



Proyecto Prometeo

**Evaluación global de los factores de riesgo
cardiovascular en el postrasplante renal**

Organizado por:



Con la colaboración de:





Proyecto Prometeo

Evaluación global de los factores de riesgo cardiovascular en el postrasplante renal

Grupo 1

La HTA como factor de riesgo cardiovascular en receptores de un trasplante renal



Grupo 2

Diabetes mellitus de novo post-trasplante (DMNPT)



Grupo 3

Lípidos y trasplante

Coordinadores

Dr. Manuel Arias

Servicio de Nefrología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

Dr. Josep M^o Campistol

Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona



Proyecto Prometeo

La HTA como factor de riesgo cardiovascular
en receptores de un trasplante renal

Grupo 1

Organizado por:



Con la colaboración de:





GRUPO 1

HTA y Riesgo CV en Trasplante Renal

Portavoz: Dr. Ángel Alonso

- Carlos Gómez-Alamillo
- Enrique Luna Huerta
- Ana Ramos Verde
- Francisco M. González Roncero
- Alberto Rodríguez Benot
- Antonio Franco Esteve
- Teresa García Álvarez
- Gonzalo Gómez Marques
- Inmaculada Lorenzo González
- Ana Fernández Rodríguez
- Alicia Mendiluce Herrero
- Miguel Ángel Muñoz Cepeda
- Carmen de Gracia Guindo
- Ángel Alonso Hernández (Coordinador)

- La ERC es definida como una alteración en la función o estructura renal, presente por más de 3 meses, con implicaciones para la salud y se clasifica en base a la causa, niveles de FG y albuminuria. (A)

Parametro	Criterio
Marcadores de daño renal (uno o más)	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminuria ≥ 30 mg/24h o cociente A/C ≥ 30 mg/g • Alteración en el sedimento • Alteraciones electrolíticas u otras sugestivas de daño tubular • Alteraciones histológicas • Alteración estructural detectada por técnica de imagen • Trasplante renal
Disminución del FG (recomendado CKD-EPI)	< 60 ml/min/1.73 m ² (estadio G3a-G5)

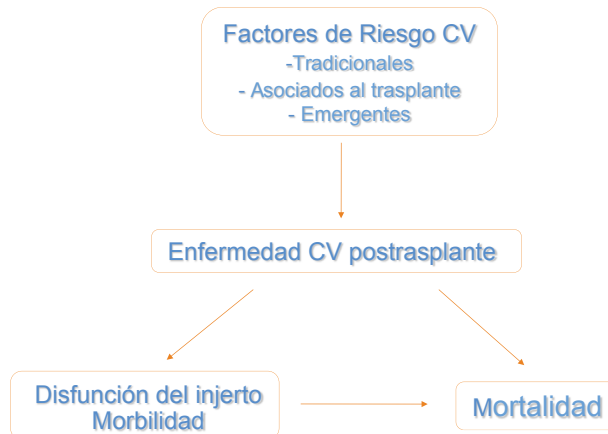
KDIGO CKD. Kidney Int, Suppl 2013; 3:1-150



HTA y Riesgo CV en Trasplante Renal

Portavoz: Dr. Ángel Alonso

- Al paciente trasplantado renal se le considera como portador de ERC y de alto riesgo CV, con independencia de su filtrado glomerular (FG) (A)
- Las enfermedades CV representan la principal causa de muerte entre los receptores de un trasplante renal (30-40%) (A)
- El incremento en la morbi-mortalidad CV postrasplante se debe a la agregación de numerosos factores de riesgo, clásicos o inherentes al trasplante, como son: la edad, sexo masculino, raza, eventos CV previos, HTA, diabetes mellitus (pre o postrasplante), HVI, tiempo en diálisis, retrasplante, disminución del FG, proteinuria, rechazo agudo, retraso en la función inicial del injerto, calcificaciones vasculares, dislipidemia, tabaquismo, obesidad e inflamación (No graduada)



Umbral de PA para definir HTA

Metodo de medida	Humbral (mm Hg)
Clínica	140/90
AMPA (diurna)	135/85
MAPA (promedio 24---h)	130/80
MAPA (durante el día)	135/85
MAPA (durante la noche)	120/70

Modificado de KDIGO Guidelines on Trasplantaion
AJT 2009.EHS-ECS Guidelines on HTA 2013



- La HTA, con una prevalencia del 70-90% y un origen multifactorial, constituye un factor tradicional y modificable de riesgo CV después del trasplante (A)
- A los efectos del control de la PA se considera que las cifras deben ser igual o inferiores a 130/80 mmHg, independiente del nivel de albuminuria (C)
- La HTA refractaria se cifra en un 32,8% diagnosticada por MAPA, siendo más frecuente al empeorar la función renal. El porcentaje se reduce al 10-15% cuando el diagnóstico se basa en mediciones en consulta (C)



Recomendaciones de AMPA

- Se recomienda realizar una AMPA a todos los pacientes trasplantados, con al menos 2 medidas por la mañana y dos por la tarde, separadas dos minutos, al menos durante 4 días consecutivos (C)
- La AMPA es útil para:
 - ▶ Evaluar HTA de bata blanca o HTA enmascarada
 - ▶ Descartar HTA falsamente controlada
 - ▶ Evaluar HTA resistente (Nivel de evidencia C)
 - ▶ Facilitar el cumplimiento terapéutico
 - ▶ Mejorar el control de la PA

MAPA en trasplante renal

- En la población general (cohortes con diferentes grados de riesgo CV), la MAPA es más sensible que la medición en consulta para predecir morbilidad y mortalidad de causa CV (A)
- En pacientes con ERC (incluidos los receptores de un TR) no hay evidencia suficiente para recomendar la MAPA como la mejor estrategia para monitorizar la PA y guiar el tratamiento antihipertensivo (C)
- El empleo de MAPA puede ayudar a hacer un diagnóstico más exacto de la HTA, conocer su patrón diurno y nocturno, mejorar el control y reducir los efectos adversos del tratamiento. Es coste efectivo, en especial en pacientes con HTA resistente (C)



MAPA en trasplante renal

- En el paciente trasplantado renal se recomienda su medida en el primer año del trasplante, en fase estable (C)
- La MAPA y la AMPA son complementarias, no competitivas, y su indicación debe de ser individualizada (No graduada)



Presión de pulso (PP)

- La PP, diferencia entre la PA sistólica y diastólica, refleja el componente pulsátil de la PA y es un marcador de elasticidad arterial (**No graduada**)
- Un incremento en la PP (>60-65 mmHg), marcador de HTA sistólica aislada, se asocia de forma independiente con morbilidad y mortalidad CV, en especial por cardiopatía isquémica (**C**)

Medición presiones centrales en TR

- La medición de la velocidad de la onda de pulso (VOP) o del índice de aumento central (definido como la ratio entre el aumento de la PA sistólica y la PP) son los métodos de referencia para medir la elasticidad arterial (A)
- El incremento de la VOP y de la PA central, son marcadores subordinados de rigidez arterial y en consecuencia de riesgo CV (A)
- No disponemos de una evidencia suficiente que nos indique que, la utilización de la PA central como objetivo terapéutico, mejore los resultados preventivos respecto a la PA braquial, por lo que se considera su uso sólo para investigación clínica (C)



Cambios en el estilo de vida

- Al igual que en otros pacientes con ERC y alto riesgo CV, se recomienda promover un estilo de vida saludable:
 - ▶ Adquirir o mantener un IMC de 20-27,5 kg/m² (A)
 - ▶ Reducir la ingesta de sal a unos 5 g/día (A)
 - ▶ Realizar ejercicio, intentando 30 minutos al día, 5 días a la semana (A)
 - ▶ Se sugiere reducir la ingesta de alcohol a <30 g/día en H y <20 g en M (C)
- Aunque el tabaco no tiene un efecto claro y directo sobre la PA, evitar su exposición es esencial para reducir el riesgo CV (No graduada)

En población trasplantada no se han evaluado estas intervenciones

Tratamiento de la HTA

- Cualquier fármaco antihipertensivo es útil para el manejo de la HTA postrasplante renal. La consecución del objetivo de control implicará, en una mayoría de pacientes, el empleo de más de un fármaco (A)
- La elección del tratamiento antihipertensivo deberá de individualizarse, en función del tiempo transcurrido desde el trasplante, empleo de ICN, presencia o no de albuminuria y la existencia de otras comorbilidades (C)
- Ninguno de los algoritmos recomendados para tratar la HTA postrasplante ha sido uniformemente aceptado (No graduada)



Tratamiento farmacológico de la HTA

- Se sugiere el empleo de bloqueantes de los canales del calcio (BCC) como primera opción terapéutica, pues presentan un buen perfil de eficacia y seguridad y permiten optimizar el FG (B)
- En pacientes mayores de 18 años, con proteinuria ≥ 1 g/24 horas, los IECA o los ARA II son los fármacos de elección, en ausencia de contraindicaciones (B)
- En pacientes en los que se inicia tratamiento con un BCC, en especial si es de tipo no dihidropiridínico, se sugiere monitorizar los niveles de ICN e ImTOR (B)

