

Seguridad de las estatinas en el paciente con insuficiencia renal

A. Martínez Castela

Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge Príncipes de España. IDIBELL. Barcelona.
Profesor Asociado de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

La dislipemia es uno de los factores de riesgo vascular más frecuentes en los pacientes con una nefropatía y contribuye a su mayor morbilidad y mortalidad.

Las estatinas son los fármacos de primera elección para tratar la dislipemia en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC), a pesar de que su potencia para reducir la hipertrigliceridemia es habitualmente inferior a la de los derivados del ácido fibrótico. Sin embargo, éstos no deben indicarse en presencia de insuficiencia renal y las estatinas más potentes pueden ayudar a controlar la hipertrigliceridemia.

En el paciente con insuficiencia renal progresiva, antes de iniciar diálisis deben controlarse con cuidado los efectos adversos de las estatinas, principalmente la miositis y la rabdomiólisis causadas por el incremento de las dosis. Por este motivo, en estos pacientes las estatinas deben utilizarse en dosis moderadas y siempre vigilando la función renal y la actividad de la creatinina. Debe evitarse su uso asociado con otros fármacos hipolipemiantes, muy especialmente con derivados del ácido fibrótico.

En el paciente en diálisis el riesgo es menor, aunque periódicamente debemos controlar las concentraciones de transaminasas y creatinina, y vigilar los tratamientos concomitantes, como digoxina, dicumarínicos, antagonistas del calcio etc.

En los pacientes con trasplante renal en tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos –ciclosporina, tacrolimus– debemos controlar las concentraciones del

inmunosupresor y no recurrir a la dosis máxima de la estatina. En caso de que esto sea necesario se realizará una vigilancia continua, ya que dichos tratamientos deben mantenerse a largo plazo. Conviene no olvidar que alguno de los efectos pleiotrópicos de las estatinas, beneficiosos en la ERC, pueden resultar adversos como, por ejemplo, el exceso de inmunodepresión. Por ello es necesario controlar siempre la función renal y las «dianas» de posibles efectos adversos.

Palabras clave:

Dislipemia. Estatinas. Enfermedad renal crónica. Insuficiencia renal. Trasplante renal. Inmunosupresión.

SAFETY OF STATINS IN PATIENTS WITH RENAL FAILURE

Dyslipidemia is one of the most frequent vascular risk factors in patients with kidney disease and contributes to the higher morbidity and mortality in these patients.

Statins are the first line drugs in the treatment of dyslipidemia in patients with chronic renal disease (CRD), although they are usually less effective in lowering hypertriglyceridemia than fibric acid derivatives. However, the latter are not indicated in renal failure and the most potent statins can help to control hypertriglyceridemia.

In patients with progressive renal failure the adverse effects of statins, such as myositis and rhabdomyolysis, should be carefully controlled before dialysis is started, since these effects can appear on increasing the dose. Consequently, in these patients moderate doses of statins should be used and renal function and creatin kinase (CK) activity should be closely monitored. Combinations with other lipid-lowering drugs, especially fibric acid derivatives, should be avoided. In patients on

Correspondencia: Dr. A. Martínez Castela.
Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge Príncipes de España.
Feixa Llarga, s/n. 08907 Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. España.
Correo electrónico: amcastel@terra.es

dialysis, the risk is lower although transaminase and CK levels should be periodically monitored, and concomitant treatments (digoxin, anticoagulants, calcium channel blockers, etc.), should be closely followed-up. In renal transplant recipients undergoing immunosuppression with anticalcineurinic drugs (cyclosporine, tacrolimus) immunosuppressor levels should be monitored, without resorting to the maximum statin dose. If this is necessary, then monitoring should be continuous, given that these treatments must be maintained in the long-term. Some of the pleiotropic effects of statins, which are beneficial in CRD, can be harmful, for example, an excess of immunosuppression. Consequently, renal function and the "targets" of possible adverse effects should always be monitored.

Key words:

Dyslipidaemia. Statins. Renal failure. Chronic renal insufficiency. Kidney transplant. Immunosuppression.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo occidental. Por ello, su tratamiento es necesario para reducir la morbimortalidad que generan.

En el paciente con una nefropatía, el riesgo vascular está muy incrementado con respecto al de la población general. Las complicaciones cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en estos pacientes¹.

La dislipemia está presente de forma constante en los pacientes renales y es uno de los factores de riesgo vascular más importantes en ellos. La aproximación terapéutica de la dislipemia en los pacientes con nefropatía es similar a la de la población general, pero se debe insistir particularmente en varios aspectos:

- Valorar el riesgo cardiovascular e identificar los posibles factores de riesgo arterioesclerótico que deberán ser tratados con posterioridad.
- Analizar la composición de los lípidos plasmáticos y el tipo de dislipemia.
- Identificar las dislipemias de origen secundario que puedan ser tratadas.
- Aplicar un tratamiento hipolipemiente, que será agresivo o no en función de los objetivos de éste (prevención primaria cuando no hay antecedentes de enfermedad cardiovascular; prevención secundaria cuando ya hay antecedentes de enfermedad aterosclerótica, o necesidad de un tratamiento

agresivo).

El enfoque del tratamiento de la dislipemia debe incluir en primer lugar el abordaje dietético y de los hábitos de vida y comportamiento²⁻⁴. Cuando este abordaje no sea suficiente se deberá recurrir al tratamiento farmacológico².

Tratamiento farmacológico de los trastornos lipídicos en pacientes con nefropatías e insuficiencia renal

Consideraciones generales

El tratamiento de la dislipemia siempre se debe iniciar con una dieta de restricción de grasas y con la recomendación de medidas adicionales higiénicas y de estilo de vida: alcoholismo, sedentarismo, tabaquismo, etc.⁴⁻⁶. El ejercicio físico es una medida adicional de gran utilidad. No todos los pacientes pueden practicar asiduamente deporte pero, si se lo proponen, todos pueden caminar un mínimo de 1 h diaria a paso ligero.

