacientes con deterioro del filtrado por rechazo vascular crónico<sup>101</sup>. Otros estudios, sin embargo, no han confirmado estos efectos beneficiosos sobre la función renal o la tensión arterial en las primeras semanas postrasplante renal<sup>102,103</sup>, ni en pacientes con función renal estable a más largo plazo<sup>104</sup>. De todo ello se deduce la necesidad de más estudios que determinen el papel real de los AG  $\omega$ -3 sobre los cambios hemodinámicos inducidos por la CsA en los receptores de injertos renales.

#### Rechazo agudo

El rechazo agudo es una complicación frecuente tras el trasplante renal y las citoquinas juegan un papel crucial en la respuesta inmune<sup>105</sup>. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 estimulan la producción de IL-6 que, a su vez, es el principal mediador de la respuesta de fase aguda participando en la activación y maduración de las células B y T<sup>106</sup>. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 estimulan también la función de los macrófagos e incrementan la expresión antigénica del sistema mayor de histocompatibilidad<sup>107,108</sup>. Por otra parte, la IL-2 amplifica la respuesta inmune e interviene en la maduración y diferenciación de los linfocitos T<sup>109</sup>. Todas estas citoquinas se han identificado en el rechazo del injerto renal mediante el análisis de la expresión molecular *in situ* de dichas interleuquinas<sup>105,108-113</sup>.

Los AG  $\omega$ -3 pueden ser capaces de modular el sistema inmune a través de disminuir la proliferación linfocitaria, reducir la síntesis de citoquinas, aumentar la actividad fagocitaria y modificar la actividad de las células *natural killer*. De hecho, los cambios inducidos por el aceite de pescado sobre la producción de eicosanoides se han asociado con la función leucocitaria y una menor síntesis de TNF, IL-1 e IL-2<sup>20,22,23</sup>. Todo ello pudiera explicar un descenso en la tasa de rechazos agudos y la mejoría de la función renal en pacientes trasplantados que reciben estas sustancias<sup>99,114</sup>. Sin embargo, estos efectos no han sido confirmados por otros estudios controlados en los que se empleó la misma dosis de AG  $\omega$ -3 (6 g/día) durante un periodo de tiempo similar (3 meses)<sup>102,103</sup>. Concretamente, nuestro grupo no observó diferencias en la expresión global *in situ* de interleuquinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-2) entre los pacientes con y sin rechazo agudo. Sólo se evidenció una tendencia a una menor expresión de TNF- $\alpha$  durante los episodios de rechazo agudo, así como una modesta disminución de IL-1 tras la terapia antirrechazo<sup>103</sup>. Es posible que los episodios de rechazo agudo puedan oscurecer el efecto inmunomodulador de los AG  $\omega$ -3, o bien que polimorfismos de los genes que codifican la producción de TNF e IL-1 confieran diferencias individuales en la susceptibilidad al aumento en la síntesis de las mismas. En cualquier caso, se precisan más ensayos clínicos para clarificar estos aspectos.

### Dislipemia tras el trasplante renal

Los portadores de un injerto renal presentan mayor riesgo de ateromatosis y enfermedad cardiovascular que individuos sanos de la misma edad y sexo<sup>115</sup>. La hiperlipemia es un factor de riesgo de ateromatosis tras el trasplante renal y puede estar asociada al estado urémico previo y ciertos fármacos inmunosupresores, incluyendo los esteroides. Asimismo, las anomalías lipídicas también pueden contribuir a la nefropatía crónica del injerto, la cual condiciona, sustancialmente, la supervivencia del injerto<sup>116-123</sup>. En cualquier caso, está indicado el tratamiento agresivo de la hiperlipemia postrasplante. Estudios clínicos controlados han mostrado que los AG  $\omega$ -3 disminuyen significativamente los niveles séricos de lípidos y la mortalidad cardiovascular, sin efectos secundarios relevantes<sup>103,124,125</sup>. Estos hallazgos pudieran justificar el empleo de estas sustancias tras el trasplante renal, si bien debe investigarse su eficacia sobre la nefropatía crónica del injerto y la mortalidad cardiovascular de esta población.

En la tabla II se resumen los potenciales efectos terapéuticos de los AG omega-3 en las enfermedades renales y otros trastornos cardiovasculares.