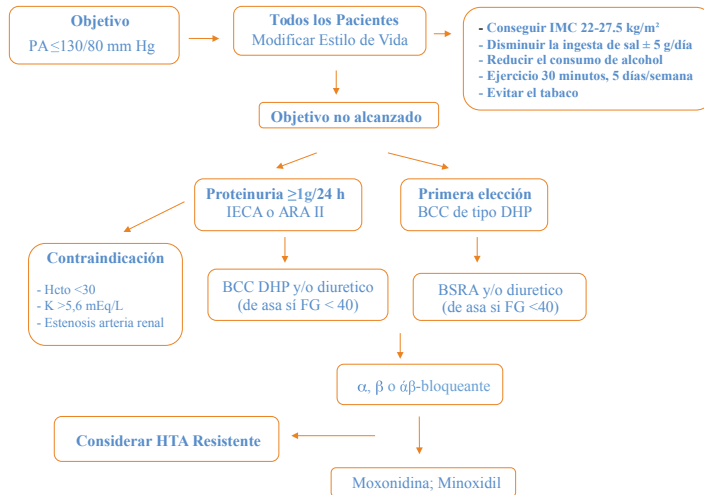


Bloqueantes del sistema renina-angiotensina (BSRA)

- No se recomienda el empleo de BSRA durante las primeras semanas del TR, sobre todo en pacientes con una creatinina $>2,5$ mg/dl, pues conllevan un elevado riesgo de hiperkaliemia. Si se emplean, además de un doppler previo que descarte signos de estenosis de arteria renal, se recomienda reevaluar la función renal y niveles de potasio tras 7-10 días. Deben de retirarse ante ascensos de creatinina $>30\%$ y cifras de potasio $>5,6$ mEq/L (B)
- En pacientes estables, en fase de mantenimiento, el riesgo de hiperpotasemia clínicamente relevante es bajo (B)
- Aunque su repercusión CV es desconocida, el empleo sostenido de BSRA se asocia con una reducción significativa del FG, hematocrito y proteinuria (B)

HTA y Riesgo CV en Trasplante Renal

Portavoz: Dr. Ángel Alonso



Interacción entre BCC e inmunosupresores

Tipo de BCCI	CNI	mTOR	Comentario
BCC dihidropiridínicos			
- Nifedipino	±	±	Efecto débil
- Amlodipino	+	+	Seguimiento habitual
- Nicardipino	+++	+++	Monitorizar / Evitar
- Nitrendipino	-	-	
- Manidipino	-	-	
- Lacidipino	-	-	
- Lercanidipino	-	-	
BCC no dihidropiridínicos			
- Verapamilo	+++	+++	Monitorizar de cerca
- Diltiazem	+++	+++	

Bloqueantes del sistema renina-angiotensina (BSRA)

- El empleo de BSRA puede asociarse con una reducción en la incidencia de eventos CV, pero no se ha demostrado que ello se traduzca en una reducción de la mortalidad, mas allá de sus efectos sobre el control de la PA (C)
- La utilización de un IECA o ARA no parece mejorar la supervivencia del injerto (C)
- En pacientes hipertensos con HVI, el tratamiento prolongado con un IECA puede permitir la regresión de la hipertrofia de ventrículo izquierdo, un efecto que parece ser independiente del control de la PA. Su repercusión sobre el riesgo CV es desconocida (B)

Manejo de la HTA

- Algunos pacientes pueden desarrollar episodios de rechazo vascular e HTA grave, debida a la presencia de anticuerpos IgG que activan el receptor de tipo 1 de la angiotensina II. En este grupo los ARA II son los antihipertensivos de elección (C)
- En pacientes que reciben un ImTOR, el empleo de BCC DHP puede asociarse con un mayor riesgo de edema e incremento de la proteinuria (C)
- En pacientes tratados con ImTOR, sobre todo aquellos que se convierten tras la retirada de un ICN, se sugiere el empleo de BSRA (C)

Manejo del tratamiento inmunosupresor

- La retirada o no empleo de esteroides, puede asociarse con un mejor control de la PA y un descenso en las cifras de colesterol (B)
- La retirada de esteroides se asocia con un incremento en el riesgo de rechazo agudo, en especial en pacientes tratados con CsA, sin embargo la repercusión sobre la función o supervivencia del injerto es, en general, poco relevante (A)
- La sustitución de la CsA por tacrolimus o la conversión de un ICN a un ImTOR puede mejorar el control de la PA (C)
- La minimización o retirada (individualizada) de los ICN, mejora el control de la PA y el perfil lipídico (C)

Manejo del tratamiento inmunosupresor

- El empleo de belatacep, se asocia con un mejor control de la PA (media de la PA sistólica y diastólica) y necesidad de menos fármacos para controlarla, en especial en aquellos que precisan ≥ 3 drogas. Además los pacientes presentan un mejor perfil lipídico, menos diabetes postraplante y un mejor FG, todo ello cuando se compara con CsA (A)

Bibliografía Grupo Dr. Alonso

Proyecto prometeo riesgo cardiovascular

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

Referencias bibliográficas consenso

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int., Suppl.* 2013; 3: 1-150.
2. KDIGO Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S1-S150.
3. Valdés F, Pita S, Seijo R, Pértega S, Alonso A, et al. Incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc* 2007; 39: 2239-2241.
4. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, et al. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation* 2009; 88: 803-809.
5. Cohen D, Vella JP. *Transplantation NephSAP* 2011; 10: 597-603.
6. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013. doi: 10.1161/01.cir0000437740.48606.d1
7. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 331-341.
8. Wheeler DC and Becker G. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013; 83: 377-383.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl* 2012; 2: 337-414.

10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESC) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159-2219.
11. James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
12. Knoll G, Blydt-Hansen T, Campbell P, Cantarovich M, Cole E, et al. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 219-246.
13. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, and Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation* 2009; 87: 1864-1869.
14. Wen K, Gourishankar S. Evaluating the utility of ambulatory blood pressure monitoring in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2012; 26: E465-E470.
15. Ibernón M, Moreso F, Sarrías X, Sarrías M, Grinyó JM, et al. Reverse dipper pattern of blood pressure at 3 months is associated with inflammation and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2089-2095.
16. Mourer JS, de Koning E, van Zwet E, Mallat M, Rabelink T, and Fijter J. Impact of late calcineurin inhibitor withdrawal on ambulatory blood pressure and carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplantation* 2013; 96: 49-57.
17. Arias M, Fernández-Fresnedo G, Gago M, Rodrigo E, Gómez-Alamillo C, et al. Clinical characteristics of resistant hypertension in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (Suppl 4): iv36-iv38.
18. Arias M, Fernández-Fresnedo G, Campistol JM, Marín R, Franco A, et al. Clinical characteristics of renal transplant patients with resistant hypertension classified by ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension 'In press'*

19. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, et al. European of Hypertension Practice Guidelines for home blood monitoring. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 779-785.
20. Uhling K, Patel K, Stanley I, Kitsios G, Ethan M. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 185-194.
21. Agena F, Dos Santos E, Soares P, Vieira G, Brambate F, et al. Home blood pressure (BP) monitoring in kidney transplant recipients is more adequate to monitor BP than office BP. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3745-3749.
22. Sberro-Soussan R, Rabant M, Snanoudj R, Zuber J, Bererhi L, et al. Home and office blood pressure in renal transplant recipients. *Journal of Transplantation*. 2012, Article ID 702316, 6 pages.
23. Bell E, Gao L, Judd S, Glasser S, McClellan W, et al. Blood pressure indexes and end-stage renal disease risk in adults with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2012; 25: 789-796.
24. Willians B, Lacy PS, Thom S, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results on the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
25. Moreso F, Alegre R, Bernis C, Beneyto I, Crespo JF, et al. Riesgo cardiovascular e hipertensión arterial postrasplante renal. *Nefrología* 2009; 29 (Sup. Ext. 3): 11-15.
26. Vetromile F, Szwarz I, Garrigue V, et al. Early high pulse pressure is associated with graft dysfunction and predicts poor kidney allograft survival. *Transplantation* 2009; 88: 1088-1094.
27. Mitchell A, Opazo S, Kos M, Witzke O, Kribben A, and Nurnberger J. Pulse wave predicts mortality in renal transplant patients. *Eur J Med Res*. 2010; 15: 452-455
28. Verbeke F, Maréchal C, Van Laecke S, and Van Biesen W. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension* 2011; 58: 833-838.
29. Bachelet-Rousseau C, Kearney-Schwartz A, Frimat L, Fay R, Kessler M, and Benetos A. Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3386-3391.