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico deben considerarse los antecedentes familiares, los factores de riesgo cardiovascular asociados y la presencia de alguna enfermedad coronaria conocida.

Debe corregirse cualquier causa secundaria de dislipemia asociada. Los pacientes con insuficiencia renal progresiva, en diálisis o trasplantados con frecuencia presentan sobrepeso, tabaquismo o hipertensión arterial conocida antes del trasplante renal o generada *de novo* con posterioridad, o incluso son diabéticos. Además, reciben otros tratamientos concomitantes que pueden inducir dislipemia. Es posible que esta medicación tenga que ser suspendida o modificada, que se deba reducir la dosis, cambiar la vía de administración o reemplazarla por otra menos aterogénica.

Es frecuente que la dieta como única medida no sea suficiente para controlar la dislipemia debido a su intensidad. Las guías actualmente vigentes recomiendan que los pacientes con valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 100 mg/dl reciban tratamiento farmacológico⁷⁻⁹. La hipercolesterolemia no es una urgencia médica, por lo que durante 3-6 meses debe instaurarse una dieta adecuada unida a las medidas adicionales ya comentadas.

Fármacos hipolipemiantes. Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa

Las estatinas bloquean la síntesis intracelular del colesterol inhibiendo la actividad de la enzima

HMGCoA reductasa, que promueve la síntesis de mevalonato¹⁰. Aunque la distribución de esta enzima es ubicua, su actividad hepática, principal órgano de síntesis de lipoproteínas, es clave para la regulación de las concentraciones plasmáticas de colesterol. La inhibición de la HMG-CoA reductasa disminuye la síntesis y la concentración intracelular de colesterol, lo que aumenta la expresión de los receptores para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su captación celular y produce una reducción de los valores plasmáticos de colesterol.

Algunas estatinas son profármacos inactivos que se activan una vez se encuentran en el organismo. Las diferencias estructurales entre ellos les conferirán diversa potencia, eficacia y también toxicidad.

En el momento actual las estatinas deben ser consideradas como los fármacos hipolipemiantes de primera elección en los pacientes con nefropatías¹¹, ya que se ha demostrado su poder en la profilaxis de la enfermedad coronaria. Sin embargo, debido a que deben ser usadas prácticamente durante toda la vida es necesario utilizarlas con cautela, sobre todo en los pacientes más jóvenes.

Efectos adversos

El marcado efecto de primer paso hepático de las estatinas, así como la dependencia de los tejidos extrahepáticos del colesterol circulante en forma de cLDL, hace que las estatinas no afecten en la práctica a la homeostasis del colesterol en las células extrahepáticas. En consecuencia, la terapia con estatinas no afecta de forma significativa a la síntesis de hormonas esteroideas derivadas del colesterol (estrógenos, progestágenos, andrógenos y corticoides). En este sentido, las posibilidades de toxicidad son mínimas.

En el enfermo renal, al igual que en la población general, pueden presentarse efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, flatulencia o diarrea. Se ha descrito una elevación de transaminasas en menos del 5% de los pacientes tratados.

Las complicaciones más importantes pueden ser la miopatía¹² y el desarrollo de rabdomiólisis, objetivable por el aumento de actividad de la creatinina (CK); la complicación puede estar ligada al aumento de dosis o al empleo de dosis elevadas durante períodos prolongados¹³.

Este efecto adverso puede ser más frecuente en el tratamiento combinado de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes como, por ejemplo, derivados del ácido fibríco.

Estos aspectos pueden ser importantes en el tratamiento de la dislipemia en pacientes con nefropatías evolutivas e insuficiencia renal crónica (IRC),

así como en trasplantados renales en tratamiento con agentes anticalcineurínicos, como ciclosporina A (CsA) o tacrolimus^{14,15}. Se había hipotetizado que un 30% de pacientes trasplantados tratados con CsA y lovastatina podían presentar riesgo de miositis, así como el 5% de los tratados con lovastatina y gemfibrocilo y el 0,2% de los tratados sólo con lovastatina. Como se comentará más adelante, este riesgo es mucho menor que el inicialmente sospechado cuando se utilizan las dosis adecuadas y se controla de manera rigurosa al paciente. En cualquier caso, el efecto adverso es reversible tras la suspensión de la estatina.

En algún caso se ha constatado insomnio o acortamiento del sueño.

Uso clínico

Los diversos estudios con estatinas muestran reducciones de colesterol total y cLDL del 30-45% en función de la dosis (20-40 mg/d de lovastatina, 5-40 mg/día de simvastatina, 20-40 mg/día de pravastatina, 20-80 mg/día de fluvastatina). Se aconseja iniciar los tratamientos con dosis bajas y aumentarlas a las 4-6 semanas de tratamiento. Puede ser prudente y coste-efectivo añadir un segundo agente hipolipemiante, como resinas o fibratos, sin llegar a la dosis máxima eficaz. Sin embargo, los tratamientos combinados pueden inducir rabdomiólisis en determinadas circunstancias, que coinciden con una reducción de la función renal.

En los estudios preliminares efectuados en los últimos años^{16,17}, las estatinas han sido eficaces para corregir las anomalías del metabolismo lipídico observadas en los pacientes con insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico, así como en los que habían recibido un trasplante renal¹⁷. No obstante, los beneficios derivados de la disminución de las concentraciones de lípidos en estos pacientes aún no se han establecido claramente.

La farmacocinética de las estatinas no es similar para todas ellas. La eliminación dependerá de la vía de metabolización y del citocromo (CYP) utilizado para el transporte de la estatina. Así, fluvastatina y atorvastatina no requieren ajuste de dosis, al no ser influenciadas por la insuficiencia renal. Pravastatina se elimina de forma dual, por vía hepática y renal, lo que permite compensar con una mayor eliminación hepática en caso de existir insuficiencia renal.