### EFFECTOS ADVERSOS

Dado que las dosis que se emplean de AG  $\omega$ -3 son elevadas en la mayoría de los estudios, estas sustancias deberían considerarse un agente farmacológico y no un suplemento dietético. Aunque poco frecuentes, no debemos olvidar algunos de sus efectos adversos. El consumo de dosis altas de aceites de pescado se ha asociado con molestias inespecíficas gastrointestinales. Otro riesgo potencial es la tendencia al sangrado por sus efectos sinérgicos sobre el tiempo de sangría en los pacientes urémicos, pero esto no ha sido confirmado en todos los estudios<sup>15</sup>. Otro factor a considerar es su potencial contaminación con metales pesados, especialmente el mercurio. Finalmente, la incorporación de ácidos grasos poli-insaturados en los tejidos biológicos podría incrementar la peroxidación lipídica ocasionando una mayor liberación de radicales libres de oxígeno. No obstante, la administración crónica de aceite de pescado aumenta, paralelamente, la producción de enzimas antioxidantes atenuando la formación de estos radicales libres<sup>126</sup>.

### CONCLUSIONES

Los AG  $\omega$ -3 tienen un potencial efecto terapéutico en la patología renal por sus propiedades antiinflamatorias y antiateroscleróticas. El hecho de que estas sustancias sean eficaces para la reducción de la hipertrigliceridemia y la prevención secundaria de la enfermedad arterial coronaria, presagia que también pudieran ser útiles para minimizar la enfermedad cardiovascular asociada al estado urémico. Al mismo tiempo, pueden disminuir la tasa de trombosis de los accesos vasculares en estos enfermos. Por último, estas sustancias pudieran enlentecer la progresión de la nefropatía IgA y reducir la nefrotoxicidad inducida por CsA. Con todo, son necesarios nuevos ensayos que confirmen su eficacia y amplíen el espectro de aplicabilidad clínica en las enfermedades renales.

### AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 02/1350) y las Redes Temáticas de Investigación del Instituto de Salud Carlos III (C03/03).

**Tabla II.** Efectos terapéuticos potenciales de los AG  $\omega$ -3 en la enfermedad renal y cardiovascular

Condición	Eficacia	Acción
Nefropatía IgA	+	Retrasa la progresión de enfermedad renal
Otras enfermedades glomerulares crónicas	+/-	Reducción de la proteinuria y retraso de la progresión de la enfermedad renal
Nefritis lúpica	-	Reducción de la proteinuria y aumento de la tasa de filtración glomerular
Permeabilidad del acceso vascular*	++	Prevención de la trombosis del acceso vascular
Microalbuminuria	+/-	Reducción de la microalbuminuria en la diabetes
Litiasis renal	+	Prevención de la litiasis
Trasplante renal:		
Toxicidad por ciclosporina	+/-	Prevención del rechazo agudo o la nefrotoxicidad por ciclosporina
Rechazo agudo	+/-	Preservación de la función renal
Rechazo crónico	+/-	
Otras condiciones y factores de riesgo cardiovascular:		
Tensión arterial	++	Reducción de la tensión arterial y de los niveles lipídicos, especialmente triglicéridos, en pacientes urémicos y receptores de trasplante renal
Niveles lipídicos	++	
Muerte súbita	++	Prevención de muerte súbita, especialmente tras infarto de miocárdico

\*Únicamente un ensayo clínico demostró la eficacia de AG 3-3 para prevenir la trombosis del acceso vascular.

Abreviaturas: ++: Eficacia significativa; +: Modesta eficacia; +/-: Resultados contradictorios; -: Resultados no concluyentes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E: Eicosapentanoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 2: 117-119, 1978.
- Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CL: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from heart disease. *N Engl J Med* 312: 1205-1209, 1985.
- Yeviv JZ: Clinical applications of fish oil. *JAMA* 260: 665-670, 1988.
- Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB: Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322: 1635-1641, 1990.
- Gorder DD, Dolecek TA, Coleman GG, Tillotson JL, Brown HB, Lenz-Litzow K, Bartsch GE, Grandits G: Dietary intake in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): nutrient and food group changes over 6 years. *J Am Diet Assoc*. 86: 744-751, 1986.
- Rodríguez BL, Sharp DS, Abbott RD, Burchfiel CM, Masaki K, Chyou PH, Huang B, Yano K, Curb JD: Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. *Circulation* 94: 952-956, 1996.
- Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE: Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 107: 1852-1857, 2003.
- GISSI-Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 354: 447-455, 1999.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN, Manson JE: Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 279: 23-28, 1998.
- Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen AM, Menotti A, Kok FJ, Kromhout D: Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. *Am J Epidemiol* 151: 999-1006, 2000.
- Harper CR, Jacobson TA: Beyond the Mediterranean diet: the role of omega-3 fatty acids in prevention of coronary heart disease. *Prev Cardiol* 6: 136-146, 2003.
- Schmidt EB: n-3 fatty acids and the risk of coronary heart disease. *Dan Med Bull* 44: 1-22, 1997.
- Roche HM: Unsaturated fatty acids. *Proc Nutr Soc* 58: 397-401, 1999.
- Simopoulos AP: Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 70 (3 Supl.): 560S-569S, 1999.
- De Caterina R, Endres S, Kristensen SD, Schmidt EB: n-3 fatty acids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 24: 397-415, 1994.
- Ferretti A, Schoene NW, Flanagan VP: Identification and quantification of prostaglandin E3 in renal medullary tissue of three strains of rats fed fish oil. *Lipids* 16: 800-804, 1981.
- Schoene NW, Ferretti A, Fiore D: Production of prostaglandins in homogenates of kidney medullae and cortices of spontaneously hypertensive rats fed menhaden oil. *Lipids* 16: 866-869, 1981.
- Baud L, Sraer J, Pérez J, Nivez MP, Ardaillou R: Leukotriene C4 binds to human glomerular epithelial cells and promotes their proliferation *in vitro*. *J Clin Invest* 76: 374-377, 1985.
- Lewis RA, Austen KF: The biologically active leukotrienes. Biosynthesis, metabolism, receptors, functions, and pharmacology. *J Clin Invest* 73: 889-897, 1984.



20. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC y cols.: The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 320: 265-271, 1989.
21. Meydani SN, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, Dinarello CA, Gorbach SL: Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr* 121: 547-555, 1991.
22. Endres S, Meydani SN, Ghorbani R, Schindler R, Dinarello CA: Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukin-2 production and mononuclear cell proliferation. *J Leukoc Biol* 54: 599-603, 1993.
23. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J 3<sup>rd</sup>, Spur BW, Robinson DR, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF: Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on *in vitro* neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 312: 1217-1224, 1985.
24. Schmidt EB, Dyerberg J: n-3 fatty acids and leucocytes. *J Intern Med Suppl* 225: 151-158, 1989.
25. Schmidt EB, Pedersen JO, Ekelund S, Grunnet N, Jersild C, Dyerberg J: Cod liver oil inhibits neutrophil and monocyte chemotaxis in healthy males. *Atherosclerosis* 77: 53-57, 1989.
26. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR: Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 312: 1210-1216, 1985.
27. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL: Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int Suppl* 52: S56-S59, 1995.
28. Fox PL, DiCorleto PE: Fish oils inhibit endothelial cell production of platelet-derived growth factor-like protein. *Science* 241: 453-456, 1988.
29. Shiina T, Terano T, Saito J, Tamura Y, Yoshida S: Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid suppress the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 104: 95-103, 1993.
30. Harker LA, Kelly AB, Hanson SR, Krupski W, Bass A, Osterud B, FitzGerald GA, Goodnight SH, Connor WE: Interruption of vascular thrombus formation and vascular lesion formation by dietary n-3 fatty acids in fish oil in nonhuman primates. *Circulation* 87: 1017-1029, 1993.
31. Boulanger C, Schini VB, Hendrickson H, Vanhoutte PM: Chronic exposure of cultured endothelial cells to eicosapentaenoic acid potentiates the release of endothelium-derived relaxing factor(s). *Br J Pharmacol* 99: 176-80, 1990.
32. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Boulanger C: Fish oil and the platelet-blood vessel wall interaction. *World Rev Nutr Diet* 66: 233-244, 1991.
33. Kang JX, Leaf A: Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 71 (Supl. 1): 202S-207S, 2000.
34. Endres S, De Caterina R, Schmidt EB, Kristensen SD: n-3 polyunsaturated fatty acids: update 1995. *Eur J Clin Invest* 25: 629-638, 1995.
35. Jump DB: Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci* 41: 41-78, 2004.
36. Donadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347: 738-748, 2002.
37. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE: A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 331: 1194-1199, 1994.
38. Donadio JV Jr, Larson TS, Bergstralh EJ, Grande JP: A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 12: 791-799, 2001.
39. Donadio JV, Grande JP: The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 24: 225-43, 2004.
40. Donadio JV Jr, Grande JP, Bergstralh EJ, Dart RA, Larson TS, Spencer DC: The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 10: 1772-1777, 1999.
41. Strippoli GF, Manno C, Schena FP: An «evidence-based» survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 41: 1129-1139, 2003.
42. Bilo HJ, Homan van der Heide JJ, Gans RO, Donker AJ: Omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic renal insufficiency. *Nephron* 57: 385-393, 1991.
43. De Caterina R, Caprioli R, Giannessi D, Sicari R, Galli C, Lazzarini G, Bernini W, Carr L, Rindi P: n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int* 44: 843-850, 1993.
44. Grande JP, Walker HJ, Holub BJ, Warner GM, Keller DM, Haugen JD, Donadio JV Jr, Dousta TP: Suppressive effects of fish oil on mesangial cell proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Kidney Int* 57: 1027-1040, 2000.
45. Clark WF, Parbtani A, Huff MW, Reid B, Holub BJ, Falardeau P: Omega-3 fatty acid dietary supplementation in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 36: 653-660, 1989.
46. Chandrasekar B, Troyer DA, Venkatraman JT, Fernandes G: Dietary omega-3 lipids delay the onset and progression of autoimmune lupus nephritis by inhibiting transforming growth factor beta mRNA and protein expression. *J Autoimmun* 8: 381-393, 1995.
47. Bhattacharya A, Lawrence RA, Krishnan A, Zaman K, Sun D, Fernandes G: Effect of dietary n-3 and n-6 oils with and without food restriction on activity of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in livers of cyclophosphamide treated autoimmune-prone NZB/W female mice. *J Am Coll Nutr* 22: 388-99, 2003.
48. Clark WF, Parbtani A, Naylor CD, Levinton CM, Muirhead N, Spanner E, Huff MW, Philbrick DJ, Holub BJ: Fish oil in lupus nephritis: clinical findings and methodological implications. *Kidney Int* 44: 75-86, 1993.
49. Clark WF, Parbtani A: Omega-3 fatty acid supplementation in clinical and experimental lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 23: 644-647, 1994.
50. Westberg G, Tarkowski A: Effect of MaxEPA in patients with SLE. A double-blind, crossover study. *Scand J Rheumatol* 19: 137-143, 1990.
51. Duffy EM, Meenagh GK, McMillan SA, Strain JJ, Hannigan BM, Bell AL: The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oils and/or copper in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 31: 1551-1556, 2004.
52. Harris WS: n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 65(5 Supl.): 1645S-1654S, 1997.
53. Nordoy A: Statins and omega-3 fatty acids in the treatment of dyslipidemia and coronary heart disease. *Minerva Med* 93: 357-363, 2002.
54. Sahadevan M, Kasiske BL: Hyperlipidemia in kidney disease: causes and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 323-329, 2002.

55. Svensson M, Christensen JH, Solling J, Schmidt EB: The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 44: 77-83, 2004.
56. Appel LJ, Miller ER 3<sup>rd</sup>, Seidler AJ, Whelton PK: Does supplementation of diet with «fish oil» reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 153: 1429-38, 1993.
57. Morris MC, Sacks F, Rosner B: Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 88: 523-533, 1993.
58. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ: Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 20: 1493-1499, 2002.
59. Lungershausen YK, Abbey M, Nestel PJ, Howe PR: Reduction of blood pressure and plasma triglycerides by omega-3 fatty acids in treated hypertensives. *J Hypertens* 12: 1041-1045, 1994.
60. Singer P, Melzer S, Goschel M, Augustin S: Fish oil amplifies the effect of propranolol in mild essential hypertension. *Hypertension* 16: 682-691, 1990.
61. Levin A, Foley RN: Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 36 (Supl. 3): S24-30, 2000.
62. Christensen JH, Christensen MS, Dyerberg J, Schmidt EB: Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 70: 331-337, 1999.
63. Calder PC: n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)* 107: 1-11, 2004.
64. Wang HH, Hung TM, Wei J, Chiang AN: Fish oil increases antioxidant enzyme activities in macrophages and reduces atherosclerotic lesions in apoE-knockout mice. *Cardiovasc Res* 61: 169-76, 2004.
65. Weiner BH, Ockene IS, Levine PH, Cuenoud HF, Fisher M, Johnson BF, Daoud AS, Jarmolych J, Hosmer D, Johnson MH y cols.: Inhibition of atherosclerosis by cod-liver oil in a hyperlipidemic swine model. *N Engl J Med* 315: 841-846, 1986.
66. Landymore RW, Manku MS, Tan M, MacAulay MA, Sheridan B: Effects of low-dose marine oils on intimal hyperplasia in autologous vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98 (Pt 1):788-791, 1989.
67. Sarris GE, Fann JI, Sokoloff MH, Smith DL, Loveday M, Kosek JC, Stephens RJ, Cooper AD, May K, Willis AL y cols.: Mechanisms responsible for inhibition of vein-graft arteriosclerosis by fish oil. *Circulation* 80 (3 Pt 1): 1109-123, 1989.
68. Culp BR, Lands WE, Lucches BR, Pitt B, Romson J: The effect of dietary supplementation of fish oil on experimental myocardial infarction. *Prostaglandins* 20: 1021-1031, 1980.
69. Hock CE, Beck LD, Bodine RC, Reibel DK: Influence of dietary n-3 fatty acids on myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 259 (5 Pt 2): H1518-26, 1990.
70. Aguila MB, Sa Silva SP, Pinheiro AR, Mandarim-de-Lacerda CA: Effects of long-term intake of edible oils on hypertension and myocardial and aortic remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 22: 921-929, 2004.
71. Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M: Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 77: 31-36, 1996.
72. Erkkila AT, Lehto S, Pyorala K, Uusitupa MI: n-3 Fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 78: 65-71, 2003.
73. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 2: 757-761, 1989.
74. De Lorgeril M, Renaud S, Memelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 343: 1454-1459, 1994.
75. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G: N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 12: 298-304, 2002.
76. Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P: Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 93: 1119-1123, 2004.
77. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE: Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 107 (21): 2646-52, 2003.
78. Miller PE, Carlaton D, Deirhoi MH, Redden DT, Allon M: Natural history of arteriovenous graft in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 36: 68-74, 2000.
79. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, Leonard CL, Gellens ME: Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomised, prospective trial. Schmitz. *J Am Soc Nephrol* 13: 184-190, 2002.
80. Jensen T, Stender S, Goldstein K, Holmer G, Deckert T: Partial normalization by dietary cod-liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with insulin-dependent diabetes and albuminuria. *N Engl J Med* 321: 1572-1577, 1989.
81. Hamazaki T, Takazakura E, Osawa K, Urakaze M, Yano S: Reduction in microalbuminuria in diabetic by eicosapentaenoic acid ethyl esters. *Lipids* 25: 541-545, 1990.
82. Rossing P, Hansen BV, Nielsen FS, Myrup B, Holmer G, Parving HH: Fish oil in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 19: 1214-1219, 1996.
83. Myrup B, Rossing P, Jensen T, Parving HH, Holmer G, Gram J, Klu Jespersen J: Lack of effect of fish oil supplementation on coagulation and transcapillary escape rate of albumin in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 61: 349-356, 2001.
84. Buck AC, Davies RL, Harrison T: The protective role of eicosapentaenoic acid [EPA] in the pathogenesis of nephrolithiasis. *J Urol* 146: 188-194, 1991.
85. Yasui T, Tanaka H, Fujita K, Iguchi M, Kohri K: Effects of eicosapentaenoic acid on urinary calcium excretion in calcium stone formers. *Eur Urol* 39: 580-585, 2001.
86. Baggio B, Budakovic A, Priante G, Gambaro G, Manzato E, Khan S: Dietary fatty acid supplementation modulates the urinary excretion of calcium and oxalate in the rat. Insight into calcium lithogenesis. *Nephron* 91: 486-491, 2002.
87. Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, Cherikh WS, T Bustami R, Dyke DB: Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 4 (Supl. 9): 38-53, 2004.
88. Thervet E, Martínez F, Legendre C: Benefit-risk assessment of ciclosporin withdrawal in renal transplant recipients. *Drug Saf* 27: 457-476, 2004.
89. Ventura HO, Milani RV, Lavie CJ, Smart FW, Stapleton DD, Toups TS, Price HL: Cyclosporine-induced hypertension. Efficacy of  $\omega$ -3 fatty acids in patients after cardiac transplantation. *Circulation* 88 (part 2): 281-285, 1993.
90. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JJ, Christiaans MH, Vos PF, Moons P, Borm G, Hilbrands LB: Conversion

- from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 4: 937-945, 2004.
91. Feutren G, Mihatsch MJ: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med* 326: 1654-1660, 1992.
  92. Perico N, Pasini M, Gaspari F, Abbate M, Remuzzi G: Co-participation of thromboxane A2 and leukotriene C4 and D4 in mediating cyclosporine-induced acute renal failure. *Transplantation* 52: 873-878, 1991.
  93. Bennet WM, Elzinga L, Kelley VE: Pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: role of eicosanoids. *Transplant Proc* 20: 628-633, 1988.
  94. Rogers TS, Elzinga L, Bennet WM, Kelley VE: Selective enhancement of thromboxane in macrophages and kidneys in cyclosporine-induced nephrotoxicity. Dietary protection by fish oil. *Transplantation* 45: 153-156, 1988.
  95. Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC, Bennet WM: Fish oil vehicle for cyclosporine lowers renal thromboxanes and reduces experimental nephrotoxicity. *Transplant Proc* 19: 1403-1406, 1987.
  96. Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC, Bennet WM: Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation* 43: 271-274, 1987.
  97. Mills DE, Ward RP, McCutcheon D, Dixon H, Ly H, Scholey J: Attenuation of cyclosporine-induced hypertension by dietary fatty acids in the borderline hypertensive rat. *Transplantation* 53: 649-655, 1992.
  98. Donadio JV: n-3 Fatty acids and their role in nephrologic practice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 639-642, 2001.
  99. Homan van der Heide JJ, Bilo HJG, Tegzess AM, Donker AJM: The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 49: 523-527, 1990.
  100. Bethoux FC, Guerin C, Burgard G, Berthoux P, Alamartine E: One-year randomized controlled trial with omega-3 fatty acid-fish oil in clinical renal transplantation. *Transplant Proc* 24: 2578-2582, 1992.
  101. Sweny P, Wheeler DC, Luis SF, Amin NS, Barradas MA, Jeremy JY, Mikhailidis DP, Varghese Z, Fernando ON, Moorhead JF: Dietary fish oil supplements preserve renal function in renal transplant recipients with chronic vascular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 4: 1070-1075, 1989.
  102. Kooijmans-Coutinho MF, Rischen-Vos J, Hermans J, Arndt J-W, Van der Woude FJ: Dietary fish oil in renal transplant recipients treated with cyclosporine-A: no beneficial effects shown. *J Am Soc Nephrol* 7: 513-518, 1996.
  103. Hernández D, Guerra R, Milena A, Torres A, García S, García C, Abreu P, González A, Gómez MA, Rufino M, González-Posada J, Lorenzo V, Salido E. *Nephrol Dial Transplant* 17: 897-904, 2002.
  104. Hansen JM, Lokkegaard H, Hoy CE, Fogh-Andersen N, Olsen NV, Strandgaard S: No effect of dietary fish oil on renal hemodynamics, tubular function and renal functional reserve in long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 5: 1434-1440, 1995.
  105. Vanderbroecke C, Caillat-Zucman S, Legendre C, Noel LH, Kreis H, Woodrow D, Bach JF, Tovey MG: Differential in situ expression of cytokines in renal allograft rejection. *Transplantation* 51: 602-609, 1991.
  106. Noronha IL, Krüger C, Andrassy K, Ritz E, Waldherr R: *In situ* production of TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$  and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int* 43: 682-692, 1993.
  107. Pang G, Couch L, Clancy R, Cripps A: GM-CSF, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1 and VCAM-1 gene expression and cytokine production in human duodenal fibroblasts stimulated with lipopolysaccharide, IL-1 $\alpha$  and TNF- $\alpha$ . *Clin Exp Immunol* 96: 437-443, 1994.
  108. Yard BA, Kooymans-Couthino M, Paape ME, Buijn JA, Daha MR, Van Es LA, Van der Woude FJ: Analysis of cytokine production by graft-infiltrating cells isolated from rejection renal allografts. *Transplantation* 57: 153-155, 1994.
  109. Dallman MJ, Roake J, Hughes D, Toogood G, Morris PJ: Sequential analysis of IL-2 gene transcription in renal transplantation. *Transplantation* 53: 683-685, 1992.
  110. Noronha IL, Eberlein-Gonska M, Hartley B, Stephens S, Cameron JS, Waldherr R: *In situ* expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , and interleukin-2 receptors in renal allograft biopsies. *Transplantation* 54: 1017-1024, 1992.
  111. Ford HR, Hoffman RA, Twardy DJ, Kispert P, Wang S, Simmons RL: Evidence that production of interleukin 6 within the rejecting allograft coincides with cytotoxic T lymphocyte development. *Transplantation* 51: 656-661, 1991.
  112. Noronha IL, Hartley B, Cameron JS, Waldherr R: Detection of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  message and protein in renal allograft biopsies. *Transplantation* 56: 1026-1029, 1993.
  113. De Pablo MA, De Cienfuegos GA: Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. *Immunol Cell Biol* 78: 31-39, 2000.
  114. Homan van de Heide JJ, Bilo HJG, Donker JM, Wilms JM, Tegzess AM: Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Engl J Med* 329: 769-773, 1993.
  115. Kasiske BL: Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation* 72 (Supl. 6): S5-8, 2001.
  116. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J: Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1735-1743, 2000.
  117. Margreiter R: European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 359: 741-746, 2002.
  118. Hernández D, Alvarez A, Torres A, Oppenheimer F, Cobo M, González-Posada JM, Jiménez A, Lorenzo V, Torregrosa V: Cardiovascular risk profile in non-diabetic renal transplant patients: cyclosporine versus tacrolimus. *Transplant Proc* 35: 1727-1729, 2003.
  119. Chueh SC, Kahan BD: Dyslipidemia in renal transplant recipients treated with a sirolimus and cyclosporine-based immunosuppressive regimen: incidence, risk factors, progression, and prognosis. *Transplantation* 76: 375-382, 2003.
  120. Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE, Humar A, Gruessner RW, Kandaswamy R, Dunn DL, Gillingham KJ, Najarian JS: 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Ann Surg* 234: 149-164, 2001.
  121. Halloran PF, Melk A, Barth C: Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 10: 167-181, 1999.
  122. Moore R, Hernández D, Valantine H: Calcineurin inhibitors and post-transplant hyperlipidaemias. *Drug Saf* 24: 755-766, 2001.
  123. Deters M, Kirchner G, Koal T, Resch K, Kaever V: Everolimus/cyclosporine interactions on bile flow and biliary excretion of bile salts and cholesterol in rats. *Dig Dis Sci* 49: 30-37, 2004.
  124. Castro R, Queiros J, Fonseca I, Pimentel JP, Henriques AC, Sarmiento AM, Guimaraes S, Pereira MC: Therapy of post-

D. HERNÁNDEZ y cols.

- renal transplantation hyperlipidaemia: comparative study with simvastatin and fish oil. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2140-2143, 1997.
125. Rodríguez A, De Bonis E, González-Posada JM, Torres A, Pérez L, Domínguez MI, Lorenzo V, Hernández D: Tratamiento de la dislipemia postrasplante renal: efecto comparativo de la lovastatina y ácidos grasos poliinsaturados omega-3. *Nefrología* 17: 49-54, 1997.
126. Fernandes G, Chandrasekar B, Luan X, Troyer DA: Modulation of antioxidant enzymes and programmed cell death by n-3 fatty acids. *Lipids* 31 (Supl.): S91-96, 1996.