30. Kaess BM, Rong J, Larson M, Hamburg N, Vita J, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308: 875-891.
31. Knight S and Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010; 89: 1-14.
32. González-Molina M, Gentil MA, Burgos D, Cabello M, Cobelo C, et al. Effect of long-term steroid withdrawal in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *NDT Plus* 2010; 3 (Suppl 2): ii32-ii36.
33. Pascual J, Galeano C, Royuela A, and Zamora J. A systematic review on withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 343-349.
34. Opelz G and Döhler B. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 2096-2105.
35. Alonso A, Bayés B, Cabello V, Cofán F, Crespo M et al. Tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante renal. *Nefrología* 2009; 29 (Sup. Ext. 3): 16-23.
36. Paoletti E, Marsano I, Bellino D, Cassottana P, Cannella G, et al. Effect of everolimus on left ventricular hypertrophy of de novo kidney transplant recipients: a 1 year, randomized, controlled trial. *Transplantation* 2012; 93: 503-508.
37. Murbraech K, Holdaas H, Massey R, Undset LH, Aakhus S. Cardiac response to early conversion from calcineurin inhibitor to everolimus in renal transplant recipients: an echocardiographic substudy of the controlled CENTRAL trial. *Transplantation* 2014;97:184-188.
38. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol JM, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation* 2011; 91: 976-983.
39. Rostaing L, Vincenti F, Grinyo JM, Rice K, Bresnahan B, et al. Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant* 2013; 11: 2875-2883.

40. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr W, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889-899.
41. Wong G, Lim W, and Chapman JR. Questioning the myth: benefits of renin-angiotensin system blockade in transplant recipients. *Transplantation* 2014; 97: 271-272.
42. Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, Gherzi M, Marsano L, et al. ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 133-142.
43. Hernández D, González A, Rufino M, Laynez I, de la Rosa, et al. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 297-303.
44. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV and Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007; 7: 2350-2360
45. Cross N, Webster A, Masson P, O'Connell P and Craig J. Antihypertensive for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009; 88: 7-18.
46. Hernández D, Muriel A, Abraira V, Pérez G, Porrini E, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 417-422.
47. Paoletti E, Bellino D, Marsano L, Cassottana P, Rolla D, and Ratto E. Effects of ACE inhibitors on long-term outcome of renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2013; 95: 889-895.
48. Opelz G and Döhler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation* 2013. doi: 10.1097/01.tp.0000437672.78716.28.
49. Ibrahim HN, Jackson S, Connaire J, Matas A, Ney A, et al. Angiotensin II blockade in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 320-327.
50. Issa N, Ortíz F, Reule S, Kukla A, Kasiske B, et al. The renin-aldosterone axis in kidney transplant and its association with allograft function and structure. *Kidney Int* 2013. doi: 10.1038/Ki.2013.278



Proyecto Prometeo

Diabetes mellitus de novo
post-trasplante (DMNPT)

Grupo 2

Con la colaboración de:



Organizado por:





GRUPO 2

Diabetes Mellitus De Novo Post-Trasplante (DMNPT)

Portavoz: Dr. Francesc Moreso.

- Dra. Juan J. Amenábar
- Dra. Gema Ariceta
- Dra. Isabel Beneyto
- Dra. Carmen Bernis
- Dra. Natividad Calvo
- Dra. Laura Cañas
- Dr. José F. Crespo
- Dra. Patricia Delgado
- Dr. Roberto Gallego
- Dr. Manuel A. Rodríguez
- Dra. Minerva Rodríguez
- Dra. Eugenia Sola



Diabetes Mellitus De Novo Post-Trasplante

Portavoz: Dr. Francesc Moreso. Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Diagnóstico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Criterios ADA-2013

Diabetes:

- Síntomas con glucemia casual ≥ 200 mg/dL ó
- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL ó
- Glucemia 2 horas (TSOG) ≥ 200 mg/dL ó
- HbA1c $\geq 6.5\%$ (*)

Riesgo de desarrollar diabetes (prediabetes)

- Intolerancia a la glucosa: glucemia 2 horas (TSOG) 140-199 mg/dL ó
- Glucemia basal alterada: glucemia en ayunas 100-125 mg/dL ó
- HbA1c: 5.7-6.4% (*)

TSOG: test de sobrecarga oral a la glucosa (75 g)

* En pacientes con ERC el control glicémico es inferior al indicado por el valor de HbA1c

Prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrogenocarbonado post-trasplante renal

- La prevalencia acumulada de DMNPT a los 2 años del trasplante, según los criterios de la ADA-2005, es del 21,5% en la población española, observándose la mayor incidencia en el primer año de trasplante.
- Durante el primer año post-trasplante entre un 25 y un 30% de los pacientes presenta intolerancia a la glucosa o diabetes si se les realiza un TSOG (nivel de evidencia A)
- Una gran mayoría de los pacientes sin diabetes conocida pre-trasplante tratados con tacrolimus y esteroides va a presentar episodios de hiperglucemia post-trasplante, especialmente en las medidas de glucemia capilar por la tarde durante el ingreso hospitalario. A las 6 semanas del trasplante hasta un 46% de los casos puede presentar glucemia capilar > 200 mg/dL (nivel de evidencia A)

Etiopatogenia y factores de riesgo

Factores de riesgo modificables de DMNPT:

1. Índice masa corporal > 25 pre y post-trasplante (B)
2. Hipertrigliceridemia pre y post-trasplante (B)
3. Síndrome metabólico y prediabetes pre-trasplante (B)
4. Infección por virus de la hepatitis C (B)
5. Inmunosupresión (B)
6. Rechazo agudo (B)
7. HTA pre-trasplante (C)
8. Hipoadiponectinemia (C)
9. Enfermedad por citomegalovirus (C)
10. Hiperglicemia durante el ingreso hospitalario (B)

Etiopatogenia y factores de riesgo

Factores de riesgo no modificables de DMNPT:

1. Edad > 40 años (B)
2. Sexo varón (B)
3. Etnia (afroamericana-hispana) (B)
4. Antecedentes familiares de diabetes (B)
5. Enfermedad renal primaria: poliquistosis renal del adulto (C)
6. Diversos polimorfismos genéticos (TCF7L2, KCNQ1, KCNJ11; PPARG, HNF1B, WFS1) (B)

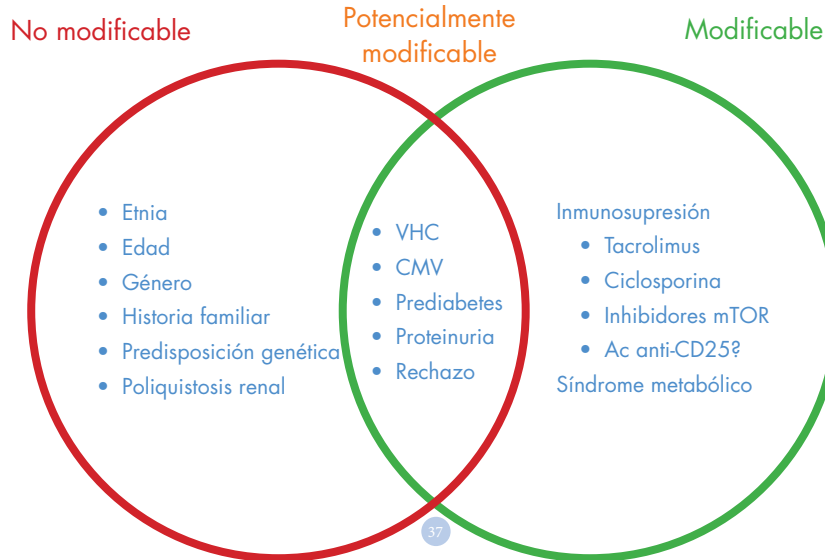


Etiopatogenia y factores de riesgo: inmunosupresión

- Corticoides (A)
- Anticalcineurínicos: tacrolimus es más diabetogénico que ciclosporina. En el caso de tacrolimus el efecto es nivel-dependiente (A)
- Sirolimus, especialmente asociado a anticalcineurínicos (C)
- Everolimus con minimización de ciclosporina se asocia a baja incidencia de DMNPT. En cambio, asociado a minimización de tacrolimus se asocia a elevada incidencia de DMNPT (C)

Diabetes Mellitus De Novo Post-Trasplante

Portavoz: Dr. Francesc Moreso. Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

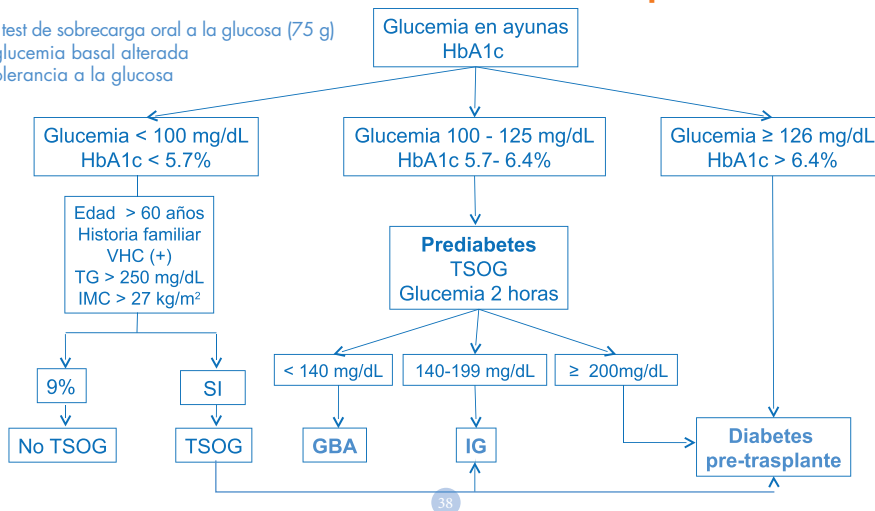


Valoración al incluir en lista de espera

TSOG: test de sobrecarga oral a la glucosa (75 g)