En estos últimos años, los conocimientos adquiridos acerca de los mecanismos de acción de las estatinas sugieren que estos fármacos pueden prevenir algunos procesos patológicos que actúan provocando la rotura de la placa de ateroma y la trom-

bosis de los vasos, hechos que ocurren en la isquemia coronaria^{18,19}.

Las estatinas pueden corregir la disfunción endotelial, estabilizar la placa de ateroma y modificar las vías por las que se alteran los mecanismos de la coagulación, reduciendo así la producción de eventos cardiovasculares agudos¹⁹.

In vitro, las estatinas inhiben la proliferación mesangial, por lo que podrían ser muy útiles en el tratamiento de nefropatías glomerulares de tipo proliferativo²⁰. Por otro lado, inhiben la citotoxicidad mediada por los linfocitos T, por lo que pueden reducir la incidencia de rechazo agudo en tratamiento concomitante con otros inmunosupresores en el trasplante de órganos²¹.

Acción hipolipemiente de las estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica

En los pacientes con nefropatía, la presencia concomitante de trastornos del metabolismo lipídico es muy frecuente²⁰; asimismo, se ha estudiado el efecto de la disminución de los trastornos lipídicos con el tratamiento con estatinas sobre la evolución de las enfermedades renales. Sin embargo, los estudios realizados aún no son lo suficientemente largos ni se incluye en ellos a un amplio número de pacientes como para poder obtener conclusiones válidas acerca de los posibles efectos beneficiosos del tratamiento en el riesgo cardiovascular u otros puntos importantes. No obstante, sí se han obtenido evidencias suficientes en cuanto a la eficacia y seguridad de dichos fármacos.

Massy et al¹⁷ efectuaron un metaanálisis para comparar la eficacia de las estatinas en pacientes con síndrome nefrótico y con insuficiencia renal crónica, así como en pacientes en tratamiento renal sustitutivo. De este metaanálisis parece desprenderse que la dieta, junto con el tratamiento con estatinas, debe considerarse como tratamiento de primera elección en pacientes con síndrome nefrótico y en trasplantados renales con elevación del cLDL. El riesgo de rabdomiólisis con el uso concomitante de CsA es pequeño, aunque las estatinas deben usarse con precaución en este tipo de pacientes y se debe evitar la administración de dosis altas²³⁻²⁷.

En pacientes con proteinuria no importante o en tratamiento renal sustitutivo no es infrecuente la presencia de hipertrigliceridemia, acompañada de disminución de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)²⁸. En estos casos se debe considerar el tratamiento con fibratos (derivados del ácido fíbrico). No obstante, este tratamiento estaría contraindicado en presen-

cia de insuficiencia renal en pacientes que no estén en diálisis. El tratamiento combinado de fibratos y estatinas debe efectuarse muy cuidadosamente, ya que en estos casos el riesgo de rabdomiólisis es elevado. Además, la disponibilidad de atorvastatina en el momento actual disminuye el problema del manejo de la hipertrigliceridemia en estos pacientes²⁸. Este fármaco se metaboliza por vía hepática y no se acumula en presencia de insuficiencia renal²⁹.

En 1991, Wanner et al³⁰ administraron durante 3 meses lovastatina y simvastatina a 40 pacientes en hemodiálisis y observaron una disminución significativa de colesterol total, cLDL y apolipoproteína B. Sólo en 1 paciente se observó un aumento significativo de las transaminasas.

Recientemente, en el estudio alemán 4D³¹ se han mostrado los efectos de la atorvastatina (10 mg/día) en pacientes diabéticos en hemodiálisis. Éstos fueron comparados con otro grupo de similares características de pacientes diabéticos en diálisis que recibieron placebo. Si bien la tolerancia del fármaco fue excelente, no se pudo demostrar una reducción del riesgo relativo de episodios vasculares y de mortalidad en los pacientes tratados frente a los no tratados.

Aplicaciones de las estatinas en nefrología

Protección cardiovascular

Están en marcha estudios de intervención con estatinas a largo plazo cuyos resultados aún no están disponibles. Sin embargo, hasta el momento, la acumulación de evidencias en la población general indica que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de infarto de miocardio fatal y no fatal entre un 30 y un 35%. Queda por demostrar el beneficio adicional que podría tener la extensión de este tratamiento a poblaciones que, teniendo factores de riesgo cardiovascular, presentan cifras normales de colesterol³².

También se están realizando diversos estudios aleatorizados con estatinas en pacientes con ERC: PREVEND³³ (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention trial con pravastatina), UK-HARP³⁴ (United Kingdom Heart and Renal Protection con simvastatina), SHARP³⁵ (Study on Heart and Renal Protection), con la combinación simvastatina y ezetimiba.

El efecto cardioprotector de las estatinas puede verse ampliado con otros efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular: mejoría de la función endotelial, reducción de la oxidación de las lipoproteínas, disminución de la agregabilidad pla-

quetaria, reducción de las concentraciones sanguíneas de factores procoagulantes y efecto inhibitorio sobre la proliferación de la fibra muscular estriada vascular³⁶.

Estos efectos podrían ser el resultado de una acción directa de las estatinas o bien del descenso de los lípidos con potencial aterogénico.

Recientemente, Lemos et al³⁷ han demostrado, en pacientes tratados con fluvastatina durante 4 años tras una intervención percutánea por episodios coronarios, que fluvastatina reduce significativamente el riesgo coronario en pacientes con disminución del filtrado glomerular. Dicho beneficio fue independiente de la función renal. En otras palabras, en los pacientes tratados con fluvastatina no se incrementó el riesgo de episodios coronarios por causa de la insuficiencia renal³⁷.

Preservación de la función residual renal. En numerosos estudios realizados en animales de experimentación se muestra que la hiperlipidemia puede contribuir al desarrollo y la progresión de la lesión renal y que la corrección de las anomalías lipídicas mejora las lesiones renales²⁰. En algunos estudios experimentales bien diseñados se ha demostrado la protección que ejercen las estatinas en la producción de lesiones renales, como en el modelo de nefropatía crónica con síndrome nefrótico por puro-micina y nefrectomía subtotal. También se ha demostrado la prevención de desarrollo de lesiones glomerulares fibrosantes en la rata obesa Zucker o la Dahl hipertensa. Mediante la corrección de la dislipemia, las estatinas podrían proteger a las células renales de todos estos efectos adversos¹⁹.

Los efectos no derivados estrictamente de la capacidad hipolipemiente de las estatinas podrían extenderse al tratamiento de las enfermedades renales progresivas. El colesterol es un componente esencial de la membrana celular; necesario para la proliferación celular. Las células en división requieren un suplemento adicional de colesterol para la síntesis de la membrana celular; la inhibición de la síntesis de colesterol puede inhibir la proliferación celular³⁶.

Experimentalmente se ha demostrado, mediante cultivos celulares, que la división de las células mesangiales en respuesta al contacto con el suero es inhibida cuando se añade lovastatina al medio de cultivo³⁶; este efecto que se ve anulado si al medio se le añade mevalonato, el producto intermedio de la metabolización del colesterol que es inhibido por la HMGCoA reductasa.

Asimismo, las estatinas pueden inhibir la producción de factores quimiotácticos, que modulan la expresión del ARN mensajero que codifica varios

componentes de la matriz, como colágeno y fibronectina. La traslación de los resultados de estos experimentos a la clínica está aún por demostrar. Mientras en varios estudios clínicos se sugiere que la dislipemia puede ser un factor que agrava las lesiones renales ya establecidas, no hay evidencias claras que apoyen la hipótesis de que la corrección de los trastornos lipídicos mejoren la evolución de las nefropatías. Los estudios controlados y con diseño a largo plazo citados previamente podrían contribuir a aclarar estos aspectos.

Dislipemia y preservación de órganos después del trasplante

La hiperlipemia es una complicación sumamente frecuente en el trasplante de órganos y la inmunosupresión desempeña un papel preponderante.

La anomalía lipídica observada con más frecuencia es la elevación del colesterol total y el cLDL. Por ello, las estatinas constituyen una indicación terapéutica de primera línea. A través de la disminución de los lípidos plasmáticos, las estatinas pueden modificar la distribución intravascular y la farmacocinética de los fármacos inmunosupresores, como la CsA.

Se ha observado que el tratamiento con estatinas disminuye la incidencia de episodios de rechazo, lo que ha vuelto a poner sobre el tapete la cuestión del efecto inmunosupresor adicional de las estatinas.

En el estudio de Kowashigawa et al³⁸, los pacientes con trasplante cardíaco tratados con lovastatina desarrollaron con menos frecuencia enfermedad de las arterias coronarias, su supervivencia a los 12 meses fue mayor y presentaron una menor incidencia de episodios de rechazo agudo. Wenke et al³⁹ han mostrado una menor incidencia de rechazo y una menor severidad de éste, una tasa más baja de rechazo vascular o vasculopatía del injerto y una mayor supervivencia en receptores de un trasplante cardíaco tratados con simvastatina.

En el caso del trasplante renal las experiencias son mucho más numerosas. En el metaanálisis de Massy et al¹⁷, en el que se aplicó el análisis de regresión múltiple, ya se indicaba en 1995 que las estatinas podían inducir disminuciones del colesterol total de hasta el 59%, del cLDL del 52% y de los triglicéridos del 47%, así como aumento del cHDL del 2,3%.

Efecto comparativo de las diferentes estatinas en la dislipemia postrasplante renal

En 1993, nuestro grupo inició una línea de investigación clínica de tratamiento con estatinas en

Tabla 1. Efecto comparativo de 6 estatinas sobre el perfil lipídico tras 1 año de tratamiento

	Lovastatina (n = 25)	Simvastatina (n = 26)	Pravastatina (n = 31)	Fluvastatina (n = 20)	Atorvastatina (n = 10)	Cerivastatina (n = 10)
Colesterol total						
Basal	7,96 ± 1,01	7,53 ± 0,8	7,47 ± 0,9	7,7 ± 0,6	7,34 ± 0,7	7,61 ± 4,2
12 meses	5,79 ± 0,72*	5,91 ± 0,74*	5,79 ± 0,7*	6,15 ± 0,55*	4,71 ± 0,7*	5,64 ± 0,4*
Triglicéridos						
Basal	2,15 ± 0,9	1,67 ± 0,4	2,15 ± 1,37	3,0 ± 1,3	1,57 ± 0,46	1,7 ± 0,55
12 meses	1,54 ± 0,4	1,47 ± 0,6	2,04 ± 1,02	2,18 ± 1,5	1,32 ± 0,46	1,31 ± 0,48
cHDL						
Basal	1,31 ± 0,06	1,54 ± 0,2	1,39 ± 0,36	1,4 ± 0,4	1,49 ± 0,51	1,49 ± 0,45
12 meses	1,53 ± 0,4	1,73 ± 0,2	1,42 ± 0,3	1,39 ± 0,35	1,60 ± 0,35	1,82 ± 0,2
cLDL						
Basal	5,34 ± 0,79	4,44 ± 1,51	5,09 ± 0,87	5,5 ± 0,55	4,75 ± 0,49	4,71 ± 0,67
12 meses	3,88 ± 0,67*	3,57 ± 0,72*	3,92 ± 0,75*	3,96 ± 0,5*	2,38 ± 0,9*	3,48 ± 0,55
Apo AI						
Basal	1,39 ± 0,54	1,44 ± 0,2	1,48 ± 0,28	1,7 ± 0,4	1,39 ± 0,2	1,82 ± 0,2
12 meses	1,62 ± 0,25	1,63 ± 0,20	1,64 ± 0,22	1,66 ± 0,5	1,3 ± 0,2	1,71 ± 0,2
Apo B						
Basal	1,22 ± 0,21	1,07 ± 0,18	1,48 ± 0,28	1,4 ± 0,1	1,57 ± 0,29	1,26 ± 0,2
12 meses	0,91 ± 0,23	0,93 ± 0,31	1,15 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,20 ± 0,2	1,30 ± 0,2
<i>Porcentaje de variación respecto al valor basal</i>						
Colesterol total	-27,2	-21,5	-22,4	-20	-36	-26
Triglicéridos	-28	-11,9	-5	-27	-17	-23
cHDL	+17	+12,3	+2,3	-0,7	+7,4	+15,4
cLDL	-27,3	-19,6	-23	-28	-49	-26
Apo AI	+23,7	+13,2	+10,8	-2,3	-6,4	-6
Apo B	-35	-13	-33	-17,2	-23,5	+3,2