GBA: glucemia basal alterada

IG: intolerancia a la glucosa

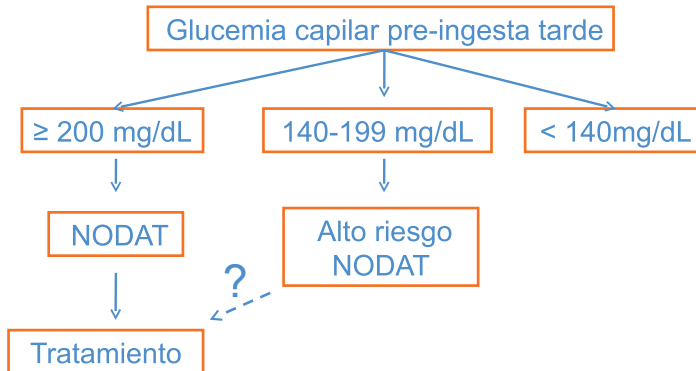


Monitorización del metabolismo hidrocarbonado

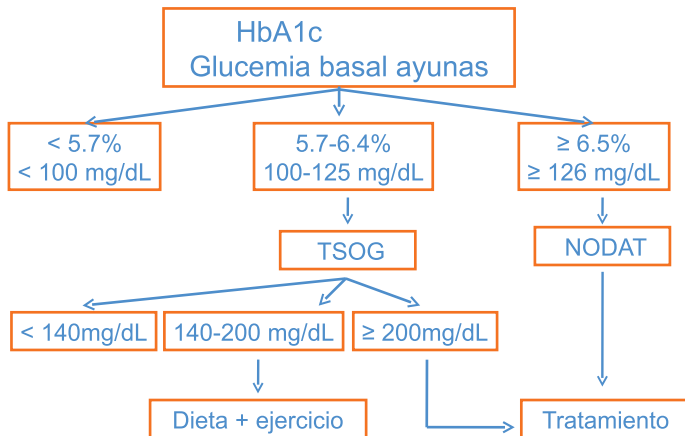
- Se recomienda el control de glucemia capilar a las 8-10 horas de la toma de esteroides durante las primeras semanas post-trasplante ya que se ha observado hiperglucemia con normoglucemia por la mañana en ayunas en relación con la toma matutina de corticoides (A)
- Como mínimo, la determinación de glucosa en ayunas debe ser semanal durante el primer mes, bisemanal durante el segundo mes, trimestral durante el primer año y anual posteriormente.
- Determinar HbA1c a los 3 meses y después al menos anualmente.
- El Test de Sobrecarga Oral de Glucosa post-trasplante descubre pacientes con intolerancia a la glucosa y diabetes en un porcentaje significativo de casos (A)
- Es recomendable realizar un TSOOG en los primeros 3 meses de trasplante a los pacientes con glucosa basal alterada y/o HbA1c 5.7-6.4% (B)

Monitorización del metabolismo hidrocarbonado

Dosis prednisona > 0.1 mg/kg/día



Monitorización del metabolismo hidrocarbonado 3 meses y anual



Consecuencias Clínicas de la DMNPT (I)

DMNPT y supervivencia del paciente

- La DMNPT es un predictor independiente de la supervivencia del paciente trasplantado renal y aumenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa entre 1,5 y 2,5 veces (nivel de evidencia B)
- La DMNPT aumenta el riesgo de padecer eventos cardiovasculares fatales y no fatales entre 1,5 y 2 veces (nivel de evidencia B)



Diabetes Mellitus De Novo Post-Trasplante

Portavoz: Dr. Francesc Moreso. Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Consecuencias Clínicas de la DMNPT (II)

DMNPT y complicaciones infecciosas

- La DMNPT aumenta el riesgo de infección bacteriana, sepsis, hospitalización por infección y mortalidad de causa infecciosa entre 1,5 y 2 veces (nivel de evidencia B)

Consecuencias Clínicas de la DMNPT (III)

DMNPT y factores de riesgo cardiovascular

- La DMNPT se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial sistólica, aumento de la presión del pulso, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (nivel de evidencia A)
- Las alteraciones de la homeostasis de la glucosa (glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y DMNPT) se asocian a un mayor grado de ateromatosis carotídea (nivel de evidencia B)

Consecuencias Clínicas de la DMNPT (IV)

DMNPT y supervivencia del injerto

- La DMNPT se asocia a una menor supervivencia del injerto a largo plazo (nivel de evidencia C)
- El impacto negativo sobre la supervivencia del paciente y del injerto de la DMNPT es inferior al del rechazo agudo, siendo especialmente deletérea la asociación de ambos (nivel de evidencia C)



Consecuencias Clínicas de la DMNPT (V)

DMNPT y nefropatía diabética

- La DMNPT se asocia a glomerulosclerosis, incremento de la matriz mesangial, fibrosis intersticial y atrofia tubular (nivel de evidencia C)
- No se dispone de estudios que establezcan la frecuencia y la evolución de la nefropatía diabética así como el significado de la microalbuminuria en los pacientes con DMNPT.



Consecuencias Clínicas de la DMNPT (VI)

DMNPT y complicaciones de la diabetes

- La DMNPT se puede asociar a complicaciones propias de la diabetes (cetoacidosis, síndrome hiperosmolar, polineuropatía, retinopatía). Se ha sugerido que la aparición de estas complicaciones puede estar acelerada en esta población respecto a la población diabética no trasplantada (nivel de evidencia C)

Consecuencias Clínicas de la DMNPT (VI)

Glucemia en ayunas vs. TSOG

- La realización de un TSOG a las 10 semanas del trasplante permite estimar de forma más precisa el riesgo de mortalidad post-trasplante que la glucemia en ayunas (nivel de evidencia B).
- La intolerancia a la glucosa detectada a las 10 semanas se asocia con un aumento de la mortalidad global pero no de la mortalidad cardiovascular (nivel de evidencia B).

Prevención de la DMNPT (I) Corticoides

- La retirada muy precoz (< 14 días) o el uso de protocolos sin corticoides disminuye la incidencia de DMNPT en los pacientes tratados con CsA y MMF, pero se asocia a un mayor riesgo de rechazo agudo (B)
- La retirada muy precoz (< 14 días) o el uso de protocolos sin corticoides es segura pero no modifica el riesgo de DMNPT en los pacientes tratados con tacrolimus y MMF asociado a tratamiento de inducción (B)
- La retirada tardía (> 3 meses) no reduce de forma significativa la incidencia de DMNPT y en los pacientes tratados con ciclosporina aumenta el riesgo de rechazo agudo (B)



Portavoz: Dr. Francesc Moreso. Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Prevención de la DMNPT (II) Corticoides

- La administración de la dosis de corticoides fraccionada en dos dosis al día reduce la glucemia media, el pico de glucemia y la exposición a periodos de hiperglucemia (C)



Diabetes Mellitus De Novo Post-Trasplante

Portavoz: Dr. Francesc Moreso. Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Prevención de la DMNPT (III) Inhibidores calcineurina (ICN)

- Los primeros niveles elevados de TAC en pacientes obesos y/o > 50 años se asocian a desarrollo de DMNPT (C)
- A partir del tercer mes del trasplante, en los pacientes estables de bajo riesgo inmunológico tratados con MMF y elevado riesgo de DMNPT, se recomienda ajustar la dosis de TAC para niveles de 4 a 8 ng/mL (C)



Portavoz: Dr. Francesc Moreso. Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Prevención de la DMNPT (IV) Inhibidores mTOR (imTOR)

- SRL de novo combinado con anticalcineurínicos, se asocia independientemente a mayor riesgo de DMNPT (B)
- EVRL de novo con minimización de ciclosporina se asocia a bajo riesgo de DMNPT, en cambio, asociado a minimización de tacrolimus se asocia a riesgo elevado de DMNPT (B)
- La conversión de anticalcineurínico a inhibidores de mTOR no mejora el perfil glucémico (C)

Prevención de la DMNPT (V) Modificación estilo vida / metformina

En población general no trasplantada se ha demostrado que en los pacientes con pre-diabetes las siguientes intervenciones reducen el riesgo de diabetes tipo 2:

1. Modificación en el estilo de vida. Reducción del peso corporal > 7% y ejercicio semanal > 150 minutos. (A)
2. Tratamiento con metformina (850 mg / 12 horas). (A)

(en población trasplantada renal no se han evaluado estas intervenciones)

Prevención de la DMNPT (VI) Insulina

- En un ensayo clínico con reducido tamaño muestral, el tratamiento con insulina de vida media larga administrado por la mañana en los pacientes con glucemia capilar > 140 mg/dL por la tarde protege a la célula beta pancreática y disminuye la prevalencia de DMNPT al año del trasplante (grado de recomendación B)



Tratamiento de la DMNPT

Educación y autocontrol

Todo paciente diabético requiere educación sobre su proceso por personal especializado. (A)

Ejercicio y dieta: adelgazar. (A)

El autocontrol de la glicemia por parte del paciente (A):