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

*p < 0,05 respecto a basal. Los valores de las fracciones lipídicas se expresan en mmol/l, excepto apo B (g/l).

Tomada de Martínez-Castelao et al²⁷.

pacientes con trasplante renales en tratamiento inmunosupresor basado en CsA y con hipercolesterolemia persistente $\geq 6,46$ mmol/l (250 mg/dl). Desde entonces, diversas poblaciones de pacientes con trasplante renal con una función renal normal o subóptima (creatinina plasmática hasta 266 μ mol/l [3 mg/dl]) recibieron tratamiento con lovastatina o simvastatina²⁴, pravastatina²⁵, fluvastatina²⁶, atorvastatina o cerivastatina²⁷. Los valores de CsA se mantuvieron estables durante el tratamiento en todos los estudios, sin que se constataran interferencias en la farmacocinética y en la farmacodinamia. Todas las estatinas fueron eficaces para mejorar el perfil lipídico. Los efectos secundarios fueron escasos y no se produjeron episodios de rabdomiólisis.

En la tabla 1 se muestran los resultados del efecto hipolipemiente en los pacientes después de 1 año de tratamiento con las 6 estatinas disponibles actualmente, así como los porcentajes de la reducción de las diversas fracciones lipídicas. Si bien se observaron algunas diferencias en cuanto a la reducción de colesterol total y cLDL, los efectos hipolipemiantes fueron similares y la tolerancia exce-

lente. La cerivastatina fue retirada por efectos indeseables e incremento de la mortalidad en pacientes de alto riesgo. De los resultados parece que se puede deducir una mayor potencia hipolipemiente de la atorvastatina, en cuanto a descenso de colesterol total y cLDL, aunque las poblaciones en las que se ha aplicado el tratamiento son similares, pero no iguales. Zavoral et al⁴⁰ han descrito que la fluvastatina posee un perfil farmacológico diferente del de otras estatinas, ya que tiene una vida media más corta y carece de metabolitos circulantes farmacológicamente activos. Li et al⁴¹ han demostrado que los valores valle de CsA permanecen estables en el tratamiento con fluvastatina en pacientes con trasplante renal. Goldberg et al⁴² han demostrado que el área bajo la curva al administrar fluvastatina, así como la concentración plasmática máxima y el tiempo necesario para alcanzarla, están mínimamente incrementados en pacientes con trasplante renal, lo que sugiere que el metabolismo de fluvastatina se encuentra menos afectado por la CsA que otras estatinas.

Cuando se utilizan estatinas en los pacientes con un trasplante renal parece aconsejable, por tanto,

Tabla 2. Concentraciones de ciclosporina A en pacientes tratados con fluvastatina

	Antes del tratamiento	12 semanas	13 semanas	14 semanas	16 semanas	6 meses	12 meses
G-I	161 ± 66	158 ± 61	—	—	—	163 ± 50	158 ± 1
G-II	183 ± 42	196 ± 50	173 ± 36	156 ± 35	158 ± 15	172 ± 42	165 ± 40

*RIA monoclonal específico, n = 100-250 ng/ml.

no sobrepasar las dosis consideradas como usuales. La administración de dosis elevadas de estatinas (en el caso del paciente renal, estas dosis serían 20 mg/día para simvastatina, 40 mg/día para lovastatina, pravastatina y atorvastatina y 80 mg/día para fluvastatina) debe acompañarse de un control frecuente de la función renal, las concentraciones de transaminasas y creatinincinsasa, así como de los valores de CsA o tacrolimus en los pacientes tratados con esos inmunosupresores (tabla 2).

Efecto de las diferentes pautas inmunosupresoras en la dislipemia postrasplante

La dislipemia postrasplante tiene un origen multifactorial: factores genéticos, edad, sexo, asociación de obesidad, hipercolesterolemia pretrasplante en el caso de los pacientes con IRC, presencia de proteinuria, diabetes concomitante, hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal previa o actual —función subóptima del injerto renal— y asociación con tratamiento farmacológico concomitante (diuréticos, hipotensores y fármacos inmunosupresores).

Los diversos inmunosupresores ejercen diferentes efectos en la dislipemia postrasplante, según se muestra en la tabla 3.

Riesgo cardiovascular, oxidación de las lipoproteínas y efecto de las estatinas

Las LDL son reconocidas como aterogénicas, especialmente las LDL pequeñas y densas. Los valores elevados de LDL son suficientes para inducir la lesión arteriosclerótica. La entrada, la acumulación y el destino de los lípidos en monocitos-macrófagos y la fase temprana de la aterogénesis se dividen en 5 estadios; las LDL sufren una serie de modifi-

caciones que pueden ser de naturaleza no oxidativa —glucación no enzimática de los residuos proteínicos de lisina, desialización de la glucación posttranslacional de las apo B, disminución de tamaño y aumento de densidad, aumento de la carga electronegativa, etc.— u oxidativa.

Diversas modificaciones de las lipoproteínas aumentan su susceptibilidad a la oxidación. Estas modificaciones tienen unas implicaciones fisiopatológicas, de manera que las LDL glucuoxidadas constituyen factores decisivos en el inicio y la progresión de la aterosclerosis. Se ha observado una asociación entre la susceptibilidad a la oxidación de las LDL y la extensión de las lesiones de las arterias coronarias⁴³. Concentraciones bajas de LDL oxidada pueden activar los linfocitos T, incrementando la proliferación de células musculares estriadas de la pared vascular y aumentando la expresión de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)⁴⁴.

Los pacientes con un trasplante renal pueden presentar valores elevados de partículas LDL densas y pequeñas. Cristol et al⁴⁵ han descrito una disminución de la susceptibilidad a la oxidación en estos pacientes. Algunos estudios han mostrado que los fármacos hipolipemiantes, además de reducir el colesterol, pueden aumentar la resistencia a la oxidación de las LDL.

Nosotros hemos estudiado el efecto de la fluvastatina sobre la susceptibilidad a la oxidación de las LDL antes del tratamiento y a los 12 meses de éste²⁶.

Para ello, en 20 pacientes se realizó un estudio basal de oxidación, que se repitió al año de tratamiento. El grado de oxidación se determinó mediante la medida de la formación de dienos conjugados (DC) iniciales y finales a 234 nm, el cálculo

Tabla 3. Riesgo cardiovascular inducido por los diversos inmunodepresores

	HTA	Dislipemia	Hiperglucemia	Nefrotoxicidad
Esteroides	++	++	+/-	
Ciclosporina A	+++	+++	—	++
Tacrolimus	+/-	++	++	++
Rapamicina (sirolimus)	—	+++	—	—
Micofenolato Mofetil	—	—	—	—

Tabla 4. Efecto de fluvastatina sobre la susceptibilidad a la oxidación del cLDL

	Fase lag min	CD inicio ($\mu\text{mol/g cLDL}$)	CD final ($\mu\text{mol/g cLDL}$)	MR gcLDLmin	Vitamina E mg/l cLDL
Grupo I pretratamiento	75 $\pm$ 23	59 $\pm$ 12	205 $\pm$ 26	3,20 $\pm$ 0,7	1,25 $\pm$ 0,59
Tras 12 meses	58 $\pm$ 24 ^a	56 $\pm$ 11	193 $\pm$ 14	3,68 $\pm$ 0,4	1,14 $\pm$ 0,34
Grupo II pretratamiento	91 $\pm$ 66	72 $\pm$ 30	257 $\pm$ 108	3,66 $\pm$ 0,9	0,89 $\pm$ 0,29
Tras 12 meses	73 $\pm$ 24	60 $\pm$ 17	192 $\pm$ 29	3,56 $\pm$ 0,7	1,16 $\pm$ 0,9
Ambos grupos					
Pretratamiento	82 $\pm$ 45 ^c	64 $\pm$ 21	226 $\pm$ 74	3,43 $\pm$ 0,8	1,20 $\pm$ 0,5
Tras 12 meses	64 $\pm$ 24 ^b	58 $\pm$ 14	193 $\pm$ 22	3,63 $\pm$ 0,6	1,14 $\pm$ 0,64
Grupo control (n = 18)	50 $\pm$ 8	62 $\pm$ 7	223 $\pm$ 26	5,40 $\pm$ 0,9	1,38 $\pm$ 1,09

MR: tasa máxima oxidación; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

^ap = 0,013 pretratamiento y postratamiento.

^bp = 0,04 ambos grupos pretratamiento frente a postratamiento.

^cp < 0,05 ambos grupos pretratamiento frente a grupo control.

del índice máximo de oxidación y el estudio de la fase de latencia o fase lag. Se utilizó el test de la t de Student para la comparación entre medias.

En la tabla 4 se reflejan los parámetros de susceptibilidad a la oxidación de las LDL en los pacientes. Todos los pacientes mostraron una susceptibilidad disminuida respecto a los controles sanos antes del tratamiento con fluvastatina (fase lag alargada; p < 0,05). Después de 1 año de tratamiento con fluvastatina, la fase lag se redujo de manera significativa en los pacientes del grupo I (los que tenían una hipercolesterolemia menos severa y recibieron 20 mg/día de fluvastatina), mientras que disminuyó sin alcanzar significación estadística en los pacientes del grupo II (los más severamente hipercolesterolémicos, que requirieron dosis de 40 mg/día de fluvastatina). La formación de compuestos diénicos fue más baja en todos los pacientes respecto al grupo control, al igual que los valores de vitamina E séricos, pero sin alcanzar significación estadística.

Estudios previos con simvastatina, pravastatina, colestiramina y bezafibrato han demostrado una reducción de la susceptibilidad a la oxidación *ex vivo* en pacientes hipercolesterolémicos.

Estatinas y vasculopatía crónica del trasplante

Las modernas pautas de inmunosupresión han llegado a disminuir de forma muy significativa la incidencia del rechazo agudo. Sin embargo, la disfunción crónica del injerto persiste como el problema pendiente de resolver. Cada año se pierden por esta causa un 4-6% de riñones o un 3-4% de corazones, que en este caso significan un trasplante inmediato o la muerte del receptor. A los 5 años del trasplante hay signos de vasculopatía crónica en un 35-70% de riñones, un 40-60% de corazones y un 4-17% de hígados trasplantados.

En el caso del trasplante renal, la disfunción crónica del injerto continúa siendo en la actualidad la causa más importante de pérdida del injerto y causa el 50-86% de las pérdidas de injertos de más de 5 años.

La corrección de la dislipemia podría enlentecer la progresión del deterioro funcional renal^{46,47}. Experimentalmente, O'Donnell⁴⁷ ha demostrado que lovastatina retarda la progresión de la enfermedad glomerular preestablecida, efecto que es abolido por la adición de mevalonato.

Dimény et al⁴⁸ han reencontrado en receptores de trasplante renal que los pacientes con lesiones de rechazo crónico presentan valores de triglicéridos y colesterol más elevados que los que tienen una función renal estable, así como un perfil lipoproteínico más aterogénico.

Serón et al⁴⁹ han examinado las biopsias practicadas sistemáticamente al tercer mes del trasplante renal. Tras estudiar a 240 pacientes receptores de un trasplante renal y dividirlos en 3 grupos (pacientes sin signos histológicos de nefropatía crónica del trasplante renal [NCTR], pacientes con signos de NCTR y pacientes con signos de NCTR y presencia de vasculopatía), estos autores han observado que sólo los incluidos en el tercer grupo presentaban una correlación positiva entre colesterol plasmático y lesiones de NCTR, al detectar un colesterol total significativamente más elevado (p < 0,05) que en los otros 2 grupos.

El estudio de Katznelson et al²², con pravastatina en pacientes con tratamiento inmunosupresor con CsA y prednisona, ha mostrado una menor incidencia de rechazo agudo y una citotoxicidad de las células *natural-killer* significativamente menor en el grupo tratado con pravastatina.

En el estudio ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation)⁵⁰ se ha incluido a 2.102 pa-

cientes con un injerto renal que fueron aleatorizados para recibir fluvastatina ($n = 1.050$) o placebo ($n = 1.052$), con un seguimiento de 5,1 años. La fluvastatina descendió el cLDL en un 32%. La disminución del riesgo relativo de muerte de causa cardíaca, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, muerte de causa no cardiovascular, mortalidad de cualquier causa, pérdida del injerto o duplicación de la creatinina fue de 0,83, resultando estadísticamente no significativo, resultando estadísticamente no significativa. No obstante, fluvastatina redujo en un 35% el riesgo de muerte de causa cardíaca y de infarto de miocardio no fatal ($p < 0,005$). El uso de fluvastatina no redujo la mortalidad y los procedimientos de intervención coronaria, y sus efectos fueron similares a los de otras estatinas en la población general⁵⁰.

Conclusiones

1. Las estatinas constituyen un grupo de fármacos muy útiles en el paciente con nefropatías evolutivas, tanto por sus efectos hipolipemiantes como por sus efectos pleiotrópicos.

2. Las estatinas son fármacos seguros y eficaces cuando se administran a pacientes con nefropatías evolutivas o incluso con insuficiencia renal crónica terminal.

3. Sus efectos adversos, en general, no son más frecuentes que en la población sin nefropatía.

4. El riesgo de rabdomiólisis aparece cuando se utilizan dosis elevadas o en tratamientos combinados con otros fármacos hipolipemiantes, particularmente con derivados del ácido fibrótico. En presencia de insuficiencia renal, dicha asociación debe evitarse.

5. A pesar de su excelente perfil de seguridad, es aconsejable utilizar dosis bajas o medianas y no recurrir a las dosis altas. Si ello es necesario, debe vigilarse muy estrictamente la aparición de efectos adversos y controlar de manera adecuada y con frecuencia la función renal y la concentración de CK.

6. En pacientes con trasplante renal, las estatinas son igualmente eficaces y seguras. Se aconseja vigilar los valores de los fármacos inmunosupresores, especialmente los anticalcineurínicos. El tratamiento concomitante con dichos fármacos puede elevar la concentración de la estatina, por lo que sus efectos pueden ser más intensos. Deben evitarse las dosis altas y, en caso de que sean necesarias, deben vigilarse de forma rigurosa la función renal y las concentraciones de los fármacos inmunosupresores.

Muy recientemente se han editado las Guías SEN sobre «Riñón y Enfermedad Cardiovascular». El capítulo 10 está dedicado a la «Terapéutica hipolipemiente en pacientes con Enfermedad Renal Crónica». Remitimos allí al lector para una consulta más específica acerca de este tema⁹.

Bibliografía

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Cardiovascular disease in chronic renal disease: clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 Suppl 3:S112-9.
2. Oberman A, Kreisberg RA, Henkin Y. Fundamento y manejo de los trastornos lipídicos. Buenos Aires: Weverly Hispánica, 1993.
3. AHA Special Report. Recommendations for the treatment of hyperlipidaemia in adults: a joint statement of the Nutrition Committee and the Council on Arteriosclerosis of the American Heart Association. *Circulation.* 1984;69:A443-68.
4. Atkinson RL. Low and very low calorie diets. *Med Clin North Am.* 1989;73:203-15.
5. Dietary guidelines for healthy american adults: a statement for physicians and health professionals by the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation.* 1988;77:A721-4.
6. Grundy SM, Barrett-Conner E, Rudel LL, Miettinen T, Spector AA. Workshop on the impact of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and atherogenesis. *Arteriosclerosis.* 1988;8:95-101.
7. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic kidney disease. *Am J Soc Nephrol.* 1998;32 Suppl 3:142-56.
8. Wood D, De Backer G, Faregeman O, et al, and members of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J.* 1998;19:1434-503.
9. Fernández-Vega F. Terapéutica hipolipemiente en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2004;24 Supl 6:113-26.
10. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature.* 1990;343:425-30.
11. Wheeler DC. Statins and the kidney. *Curr Op Nephrol Hypertens.* 1998;7:579-84.
12. Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. *Med J Aust.* 2001;175:486-9.
13. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother.* 2002;36:288-95.
14. Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther.* 1998;80:1-4.
15. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:553-64.
16. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences and treatment. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:331-46.
17. Massy ZA, Ma JZ, Luo TA, Kasiske BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal diseases. *Kidney Int.* 1995;48:188-98.
18. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring. The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J.* 1985;53:363-73.
19. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet.* 1996;348:1079-82.
20. Keane WF, Kasiske B, O'Donnell MP, Kim Y. Hypertension, hyperlipidemia and renal damage. *Am J Kidney Dis.* 1993;21 Suppl 2:43-50.
21. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, Atluru D, Kean WF. Lovastatin inhibits proliferation of rat mesangial cells. *J Clin Invest.* 1993;91:83-7.
22. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, Wang XM, Chia D, Ozawa M, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation. A pilot study. *Transplantation.* 1996;61:1469-74.

23. Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17:265-85.
24. Castela AM, Grinyó JM, Andrés E, Gil-Vernet, et al. Lovastatin and simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1993;25:1043-6.
25. Castela AM, Grinyó JM, Castiñeiras MJ, Fiol C, Gil-Vernet S, Serón D, et al. Effect of pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation under cyclosporin and prednisone. *Transplant Proc.* 1995;27:2217-20.
26. Martínez-Castela A, Grinyó JM, Fiol C, Castiñeiras MJ, Hurtado I, Gil-Vernet S, et al. Fluvastatin and low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic renal transplant patients. *Kidney Int.* 1999;56 Suppl 71:S231-4.
27. Martínez-Castela A, Grinyó JM, Gil-Vernet S, Serón D, Castiñeiras MJ, Ramos R, et al. Lipid-lowering long-term effect of six statins in hypercholesterolemic renal transplant patients under cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc.* 2002;34:398-400.
28. Yasuda G, Kuji T, Hasegawa K, Ogawa N, Shimura G, Ando D, et al. Safety and efficacy of fluvastatin in hyperlipidemic patients with chronic renal disease. *Ren Fail.* 2004;26:411-8.
29. Stem RH, Yang BB, Horton M, Moore S, Abel RB, Olson SC. Renal dysfunction does not alter the pharmacokinetics or LDL reduction of atorvastatin. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:816-9.
30. Wanner C, Hörl WH, Luley CH, Wieland H. Effects of HMGCoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 1991;39:754-60.
31. Wanner C. Atorvastatin vs placebo improving outcome Trial of type-2 diabetics on hemodialysis. Die Deutsche Diabetes Dialyse Study. Am Soc Nephrol Meeting. Sant Louis (Missouri), october 2004.
32. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Ropuleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al, for the Cholesterol and Recurrent Event Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-9.
33. Diercks GF, Janssen WM, Van Boven AJ, Bak AA, De Jong PE, Crijns HJ, et al. Rationale, design and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT)). *Am J Cardiol.* 2000;86:635-8.
34. Landary M, Baigent C, Leaper C, and the UK-HARP Steering Committee. Biochemical safety and efficacy of co-administration of ezetimibe and simvastatin among patients with chronic kidney disease: the second UK-Heart and renal protection (UK-HARP-II) study. *Circulation.* 2003;108 Suppl IV:736.
35. Baigent C, Landry M. Study of Heart And Renal Protection (SHARP). *Kidney Int.* 2003;63 Suppl 84:S207-10.
36. Quesney-Huneus V, Galick HA, Siperstein MD, Erickson SK, Spencer TA, Nelson JA. The dual role of mevalonate in the cell cycle. *J Biol Chem.* 1983;258:378-85.
37. Lemos PA, Serruys PW, De Feyter P, Mercado N, Goedhart D, Saia F, et al. Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *Am J Cardiol.* 2005;95:445-51.
38. Kobashigawa JA, Murphy FL, Stevenson LW, Moriguchi JD, Kawata N, Kamjoo P, et al. Low-dose lovastatin safely lowers cholesterol after cardiac transplantation. *Circulation.* 1990;82:281-3.
39. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, Von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four-year randomized trial. *Circulation.* 1997;96:1398-402.
40. Zavoral JH, Haggerty BJ, Winick AG, Bergmann SD. Efficacy of fluvastatin, a totally synthetic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. FLUENT Study Group. Fluvastatin Long-Term Extension Trial. *Am J Cardiol.* 1995;76:A37-40.
41. Li PKT, Mak TWL, Wang AYM, Lee YT, Leung CB, Lui SF, et al. The interaction of fluvastatin and cyclosporin A in renal transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33:246-8.
42. Goldberg R, Roth D. Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplanted recipients taking cyclosporin. *Transplantation.* 1996;62:1559-64.
43. Rengstrom J, Nilsson J, Tornwall P, Landou C, Hamsten A. Susceptibility of low density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet.* 1992;339:1185-6.
44. Zwijsen RM, Japenga SC, Heijen AM, Van den Bos RC, Koeman JH. Induction of platelet-derived growth factor in a gene A expression in human smooth muscle cells by oxidized low density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;186:1410-6.
45. Cristol JP, Maggi MF, Vela C, Descomps B, Mourad G. Oxidative stress and lipid abnormalities in renal transplant recipients with or without chronic rejection. *Transplantation.* 1998;65:1322-8.
46. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG. Therapeutic implications of lipid-lowering agents in the progression of renal diseases. *Am J Med.* 1989;87:N21-4.
47. O'Donnell MP, Kasiske BL, Cleary MP, Keane WF. Lovastatin retards the progression of established glomerular disease in obese Zucker rats. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:83-9.
48. Dimény E, Wahlberg J, Larsson E, Fellström B. Can the histopathologic picture predict the long-term outcome of renal transplants? *Transplant Proc.* 1994;26:1754-5.
49. Serón D, Moreso F, Ramón JM, Hueso M, Condom E, Fulladosa X, et al. Protocol renal biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2000;69:1849-55.
50. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P. Assessment of LEScol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2024-31.