- No es necesario bajo tratamiento con dieta
- Es recomendable con antidiabéticos orales (ADO)
- Es obligatorio con insulina

Tratamiento de la DMNPT

Objetivos

Los niveles óptimos de control de la DMNPT son (A):

- Glucemia capilar en ayunas 80 -120 mg/dL.
- Glucemia capilar postprandial (a las 2 horas) 120 -180 mg/dL.
- HbA1c \leq 7% (en pacientes de elevado riesgo cardiovascular < 8%)

Tratamiento precoz y multifactorial de todos los factores de riesgo asociados:

- TA <130/80 mmHg (<125/75 mmHg si proteinuria). (A)
- LDL-Colesterol < 70 mg/dL. (A)
- AAS 100 mg/día para prevención primaria y secundaria. (D)
- Dejar el tabaco. (A)

Tratamiento de la DMNPT

Antidiabéticos Orales (ADOs)

- Metformina: contraindicada en ERC estadios 3B - 4 - 5 (B). Usar con precaución en ERC estadio 3A (FGR 45 - 60 ml/min) (D). Indicada de inicio, asociada al cambio de estilo de vida. (B)
- Sulfonilureas 2ª generación: Glimiperida, Glicazida y Glipizida, se pueden utilizar en ERC con FG > 30 ml/min. (B)
- Glinidas: Repaglinida, de elección en ERC (B). Nateglinida con precaución en IRC. (C)
- Glitazonas (Tiazolidindionas): Pioglitazona: efectos secundarios con edema e ICC. No se recomienda su uso. (B)
- Incretin miméticos (gliptinas). Linagliptina no requiere ajuste por función renal y no interfiere con inmunosupresores.
- No es conveniente asociar ADOs. (D)

Tratamiento de la DMNPT. Farmacología ADOs

GRUPO	FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	AJUSTE CON IRC
Biguanida	Metformina	DIANBEN®	850 mg.	850 mg/8-12 h.	3 g/día	No
Sulfonilureas	Gliclazida	DIAMICRON®	30, 60, 80 mg.	30 mg/día	120 mg/día	No
	Glimepirida	AMARYL®	De 1 a 6 mg.	1 mg/día	6 mg/día	No si CCr <30 ml/min
		RONAME®	De 1 a 6 mg.	1 mg/día	6 mg/día	No si CCr <30 ml/min
	Glipizida	MINODIAB®	5 mg.	5 mg/día	15 mg/día	No si CCr <30 ml/min
Glinidas	Repaglinida	NOVONORM®	de 0,5, 1, 2 mg.	0,5 mg	16 mg/día	No precisa
		PRANDIN®.	de 0,5, 1, 2 mg.	0,5 mg	16 mg/día	No precisa
	Nateglinida	STARLIX®	de 60, 120, 180 mg	60 mg/8 h.	360 mg/día	Con >15ml/min, no precisa

CCr = aclaramiento creatinina

Diabetes Mellitus De Novo Post-Trasplante

Portavoz: Dr. Francesc Moreso. Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Tratamiento de la DMNPT. Farmacología ADOs

GRUPO	FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	AJUSTE CON IRC
Glitazonas	Pioglitazona	ACTOS ®	15 mg	15 mg/día	45 mg/día	No
		STADA ®	15, 30 mg.	15 mg/día	45 mg/día	No
Gliptinas (inhibidor DPP4)	Sitagliptina	JANUVIA ®	25 mg	50 mg/día	100 mg/día	ERC 3: 50 mg/d ERC 4: 25 mg/d
	Vildagliptina	GALVUS ®	50 mg.	50 mg/día	50 mg/12 h	50 mg/día si CCr < 50 mL/min
	Saxagliptina	ONGLYZA ®	5 mg.	5 mg/día	5 mg/día	No dar si CCr < 50 mL/in
	Linagliptina	TRAJENTA ®	5 mg.	5 mg/día	5 mg/día	No

CCr = aclaramiento creatinina

Tratamiento de la DMNPT

Insulinas

- El paciente debe ser valorado por Endocrinología y el abordaje ha de ser multidisciplinar. (B)
- Las Insulinas pueden ser utilizadas como 1º, 2º ó 3er escalón. (A)
- Los requerimientos iniciales de Insulina son de 0,3 a 0,6 U/Kg/día. (A)
- Con insuficiencia renal la duración de la insulina se prolonga. (A)

Tratamiento de la DMNPT

Insulinas: pautas de tratamiento según escenarios

1^{er} Escenario: hiperglicemia severa de debut (>200 mg/dL): Insulina en Mezcla 30/70 (MIXTARD 30/70® o Humulina 30/70®), 2/3 al desayuno y 1/3 en merienda o cena.

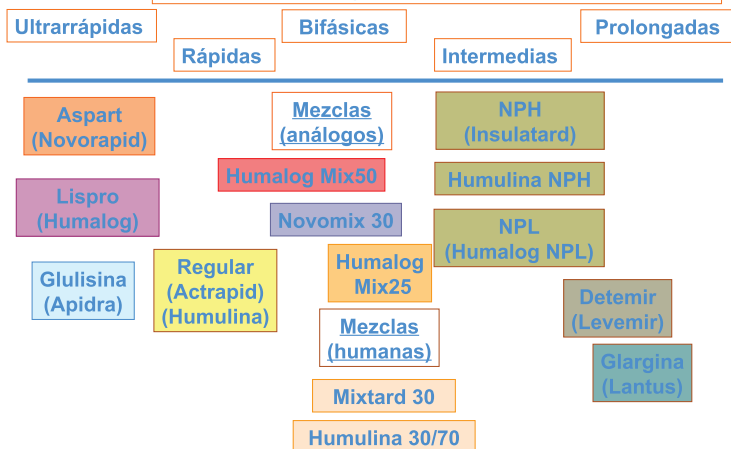
2^o Escenario: difícil control con altas dosis de esteroides: Insulina en Mezcla 50/50 (Humalog®) a desayuno y comida y NPH a la cena.

3^{er} Escenario: fallo de objetivos con ADO (HbA1c ~ 8%), añadir Insulina:

- Paciente entrenado: insulinización basal con insulina ultralenta nocturna (Lantus®) y si no se controla añadir insulinización en bolus con insulina ultrarápida (Novorapid®, Humalog®, Apidra®).
- Para el resto, MIXTARD 30/70® desayuno y merienda o cena e incluso desayuno, comida y cena.

Tratamiento de la DMNPT. Farmacología insulinas

Preparaciones categorizadas por la duración del efecto

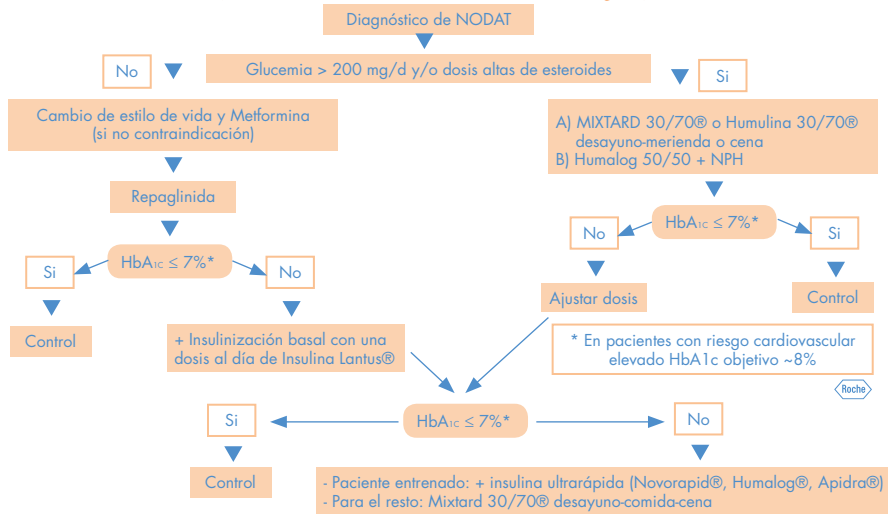


Diabetes Mellitus De Novo Post-Trasplante

Portavoz: Dr. Francesc Moreso. Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Algoritmo para el tratamiento de la DMNPT

(Recomendada la valoración endocrinológica)



Bibliografía Dr. Moreso

Referencias bibliográficas consenso

1. Diabetes mellitus posterior al trasplante renal: análisis de la evidencia y consenso de un grupo de trabajo. Nefrología Suplemento Extraordinario 2010; 1 (2): 1-43.
2. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 550-556.
3. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. Diabetes Metab Syndr Obes. 2011;4: 175-86.
4. Pham PT, Edling KL, Chakkerla HA, Pham PC, Pham PM. Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview. Diabetes Metab Syndr Obes. 2012; 5: 379-87. .
5. Yates CJ, Furlanos S, Hjelmesaeth J, Colman PG, Cohney SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation- Changes and challenges. Am J Transplant 2012; 12: 820-828.
6. Marcén R, Morales JM, Del Castillo D, Campistol JM, Serón D, Valdés F, Anaya F, et al., for the Spanish Renal Forum. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A prospective multicenter study at 2 years. Transplant Proc 2006; 38: 3530-2.
7. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benítez R, Lampreae I, Díaz JM, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: A prospective and multicenter study. Transplantation 2008; 85: 1133-8.
8. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care 2013; 36 (supl 1): S1-S66.
9. Chakkerla HA, Weil EJ, Castro J, Heilman RL, Reddy KS, Mazur MJ et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:853-859.

10. Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cohney SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation* 2013; 96: 726-31.
11. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88: 429-434.
12. Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, Lionet A, Halimi JM, Rerolle JP et al. TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2459-2467.
13. McCaughan JA, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetics of new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014. doi: 10.1681/ASN.2013040383.
14. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelvesaeth J, Leivestad T, Bergrem H et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 616-622.
15. Barlow AD, Nicholson ML, Herbert TP. Evidence for rapamycin toxicity in pancreatic β -cells and a review of the underlying molecular mechanisms. *Diabetes* 2013;62(8):2674-82.
16. Vitko S, Tedesco H, Eris J, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004; 4: 626-35.
17. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013; 27 (4): 97-107.
18. Bayés B, Pastor MC, Lauzurica R, Granada ML, Salinas I, Romero R. Do anti-CD25 monoclonal antibodies potentiate posttransplant diabetes mellitus? *Transplant Proc* 2007;39(7):2248-50.
19. Aasebø W, Midvedt K, Valderhaug TG, Leivestad T, Hartmann A, Reisaeter AV, et al. Impaired glucose homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(4):1289-93.
20. Prasad N, Gurjer D, Bhadauria D, Gupta A, Srivastava A, Kaul A, et al. Is Basiliximab induction, a novel risk factor for new onset diabetes after transplantation for living donor renal allograft recipients? *Nephrology (Carlton)*. 2014 Jan 22. doi: 10.1111/nep.12209.

21. Valderhaug TG, Hjelmæsæth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA, Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia* 2011; 54: 1341-1349.
22. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis* 2010; 56 (6): 1127-39.
23. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 825-32.
24. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 90 (4): 342-349.
25. Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cooney SJ. Divided dosing reduces prednisolone-induced hyperglycaemia and glycaemic variability: a randomized trial after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 698-705.
26. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 739-749.
27. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75:SS3-S24.
28. Gomez-Huelgas M, Martinez-Castelao M, Artola S, Gorriz JL, Menendez E, en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34 (1): 34-45.
29. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2014; 14: 115-123.

30. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Döller D, Pacini G et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation* 2013; 95: 456-462.
31. Strøm Halden TA1, Asberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jan 22. [Epub ahead of print].
32. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *Am J Transplant* 2011; 11: 1376-1381.



Proyecto Prometeo

Lípidos y trasplante

Grupo 3

Con la colaboración de:



Organizado por:





Prometeo

GRUPO 3

Lípidos y trasplante renal

Portavoz: Dr. Alex Gutiérrez Dalmau

- Dr. Ángel Alonso Melgar
- Dr. Frederic Cofan Pujol
- Dra. Cristina Canal Girol
- Dr. Pedro Errasti
- Dr. Julia Fijo López-Viota
- Dra. Luisa Jimeno
- Dra. María López Oliva
- Dra. Anna Manonelles
- Dr. Rafael Romero Burgos
- Dra. Elena Román Ortiz
- Dra. M^o José Pérez Sáez
- Dra. Natalia Polanco
- Dra. Astrid Rodríguez
- Dra. Laura Cañas
- Dr. Antonio Franco



Introducción

- La patología cardiovascular es la primera causa de morbi-mortalidad en el paciente trasplantado renal adulto (30-40%). Su prevalencia, ajustada por edad y sexo, es superior a la de la población general e inferior a la de la población en diálisis.
- Los pacientes trasplantados renales deben ser considerados como población de alto riesgo cardiovascular en el manejo de la dislipemia.
- Un elevado porcentaje de pacientes trasplantados deben ser considerados de muy alto riesgo cardiovascular por la adición de otros factores de riesgo, incluyendo; FG inferior a $60 \text{ mL/min} \cdot 1.73\text{m}^2$, DM, antecedentes de ECV, o trasplante en edad pediátrica.



Definiciones

- **EVENTO CARDIOVASCULAR:** aparición de un evento cardíaco (infarto agudo de miocardio, by-pass coronario, angioplastia coronaria o angor pectoris), evento cerebrovascular (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, endarterectomía carotídea) o evento a nivel de la circulación periférica (amputación, revascularización a nivel de extremidades o claudicación intermitente).
- **DISLIPEMIA:** cualquier alteración en la concentración o composición plasmática de lipoproteínas que se asocia a un incremento del riesgo de enfermedad aterosclerótica.
- La dislipemia en los trasplantados se define como la presencia de uno o más e los siguientes criterios:
 - ▶ Colesterol total > 200mg/dL
 - ▶ Colesterol LDL > 100mg/dL
 - ▶ Colesterol HDL <40mg/dL (hombres) y < 45mg/dl (mujeres)
 - ▶ Triglicéridos >150mg/dL
 - ▶ Colesterol no-HDL > 130mg/dL

Diagnóstico

- Se recomienda monitorizar el perfil lipídico en todos los pacientes trasplantados renales en fase estable:
 - ▶ 2 – 3 meses postrasplante renal
 - ▶ 2 – 3 meses después de modificar el tratamiento inmunosupresor o hipolipemiante.
 - ▶ Posteriormente al menos una vez al año
- Se deben descartar posibles causas secundarias de dislipemia en los pacientes trasplantados (DM, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, hepatopatía, fármacos, etc.)

Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

GENERALES

Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Dislipemia
Tabaco
Obesidad

ERC

Uremia
Arteriosclerosis previa
CKD-MBD
Intolerancia glucosa
Inflamación crónica

Enfermedad Cardiovascular postrasplante renal

Inmunosupresión
Disminución FG
Infecciones (CMV)
Anemia
Proteinuria

TRASPLANTE RENAL



Dislipemia y trasplante renal

- La prevalencia de la dislipemia durante el primer año postrasplante es del 50-80%, aunque la frecuencia, características y severidad de la dislipemia dependen en gran medida del tipo de tratamiento inmunosupresor, tiempo posttrasplante, FG, edad, factores genéticos o la presencia de otras comorbilidades.

Nivel de evidencia alto



Dislipemia y enfermedad cv

- La hipercolesterolemia es un factor de riesgo cardiovascular que se relaciona con el desarrollo de enfermedad coronaria en el paciente trasplantado. Se ha descrito que por cada aumento de 1 mmol/L (39mg/dL) en el colesterol LDL aumenta el riesgo de muerte cardíaca o IAM no fatal en un 41%

Nivel de evidencia moderado

- La hipercolesterolemia se sugiere como un factor de riesgo independiente de desarrollo de lesiones carotídeas ateroscleróticas.

Nivel de evidencia bajo

- No hay estudios que evalúen la asociación de hipertrigliceridemia con la aparición de eventos cardiovasculares postrasplante



Dislipemia y supervivencia del injerto

- Se ha descrito una asociación entre el síndrome metabólico y la reducción de la función del injerto renal, sin poder demostrarse una asociación independiente con la supervivencia del injerto

Nivel de evidencia bajo

- No se ha demostrado una asociación entre hipercolesterolemia y supervivencia del injerto renal.

Nivel de evidencia bajo



Mecanismos patogénicos de la dislipemia en el TR

- La etiología es multifactorial y diferente para cada paciente en función de factores individuales, evolución del trasplante, tipo de tratamiento inmunosupresor, y comorbilidades
 - ▶ Factores genéticos
 - ▶ Inmunosupresión
 - ▶ Disfunción crónica del injerto
 - ▶ Dieta inadecuada
 - ▶ Diabetes
 - ▶ Obesidad
 - ▶ Síndrome Nefrótico
 - ▶ Otros fármacos (diuréticos)

Nivel de evidencia alto



Características de la dislipemia en el trasplante renal

- **Colesterol:** Aumentado
- **LDLc:** Aumentado
- **HDLc:** Normal, aumentado o disminuido
- **Triglicéridos:** Normal o aumentado
- **ApoA1:** Normal
- **ApoB:** Aumentado
- **Lp(a):** Normal o aumentado (si insuficiencia renal)

Nivel de evidencia alto

Inmunosupresores y dislipemia

- El tratamiento inmunosupresor influye en la frecuencia y severidad de la dislipemia del paciente trasplantado renal. Las diferentes combinaciones de fármacos y sus dosis condicionan la prevalencia final de dislipemia
 - ▶ Sirolimus / everolimus: +++++
 - ▶ Esteroides: +++++
 - ▶ Ciclosporina: ++++
 - ▶ Tacrolimus: ++
 - ▶ MPA (Micofenolato-mofetilo / micofenolato de sodio): -
 - ▶ Basiliximab, Belatacept y Ac antilinfocirarios: -

Nivel de evidencia alto

Efecto sobre la prevalencia de dislipemia

++++ severo	+ debil
+++ intenso	- ausente
++ moderado	



Esteroides

- Producen elevación del colesterol total, LDLc, TG y VLDL, tanto en población adulta como pediátrica.
- El efecto es dosis dependiente
- Los diferentes estudios de retirada de esteroides han demostrado una reducción del colesterol total y una disminución del tratamiento hipolipemiante.

Nivel de evidencia alto



Inhibidores de la Calcineurina (ICN): Ciclosporina y Tacrolimus

- Producen una elevación especialmente del colesterol total y LDLc y en menor medida de triglicéridos.
- Es dosis dependiente. La minimización de ciclosporina / tacrolimus induce menos dislipemia en comparación con dosis convencionales de ICN

Grado de evidencia alto



Inhibidores de la Calcineurina: Ciclosporina y Tacrolimus (II)

- Tacrolimus (TAC) induce menos dislipemia que ciclosporina (CSA)
- La conversión de CSA a TAC está asociada a una reducción de las concentraciones de lípidos.
- El régimen inmunosupresor con dosis bajas de tacrolimus asociado a MPA es el esquema que produce una menor dislipemia en comparación con esquemas que emplean dosis estándar de ICN o esquemas con imTOR.

Grado de evidencia alto



Inhibidores de mTOR (imTOR): Sirolimus y Everolimus

- Producen elevación del colesterol total, LDLc, colesterol no-HDL y especialmente de TG y VLDL.
- La dislipemia es una complicación muy frecuente. Son los fármacos inmunosupresores con un mayor potencial dislipémico.
- Su efecto dislipémico es dosis dependiente y mejora tras disminuir la dosis o reducir los niveles.
- No hay estudios que hayan comparado el efecto dislipémico de sirolimus y everolimus.

Grado de evidencia alto

Inhibidores de mTOR (imTOR): Sirolimus y Everolimus

- Los ensayos clínicos de conversión de ACNs a un imTOR o la retirada de ACN en protocolos con imTOR han demostrado de forma consistente unos mayores niveles de Col y TG en comparación con los protocolos basados en ACNs
- En el uso simultáneo de ICN con imTOR: :
- Los estudios iniciales, con exposición estándar de ICN y dosis elevadas de imTOR, mostraron una elevada frecuencia de dislipemia.
- Los esquemas actuales de utilización combinada de imTOR minimizados con exposición reducida a ICN, reducen la frecuencia de dislipemia.

Nivel de evidencia alto

Micofenolato-mofetil, Ácido Micofenólico y Azatioprina

- Micofenolato-mofetil, micofenolato de sodio y azatioprina no producen dislipemia

Grado de evidencia alto

Terapias de Inducción

- Los anticuerpos antilinfocitarios policlonales (Tmoglobulina) y anticuerpos monoclonales (antiCD25, Rituximab) no modifican los niveles lipídicos.

Grado de evidencia alto



Belatacept

- Belatacept no modifica los niveles de lípidos.
- Belatacept en protocolos de inmunosupresión sin anticalcineurínicos (ACN) tiene un perfil lipídico más favorable en comparación con el tratamiento convencional con CSA.

Nivel de evidencia alto

- La reducción de factores de riesgo cardiovascular observada en los protocolos de inmunosupresión con Belatacept sin ACN podría asociarse a una reducción de eventos CV y de mortalidad..

Nivel de evidencia bajo



Definición de objetivos terapéuticos

- Las Guías Clínicas KDIGO más recientemente publicadas (Noviembre, 2013) recomiendan la utilización de estatinas indiscriminada en el paciente trasplantado renal sin fijar un objetivo terapéutico de LDLc.
- El grupo de trabajo Prometeo considera que en nuestro medio y a la luz de la evidencia publicada, la utilización de objetivos terapéuticos de LDLc para la indicación y dosificación de estatinas, es factible y útil para alcanzar los objetivos deseados de reducción de morbi-mortalidad cardiovascular en esta población.



Definición de objetivos terapéuticos

- El control de la cifra de LDLc es el objetivo primario para la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales
 - ▶ LDLc: <100 mg/dl
 - ▶ Objetivo combinado
 - ▶ Triglicéridos: <200 mg/dl
 - ▶ Colesterol no HDL < 130 mg/dl
 - ▶ Triglicéridos: < 250 mg/dl
- En los pacientes trasplantados de muy alto RCV podría considerarse un objetivo terapéutico más ambicioso de reducción de LDLc: LDLc \leq 70 mg/dL



Control de la dislipemia en el trasplante renal

- El grado de control actual de la dislipemia en la población trasplantada es insuficiente. Aproximadamente un 25-30% de los pacientes no tienen un nivel adecuado de colesterol en sangre
- Las causas de un grado insuficiente de control son múltiples (inercia clínica, efectos secundarios e interacciones, ineficacia del tratamiento, polimedicación e incumplimiento, etc.)

Nivel de evidencia alto



Estilo de vida

- El seguimiento de estilos de vida saludables contribuyen a la reducción del riesgo cardiovascular de cualquier sujeto dislipémico, y en particular en el trasplantado renal

Nivel de evidencia alto

- ▶ Ejercicio moderado, como por ejemplo caminar durante al menos 1 hora 3 veces por semana
- ▶ Dieta mediterránea, que incluye la toma de frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva virgen extra, nueces, pescado azul y cereales integrales.
- ▶ Pérdida ponderal (IMC objetivo: $20 - 27.5 \text{ Kg/m}^2$) .
- ▶ Abandono del hábito tabáquico

Recomendaciones dietéticas

Colesterol total y LDLc	Triglicéridos	Colesterol HDL
↓ Grasas saturadas (<7%)	Abstención de alcohol	↓ Grasas trans (<1%)
↓ Grasas trans (<1%)	↓ Mono y disacáridos	↓% de carbohidratos y reemplazar por grasas insaturadas
↑ Fibra soluble	↓% de carbohidratos en la dieta	Ingesta moderada de alcohol
↓ Alimentos con alto contenido de colesterol	Suplementos de ácidos grasos omega 3	↑ Alimentos con carbohidratos de bajo IG y alto contenido en fibra
↑ Alimentos ricos en fitosteroles	Reemplazar grasa saturada por mono o poli-insaturada	↓ Mono y disacáridos
Sustitución de proteína animal por proteína de soja		

Nivel de evidencia alto

■ Eficacia ++/+++

■ Eficacia +



Manejo de la inmunosupresión en pacientes con dislipemia

- VALORACION INDIVIDUALIZADA
 - ▶ riesgo inmunológico.
 - ▶ efectos adversos.
 - ▶ estimación supervivencia.
 - ▶ riesgo cardiovascular.
- Eliminación / minimización esteroides.
- Valorar cambio CYA por FK..
- Minimizar dosis anticalcineurínicos.
- Reducción niveles séricos mTOR ó cambio en casos de hiperlipidemia no controlada con estatinas.



Grados de intervención

- LDL 100-129 mg/dL: cambios de estilo de vida (CEV).
- Si continua LDL > 100 mg/dL (3 meses): añadir estatinas. En población pediátrica de más de 10 años de edad deberá iniciarse estatinas en caso de LDL > 130 mg/dL tras aplicar los CEV
- TG > 200 mg/dL y col. no HDL > 130 mg/dL: CEV y estatinas.
- Triglicéridos >250 <500 mg/dL: estilo de vida.
- Triglicéridos >500 mg/dL :
 - ▶ Estilo de vida
 - ▶ Control posible hiperglucemia.
 - ▶ Omega3
 - ▶ Fibratos; Fenofibrato (no si FG <30 mL/min). Se desaconseja el uso de otros fibratos o la asociación a estatinas.

Estatinas (1)

- El uso de estatinas, incluso a dosis bajas, ha demostrado una reducción de la mortalidad cardiaca y del IAM en población trasplantada con dislipemia

Nivel de evidencia alto

- No se disponen de evidencias definitivas que demuestren una reducción de la mortalidad cardiovascular o global, debido al uso de estatinas en población con trasplante renal.

Nivel de evidencia bajo



Estatinas (2)

Manejo terapéutico

- El uso de estatinas en el trasplante renal se ha demostrado seguro a las dosis recomendadas, sin presentar efectos adversos significativos

Nivel de evidencia alto

Manejo terapéutico

- Inicio a dosis bajas, sobre todo en las de eliminación renal.
- Incremento gradual de la dosis
- Considerar interacciones con inmunosupresores (en especial con CSA) y otros fármacos
- Monitorizar efectos secundarios.

Estatinas (3)

Efectos secundarios y balance riesgo/beneficio

- La reducción del FG predispone a un mayor riesgo de efectos secundarios asociados a las estatinas. Otros factores relevantes a considerar deben ser la dosis de estatina, la edad y la polimedicación
- Las estatinas se han asociado en población general a un leve incremento de riesgo de DM, que se ve claramente compensado con los beneficios CV obtenidos
- El genotipado de diversos polimorfismos genéticos podría identificar a los individuos de mayor riesgo de efectos secundarios (eQTLs rs9806699 del gen de la glicina-aminotransferasa)



Estatinas (6)

Manejo de efectos secundarios

Monitorización de enzimas hepáticas

- Antes de iniciar el tratamiento
- Dos meses tras el inicio de tratamiento o incremento de la dosis
- Anualmente

Monitorización de enzimas hepáticas

Si el \uparrow de GPT es $< 3 \times \text{LN}$

- Continuar el tratamiento
- Monitorizar en 4-6 semanas

Si el \uparrow de GPT es $> 3 \times \text{LN}$

- Suspender o reducir dosis
- Monitorizar en 4-6 semanas
- Puede valorarse la reintroducción del tratamiento (con \downarrow o espaciado de dosis)

Monitorización de CK

- Medir antes de iniciar el tratamiento
- No iniciar estatinas si el nivel basal de CK es $> 5 \text{ LN}$
- No existen evidencias que avalen la monitorización rutinaria
- Medir en caso de mialgia

Monitorización de enzimas hepáticas

Si el \uparrow de CK es $< 5 \times \text{LN}$

- Reducir y continuar si no hay mialgia
- Monitorizar regularmente

Si el \uparrow de CK es $> 5 \text{ LN}$

- Suspender estatina. Descartar otras causas diferentes a estatinas

LN; Límite de la normalidad

Estatinas (4)

Propiedades farmacocinéticas

Fármaco	Biodisponibilidad	Metabolismo	Excreción urinaria	Ajuste de dosis en la ERC	☒ Niveles en hepatopatía	Interacción con inhibidores CYP450 (CSA, etc)
Atorvastatina	14%	CYP3A4	2%	+	++	+++
Fluvastatina	24%	CYP2C9	<6%	-	++	-
Pravastatina	17%	No CYP	20%	+	+	-
Rosuvastatina	8%	No CYP	10%	++	++	+
Pitavastatina	51%	No CYP	15%	++	++	+
Simvastatina	5%	CYP3A4	13%	++	++	+++

Estatinas (5)

Eficacia hipolipemiante e intervalo de dosis recomendadas

Fluvastatina	Pravastatina	Pitavastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	% ¹ de LDLc
40 mg	20 mg	1 mg	10 mg	-	-	30 %
80 mg	40 mg	2 mg	20 mg	10 mg	-	38 %
-	80 mg	4 mg	40 mg	20 mg	5 mg	41 %
-	-	-	80 mg	40 mg	10 mg	47%
-	-	-	-	80 mg	20 mg	55%
-	-	-	-	-	40 mg	63 %

Dosis recomendadas incluso con $FG < 60 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$

Dosis aceptada solo si $FG \geq 60 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$

Dosis no recomendadas

Uso de otros fármacos

- **EZETIMIBE:** Asociado a estatinas si el control del nivel de LDLc con estatinas no es adecuado a las dosis recomendadas ò existe intolerancia al incremento de dosis. Excelente relación riesgo/beneficio
- **ACIDO NICOTINICO:** para hipertrigliceridemia: Mal tolerado. Se restringe su uso al fallo de los anteriores tratamientos.
- **COLESTIRAMINA:** No recomendado en trasplante renal.
- **FIBRATOS:** Especial vigilancia en la asociación fibratos con estatinas. Fenofibrato es el fibrato de elección, pero debe reducirse la dosis un 50% con $FG < 60$ y evitarse con $FG < 30 \text{ mL/min/1}^*1.73\text{m}^2$.
- **ACIDOS GRASOS OMEGA 3:** A pesar de reducir de las cifras de TG, no ha demostrado ningún beneficio en morbimortalidad cardiovascular en población general o trasplantada.

Bibliografía Grupo Dr. Gutierrez Dalmau

Referencias bibliográficas consenso

1. Badiou S et al. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep.* 2009 Aug;9(4):305-11.
2. Baigent C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.
3. Banas MC et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors and estimated risk for coronary artery disease in renal transplant recipients: a single-center experience. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(3):c227-35.
4. Basiratnia M et al. Derakhshan A, Salehipour M. Subclinical atherosclerosis and related risk factors in renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2010 Feb;25(2):343-8.
5. Budde K et al. Conversion From Cyclosporine to Everolimus at 4.5 Months Posttransplant: 3-Year Results From the Randomized ZEUS Study. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 1528–1540
6. Carpenter MA et al. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation – evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant* 2012; 26: E438–E446
7. Cibrik D et al. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 933-942.
8. Claes K et al. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Feb;27(2):850-7.
9. Degorter MK et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013 Aug 1;6(4):400-8.

10. Dormuth CR et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013 Mar 18;346:f880
11. Ekberg H et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant*. 2007 Mar;7(3):560-70.
12. Filler G et al. Ω 3 fatty acids may reduce hyperlipidemia in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2012 Dec;16(8):835-9.
13. Gueguen Y et al. Compared effect of immunosuppressive drugs cyclosporine A and rapamycin on cholesterol homeostasis key enzymes CYP27A1 and HMG-CoA reductase. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007 Jun;100(6):392-7.
14. Guerra G, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep;22(9):1758-68.
15. Goldsmith D et al. The metabolic syndrome following kidney transplantation. *Kidney Int Suppl*. 2010 Sep;(118):S8-14.
16. Höcker B et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):617-24.
17. Holdaas H et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2929-36.
18. Holdaas H et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2024-31.
20. Hooper DK et al. Reliable individualized monitoring improves cholesterol control in kidney transplant recipients. *Pediatrics*. 2013 Apr;131(4):e1271-9
21. Hou W et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 2013; 34, 1807–1817
22. Jardine AG et al. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant*. 2004 Jun;4(6):988-95.

23. Jardine AG et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):529-36.
24. Kahwaji J et al. Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation.* 2011 Jan 27;91(2):225-30.
25. Kasiske BL et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney
26. transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008 Jul;8(7):1384-92.
27. Kimak E et al. Disturbed lipids, lipoproteins and triglyceride-rich lipoproteins as well as fasting and nonfasting non-high-density lipoprotein cholesterol in post-renal transplant patients. *Ren Fail.* 2007;29(6):705-12.
28. Kumar R et al. Assessment of Cardiovascular Risk Factors after Renal Transplantation: A Step towards Reducing Graft Failure. *Transplantation Proceedings.* 2012, 44, 1270–1274
29. Langer RM et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transplant International.* 2012; 25:592–602
30. Langone AJ et al. Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation.* 2006 Mar 15;81(5):804-7.
31. Lau KK et al. Unusual pattern of dyslipidemia in children receiving steroid minimization immunosuppression after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;5(8):1506-12.
32. Mangravite LM, Engelhardt BE, Medina MW, et al A statin-dependent QTL for GATM expression is associated with statin-induced myopathy. *Nature.* 2013, 17;502(7471):377-80
33. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs.* 2009; 69(16):2227-43.
34. Medina Pestana JO et al. Three-Year Outcomes From BENEFIT-EXT: A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 630–639
35. Merica V et al. Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(2):88-96.

36. Naci H et al. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins: a Study-Level Network Meta-Analysis of 246 955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;06:390-399.
37. Olyaei A et al. The efficacy and safety of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors in chronic kidney disease, dialysis, and transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Mar;6(3):664-78.
38. Palmer SC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 31;5:CD007784.
39. Palmer SC, et al . HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 28;1:CD005019.
40. Palmer SC et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 21;157(4):263-75.
41. Pita-Fernández S et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011 Jan 10;11:2.
42. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians. *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12(Suppl 1):S3
43. Reiner Z et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.
44. Riella LV et al. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012 Aug;12(8):1975-82.
45. Sam WJ et al. Associations of ABCB1 and IL-10 genetic polymorphisms with sirolimus-induced dyslipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2012 Nov 15;94(9):971-7.
46. Sampaio EL et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Clin Transplant*. 2008 Mar-Apr;22(2):141-9.
47. Savvidaki E et al. Ezetimibe is effective in the treatment of persistent hyperlipidemia of renal allograft recipients. *Clin Nephrol*. 2011 Feb;75(2):107-12.

48. Serón D et al. Fluvastatin in the prevention of renal transplant vasculopathy: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Transplantation*. 2008 Jul 15;86(1):82-7.
49. Shihab FS et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation*. 2008 May 15;85(9):1261-9.
50. Shivaswamy V et al. Dyslipidemia can be controlled in diabetic as well as nondiabetic recipients after kidney transplant. *Transplantation*. 2008 May 15;85(9):1270-6.
51. Soveri I et al. Graft loss risk in renal transplant recipients with metabolic syndrome: subgroup analyses of the ALERT trial. *J Nephrol*. 2012 Mar-Apr;25(2):245-54.
52. Türk TR et al. Ezetimibe treatment in hypercholesterolemic kidney transplant patients is safe and effective and reduces the decline of renal allograft function: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jan;23(1):369-73.
53. Vanrenterghem Y et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation*. 2011 May 15;91(9):976-83.
54. Vincenti F et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007; 7(6):1506-14.
55. Vincenti F et al. Three-Year Outcomes from BENEFIT, a Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group Study in Adult Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 210–217
56. Waters DD et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 15;61(2):148-52.
57. Weiner DE et al. Kidney Function and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Kidney Transplant Recipients: The FAVORIT Trial. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 2437–2445
58. Wierzbicki AS et al. Hyperlipidaemia in paediatric patients: the role of lipid-lowering therapy in clinical practice. *Drug Saf*. 2010 Feb 1;33(2):115-25.



Organizado por:



Con la colaboración de:

