



Artículo original

¿Realmente tiene ventajas el uso de tacrolimus sobre la ciclosporina en receptores de trasplante renal con alto riesgo metabólico? Estudio comparativo en una cohorte

Carlos González-Parra,* Elvy Espinoza,* Lluvia A Marino-Vázquez,*
Rafael Valdez-Ortiz,* Josefina Alberú,† Ricardo Correa-Rotter,*
Luis E Morales-Buenrostro*

* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.

† Departamento de Trasplantes.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

RESUMEN

Introducción: Tacro ha demostrado ser superior a la CsA en la prevención de eventos de rechazo agudo, además de brindar un mejor perfil metabólico (PM) y cardiovascular. **Objetivos:** Analizar si el uso de tacro mantiene su superioridad en eficacia para la prevención del rechazo agudo, así como las ventajas metabólicas, en una población de alto riesgo metabólico como es la mexicana. **Métodos:** Comparamos 50 receptores de trasplante renal (RTR) que recibieron tacro y 50 RTR con ISU a base de CsA, pareados de acuerdo con edad del donador y receptor, haplotipos compartidos, número de trasplante, etiología de la insuficiencia renal, tipo de donador y esquema de ISU. Los desenlaces evaluados fueron número de episodios de rechazo agudo, supervivencia del injerto y del paciente, causas de pérdida del injerto y muerte del sujeto. Además, evaluamos la función renal (creatinina sérica y MDRD), presión arterial, IMC, niveles de lípidos y ácido úrico en los meses uno, tres, seis y anualmente hasta los cinco años. Se utilizó χ^2 para variables categóricas y t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas. **Resultados:** No hubo diferencia en el número de rechazos agudos (cinco en cada grupo) ni en rechazo crónico con o sin fibrosis y atrofia tubular (22 por grupo). Hubo dos muertes en cada grupo (hemorragia cerebral y neumonía por CMV para tacro versus IAM y neumonía para CsA). Ocurrió una pérdida del injerto en el grupo 1 y tres en el grupo 2. Hay tendencia a mejor función renal y perfil metabólico en el grupo de tacro. **Conclusiones:** El uso de tacro confiere un

ABSTRACT

Introduction: Tacrolimus has proven to be superior to CsA in preventing acute rejection. Additionally, it offers a better metabolic and cardiovascular profile. **Objectives:** To analyze if tacrolimus maintains its superiority in efficacy for the prevention of acute rejection, and its metabolic advantages in a high-metabolic-risk population like the Mexican one. **Methods:** We compared 50 kidney transplant recipients (KTR) taking tacrolimus with 50 KTR using CsA. They were paired by donor and recipient age, haplotypes shared, transplant number, etiology of the kidney disease, donor type and immunosuppression used. The evaluated outcomes were acute rejection, graft and patient survival, graft loss and death causes. Additionally, we registered the graft function (SCr and eGFR), blood pressure, body mass index, serum levels for lipids and uric acid, on months 1, 3, 6 and yearly for 5 years. Chi-square test was used for categorical variables and Student-t test or Mann-Whitney U test for continuous variables. **Results:** Acute rejection was similar in both groups (5 each). Also, chronic rejection with or without fibrosis and tubular atrophy was similar (22 each group). There were two deaths by group (hemorrhagic cerebrovascular event and CMV pneumonia for the tacrolimus group versus acute myocardial infarct and pneumonia for the CsA group). One and three graft losses occurred in tacrolimus and CsA, respectively. A trend was observed to better graft function and better metabolic profile in the tacrolimus group. **Conclusions:** Tacrolimus use offers a better metabolic profile, which is especially important in populations with

mejor PM, que es de gran valor en poblaciones con gran incidencia de síndrome metabólico, aunque no muestra superioridad en rechazos agudos y supervivencia del paciente e injerto.

Palabras clave: Tacrolimus, ciclosporina, inhibidor de calcineurina, perfil metabólico, pronóstico.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es la modalidad preferida de tratamiento para la insuficiencia renal crónica en pacientes seleccionados. Existen numerosos factores que afectan la supervivencia del injerto, inmunológicos (concordancia Antígeno Leucocitario Humano [HLA], la intensidad del tratamiento inmunosupresor, la incidencia, frecuencia y severidad de episodios de rechazo) y no inmunológicos (edad del donador, daño por isquemia-reperfusión, función retardada del injerto, dislipidemia, hipertensión, toxicidad por inmunosupresores e infección por CMV, entre otros). Todos estos factores favorecen el desarrollo de daño crónico del injerto, y la consecuente pérdida del mismo en el mediano y largo plazo.¹

Gran parte del éxito del trasplante se debe, por un lado, a las condiciones de salud del receptor y a los esquemas de inmunosupresión actuales, donde se busca tener un equilibrio entre la eficacia como inmunosupresor y su perfil de efectos adversos, como sería su impacto metabólico, ya que la principal causa de muerte en pacientes transplantados es de origen cardiovascular en alrededor del 50% de los casos, seguida por causas infecciosas relacionadas con la inmunosupresión.

En México, las encuestas nacionales de salud (ENSA 2000 y ENSANUT 2006) han mostrado un incremento preocupante en la prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia, todos ellos factores de riesgo cardiovascular que estarán presentes también en los candidatos a trasplante; de ahí la necesidad de evaluar los esquemas de inmunosupresión y elegir aquellos que ofrecen un mejor perfil de toxicidad metabólica. Los inhibidores de calcineurina son base fundamental de estos esquemas,² y desde su introducción, la supervivencia del injerto en el primer año aumentó de un 64 a 78%.³ En los esquemas actuales, el tacrolimus ha sustituido a la ciclosporina. Se proponen muchos beneficios asociados al uso de tacrolimus: disminución de los antihipertensivos, niveles menores de colesterol, niveles más bajos de homocisteína, disminución

high risk for metabolic diseases like the Mexican one. Tacrolimus was not better in acute rejection prevention or graft and patient survival.

Key words: Tacrolimus, cyclosporine, calcineurin inhibitor, metabolic profile, outcome.

del requerimiento de esteroides.⁴ A pesar de lo anterior, debemos señalar que la mayoría de los estudios prospectivos que comparan el uso de ciclosporina y tacrolimus en la supervivencia del injerto tienen seguimientos menores a dos años.⁵

En este estudio, analizamos la cohorte de nuestro centro y comparamos aquellos individuos que habían recibido tacrolimus con un grupo de sujetos con similares características pero que habían tomado ciclosporina, con la finalidad de evaluar los principales desenlaces y sus efectos metabólicos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Dentro de nuestra cohorte de receptores de trasplante renal (RTR) en el instituto, 332 fueron transplantados en el periodo comprendido entre enero de 1998 (año en que se introdujo el tacrolimus en nuestro centro) y enero del 2007; de ellos, 146 recibieron tacrolimus, 179 ciclosporina y 7 casos utilizaron esquemas de inmunosupresión sin inhibidor de calcineurina. De estos RTR, seleccionamos 50 que recibieron ISU a base de tacro (grupo 1) y 50 RTR con ISU a base de CsA como controles (grupo 2). Se seleccionaron sólo 50 parejas que fue posible parear 1:1 para edad del donador y receptor, haplotipos compartidos, número de trasplante, etiología de insuficiencia renal, tipo de donador y esquema de ISU adicional al inhibidor de calcineurina. Los desenlaces analizados fueron el número de episodios de rechazo agudo, supervivencia del injerto y del enfermo, causas de pérdida del injerto y muerte de la persona, que constituyen las medidas más duras de su eficacia. Por otro lado, se evaluaron los desenlaces para ver su impacto en la función del injerto renal y metabólico, como la función renal (evaluada mediante creatinina sérica -CrS- y tasa de filtrado glomerular estimada -TFGe- por la fórmula del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* -MDRD-) al mes, tres y seis meses, y anualmente hasta cinco años; niveles de presión arterial, lípidos, ácido úrico e IMC en los mismos períodos ya señalados. Finalmente, se observaron otras variables: infecciones, hospitalizaciones y neoplasias durante el seguimiento.

Análisis estadístico. Se utilizó estadística descriptiva, mostrando las variables categóricas en frecuencias y proporciones, mientras que las variables continuas se analizaron en medias \pm desviación estándar cuando tenían distribución normal y medianas con límites mínimo y máximo para las de distribución no paramétrica. Para mostrar diferencias entre los dos grupos, se utilizó χ^2 para variables categóricas y t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas, según correspondiera a variables con distribución normal y no paramétrica, respectivamente. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Para el análisis se incluyeron 50 RTR que recibieron tacro y se compararon con 50 controles que fueron tratados con CsA.

Debido al pareo, las características basales y potencialmente confusoras fueron semejantes en ambos grupos, como se muestra en el cuadro 1. La única excepción es que en el grupo de tacro predomina el género femenino en los receptores.

Aunque se trataron de seleccionar controles con tiempos de seguimiento semejantes, la mediana del tiempo de seguimiento fue menor en el grupo de tacro, aunque los límites mínimo y máximo fueron similares. La mediana fue de 60.6 meses (22 a 131) en el grupo de tacro y 82.6 meses (23 a 129) en el de CsA ($p < 0.001$).

En el cuadro 2 se muestran los niveles de ambos inhibidores de calcineurina a través de su seguimiento y, además, se hace evidente que los sujetos del grupo de tacro tienden a utilizar menos dosis de micofenolato de mofetilo (MMF) y azatioprina (AZA).

Cuadro 1. Características basales en ambos grupos.

Variables	Tacrolimus n = 50	Ciclosporina n = 50	p
Edad del receptor (años \pm DE)	33.3 \pm 12.5	33.5 \pm 12.1	0.788
Edad del donador (años \pm DE)	36.4 \pm 11.6	37.2 \pm 12	0.756
Receptor masculino (%)	18 (36)	30 (60)	0.016
Donador masculino (%)	27 (54)	22 (44)	0.320
Etiología del IRCT (%)			
Desconocida	36 (72)	37 (74)	0.805
DM	4 (8)	4 (8)	
GMN	3 (6)	3 (6)	
Otras	6 (12)	5 (10)	
LEG	1 (2)	1 (2)	
Tipo de donador (%)			
DVR	36 (72)	39 (78)	0.473
DVNR	6 (12)	4 (8)	
DC	8 (16)	7 (14)	0.782
Primer trasplante (%)	48 (96)	48 (96)	1.00
Haplótipos compartidos (%)			
0	21 (42)	21 (42)	1.00
1	24 (48)	24 (48)	
2	5 (10)	5 (10)	
Terapia de inducción (%)			
No	23 (46)	23 (46)	1.00
Daclizumab	23 (46)	23 (46)	
Basiliximab	4 (8)	4 (8)	
Esquema de inmunosupresión			
AZA + PDN	18 (36)	18 (36)	1.0
MMF + PDN	5 (10)	5 (10)	
Daclizumab + AZA + PDN	21 (42)	21 (42)	
Daclizumab + MMF + PDN	2 (4)	2 (4)	
Basiliximab + AZA + PDN	3 (6)	3 (6)	
Basiliximab + MMF + PDN	1 (2)	1 (2)	

Cuadro 2. Niveles o dosis de inmunosupresores y la media del número de antihipertensivos utilizados durante su evolución.

Fármaco	Grupo	Meses postrasplante							
		1	3	6	12	24	36	48	60
Niveles séricos del IC	Tacro	10.4 ± 4.3	9.4 ± 4.1	8.4 ± 3.2	7.6 ± 2.6	6.6 ± 3.2	5.2 ± 2.7	5.8 ± 3.0	5.7 ± 3.0
	CsA	221 ± 77	184 ± 43	180 ± 59	166 ± 58	140 ± 37	123 ± 41	138 ± 65	99 ± 36
Dosis de MMF (g)	Tacro	1.54 ± 0.5*	1.4 ± 0.4*	1.3 ± 0.4*	1.2 ± 0.4*	1.3 ± 0.4*	1.4 ± 0.4	1.5 ± 0.4	1.4 ± 0.4
	CsA	2.0 ± 0.0*	1.9 ± 0.2*	1.9 ± 0.3*	1.7 ± 0.4*	1.6 ± 0.5*	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.4
Dosis de AZA (mg)	Tacro	95 ± 24*	89 ± 23*	84 ± 26*	83 ± 24*	85 ± 24*	84 ± 29	90 ± 24	95 ± 23
	CsA	117 ± 24*	113 ± 36*	110 ± 37*	103 ± 30*	103 ± 32*	101 ± 30	99 ± 30	92 ± 26
Media de antihipertensivos	Tacro	1.14	0.78	0.71	0.78	0.76	0.60*	0.78	0.82
	CsA	1.44	0.96	0.94	0.98	1.09	0.98*	0.85	0.90

IC = inhibidor de calcineurina, MMF = micofenolato de mofetilo, AZA = azatioprina. *p < 0.05 tacro versus CsA.

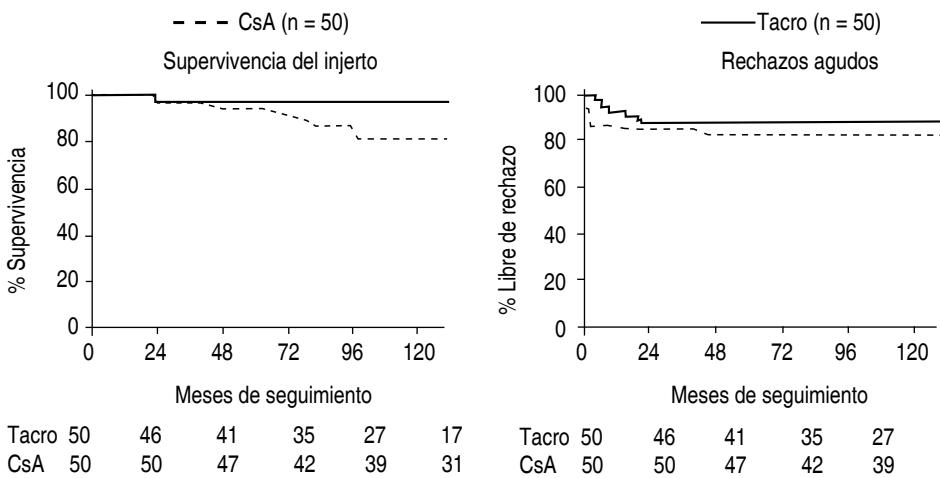


Figura 1.

Kaplan Meier de la supervivencia del injerto y porcentaje de pacientes libre de rechazos agudos hasta 10 años de seguimiento.

Rechazos agudos y daño crónico. En cuanto al número de rechazos agudos, no hubo diferencia entre ambos inmunosupresores (cinco eventos por grupo), aunque la mayoría de los eventos del grupo de CsA fueron en los primeros seis meses, mientras que los de tacro fueron más tardíos (*Figura 1*). Tampoco hubo diferencia en la incidencia de rechazo crónico, fibrosis o atrofia tubular, que en total fueron 22 casos por grupo.

Supervivencia del paciente e injerto. En el periodo evaluado, hubo dos muertes en cada grupo: hemorragia cerebral y neumonía por citomegalovirus, con un caso cada una para el grupo tratado con tacro, versus neumonía e infarto agudo al miocardio, con un caso cada uno para los individuos tratados con CsA. Cabe señalar que estas muertes fueron con injerto funcional. Adicionalmente, ocurrió una pérdida del injerto en el grupo de tacro a causa de nefropatía por virus BK, y hubo tres sujetos con pérdida del injerto en

el grupo de CsA (uno por nefropatía por virus BK y dos por rechazo crónico), sin alcanzar diferencia estadística (*Figura 1*).

Efectos sobre la función renal. Analizando la evolución de la función renal mediante creatinina sérica y TFGe durante cinco años, vemos que no hay diferencia estadística; sin embargo, como se muestra en la *figura 2*, hay tendencia a mejor función renal en el grupo de tacro desde los primeros tres meses posttrasplante, habiendo partido de niveles semejantes al mes postrasplante. Sin embargo, debido a la dispersión que se observa en los valores de TFGe, no alcanzó significancia estadística en ninguno de los períodos registrados.

Cambios del IMC. De manera interesante, observamos en la *figura 2* cómo aquellos pacientes cuyo esquema de inmunosupresión incluyó ciclosporina tuvieron mayor incremento de peso y, por ende, de

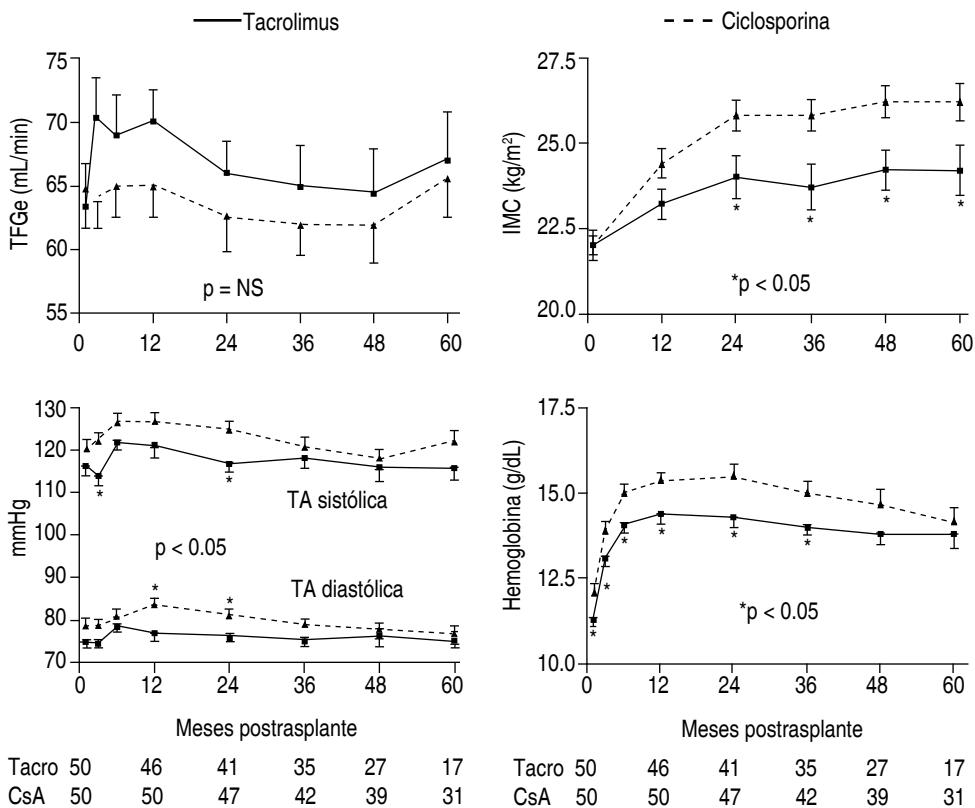


Figura 2.

Evolución de la función renal, IMC, presión arterial y hemoglobina durante los primeros cinco años postrasplante.

su índice de masa corporal, con tendencia a mayor obesidad en ese grupo, lo cual fue estadísticamente significativo desde el segundo año y persistió hasta los cinco años postrasplante.

Evolución de la presión arterial. Es evidente cómo los enfermos con ciclosporina tienden a presentar mayores niveles de presión arterial tanto sistólica como diastólica dentro de los primeros años, para igualarse después del tercer año (Figura 2). Esta diferencia se verá magnificada si tomamos en cuenta que también el grupo de personas con ciclosporina tomaba, en promedio, una discreta pero mayor cantidad de medicamentos (Cuadro 2).

Impacto hematológico. Los valores de leucocitos y plaquetas no mostraron diferencias entre ambos grupos (datos no mostrados); sin embargo, se observan cifras más elevadas de hemoglobina en el grupo con CsA, mostrando diferencia estadísticamente significativa hasta los tres años de seguimiento (Figura 2). Cabe señalar que aunque hay tendencia a una mayor hemoglobina en el grupo de CsA, ningún individuo cumplió criterios de poliglobulia, mientras que en el grupo de tacro sólo un sujeto femenino cumplió criterios de poliglobulia sólo en la medición a los dos años de seguimiento.

Perfil metabólico. Como se observa en la figura 3, los pacientes del grupo de tacro presentan un mejor perfil metabólico, dado que se observan mejores niveles séricos de triglicéridos, colesterol y ácido úrico, mientras que no hay diferencias en los niveles de glucemia. Dichas diferencias se observan desde el primer mes postrasplante, desapareciendo hacia el cuarto año de seguimiento.

Hospitalizaciones, complicaciones infecciosas y neoplasias. No hay diferencia en el número de hospitalizaciones y eventos infecciosos, pero hay cuatro casos de neoplasias en el grupo de CsA versus ninguno en el grupo de tacro.

DISCUSIÓN

Con el incremento en la disponibilidad de inmunosupresores, se hace cada vez más necesario el que cada centro analice las ventajas que ofrece cada uno de ellos, con la finalidad de ofrecer a los pacientes el esquema que otorgue una mejor eficacia en términos de una menor tasa de rechazos agudos y una mejor supervivencia del sujeto e injerto, con un mejor perfil de toxicidad y menores complicaciones.

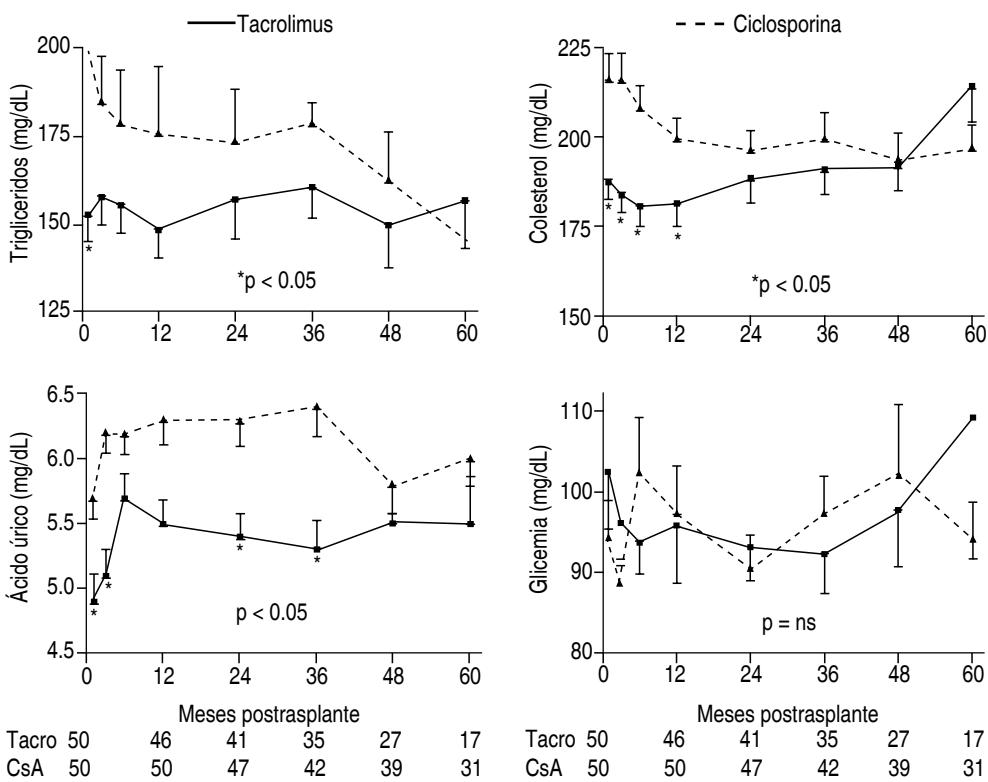


Figura 3.

Resultados del perfil metabólico en ambos grupos durante cinco años.

Sabemos de la gran variabilidad entre grupos poblacionales en lo que respecta al riesgo inmunológico y en cuanto a las características metabólicas, siendo la población mexicana de alto riesgo en ambos perfiles; de ahí la necesidad de hacer estudios locales para comparar diferentes inmunosupresores con similares mecanismos de acción. Uno de los grandes problemas para hacer dichas comparaciones en cada centro es que los protocolos de evaluación y manejo del RTR van cambiando a través del tiempo; esto hace que sea casi imposible comparar la población completa de individuos con tacro versus CsA, dado que son poblaciones con muchas características diferentes y ningún ajuste con análisis multivariado sería capaz de eliminar con certeza los posibles confusores. Es por ello que tratando de uniformar las poblaciones, sacrificamos el número de personas, pero con el pareo 1:1 eliminamos muchos de los principales factores confusores, lo que, creemos, le da fuerza al presente estudio.

La tasa de rechazos agudos en este estudio fue del 10% en ambos grupos, mientras que análisis previos de la cohorte del instituto muestran una tasa del 25% sin uso de terapias de inducción y alrededor del 10% en RTR que hubiesen recibido inducción con ba-

siliximab o daclizumab, fármacos utilizados en un poco más de la mitad de los casos de este estudio.

Aunque el número total de eventos de rechazo agudo son similares, debemos hacer varias consideraciones: por un lado, sabemos que los primeros seis meses son la etapa de mayor riesgo de rechazos agudos, y es ahí donde el grupo de CsA presenta más eventos que el grupo de tacro (3 versus 1), para después igualarse el número a expensas de más eventos de rechazo agudo tardío en el grupo de tacro. Por otro lado, cuando observamos las dosis de medicamentos antiproliferativos que acompañan al inhibidor de calcineurina, es evidente que se utilizan dosis menores en el grupo de tacro, manteniendo similares tasas de rechazos agudos.

Parte de la toxicidad ejercida por el inhibidor de calcineurina es debida a la inducción de vasoconstricción de la arteriola aferente a nivel renal, que en estudios experimentales con ratas ha demostrado ser mucho mayor con la CsA comparada con el tacro. Esto explicaría que el uso de tacro en los RTR se asocie con mejores niveles de TFG e menores niveles de presión arterial.

Por otro lado, esta vasoconstricción, con la consecuente hipoxia, podría ser uno de los inductores de

mayor producción de eritropoyetina y, por ende, a mayor vasoconstricción, mayores niveles de hemoglobina. Estudios previos han encontrado que en pacientes con NCI y TFG deteriorada, el cambio de inmunosupresión de CsA a tacro mejora la TFG; sin embargo, han sido estudios con muestras pequeñas.^{6,7}

Un hallazgo no esperado es el mayor incremento en el peso corporal e IMC, lo que definitivamente no tiene que ver con estrategias de manejo de los enfermos en nuestro centro, dado que son contemporáneos y no hemos tenido cambios en la vigilancia nutricional en el periodo evaluado. Esto va de la mano con los otros marcadores metabólicos, como mayores niveles de triglicéridos, colesterol y ácido úrico, aunque sin diferencias aparentes en niveles de glucemia.

Lo anterior es especialmente importante en población como la nuestra, con alto riesgo para obesidad y síndrome metabólico, donde el uso de CsA podría tener un impacto negativo en el pronóstico cardiovascular. Baste recordar que alrededor de la mitad de las muertes en la población de RTR son de causa cardiovascular y que dicha mortalidad se verá influenciada por la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, que como se demuestra en este estudio, son francamente modificados por el tipo de inhibidor de calcineurina que se utilice.

Este resultado concuerda con lo señalado en otros estudios que reportaron mejoría en la incidencia de diabetes y en los perfiles de lípidos al cambiar de CsA a tacrolimus.^{8,9} Sin embargo, algunos estudios no han encontrado un mejor perfil metabólico con el uso de tacrolimus.^{10,11}

En estudios previos se ha encontrado que la tasa de supervivencia a cinco años es comparable entre individuos con obesidad (IMC > 30) y sujetos no obesos. Las únicas diferencias observadas entre estos dos grupos fueron la incidencia de infección o dehiscencia postquirúrgicas.¹² No se ha encontrado que la obesidad *per sé* esté asociada con peor supervivencia, pero sí una relación directa entre la obesidad y el incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares que confieren menor supervivencia de la persona y del injerto.¹³⁻¹⁵

Finalmente, se incluyeron mediciones de ácido úrico por ser parte de las características bioquímicas del síndrome metabólico. Como se mencionó previamente, los pacientes que recibieron CsA muestran mayores niveles de ácido úrico, mientras que otros estudios han observado que en personas que utilizan CsA, tacro o una conversión entre ambos, no hay diferencias en el nivel sérico de ácido úrico.¹⁶⁻²⁰

La hiperuricemia tiene una alta incidencia en varios grupos de trasplante (renal, hepático y cardiaco), y se han propuesto como factores de riesgo la disminución de la TFG, el uso de diuréticos, el uso de ciclosporina e historia de hiperuricemia pretrasplante;¹⁷ sin embargo, aún es incierto el papel que juega dentro de la progresión del daño renal.¹⁶ En un estudio que incluyó 90 individuos con un promedio de siete años de trasplante renal, el AU fue un factor predictivo independiente de la TFG en el seguimiento (beta -22.2, IC 95% -41.2 a -3.2, p = 0.02). Se encontró también una asociación entre el AU y el requerimiento de antihipertensivos (beta 0.34, IC 95% 1.05 a 1.90, p = 0.02).¹⁸ Algunos estudios proponen que el control del ácido úrico mejora la función renal; sin embargo, en el seguimiento mediante biopsias se ha visto que el nivel de AU no se correlaciona con la presencia de NCI.¹⁹

Limitaciones del estudio. Este estudio presenta limitaciones, como el diseño retrolectivo y el reducido tamaño de la muestra. Sin embargo, una de sus fortalezas es el pareo 1:1 de cada individuo incluido en el estudio para las principales variables confusoras, ya que aún si se hubieran incluido todos los RTR de dicho periodo, la heterogeneidad de las poblaciones hubiera hecho imposible controlar todos los factores confusores al momento del análisis.

CONCLUSIONES

En este estudio pudimos observar que tras el control de ciertas variables, los esquemas de ISU a base de tacro, si bien no ofrecen aparentes ventajas en la prevención del rechazo agudo o daño crónico del injerto, tienen un mejor perfil metabólico, lo que es de alto valor en poblaciones como la mexicana –con una alta incidencia de síndrome metabólico– y tiene implicaciones pronósticas a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. Kidney Int. 2002; 62: 311-318.
2. Ponticelli C. Calcineurin-inhibitors in renal transplantation: too precious to be abandoned. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 1307-1309.
3. USRDS 1997 annual data report. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1997.
4. Gjerston DW, Cecka JM, Terasaki PI. The relative effects of FK506 and cyclosporine on short-and long-term kidney graft survival. Transplantation. 1995; 60: 1384-1388.

5. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: metaanalysis of randomized trials. *BMJ*. 1999; 318: 1104-1107.
6. Hohage H, Welling U, Zeh M et al. Hong Kong Nephrology Study Group. Conversion of ciclosporin A to tacrolimus in kidney transplant recipients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 3243-3251.
7. Hohage H, Welling U, Zeh M, Gerhardt U, Suwelack B. Switching immunosuppression from cyclosporine to tacrolimus improves long-term kidney function: a 6-year study. *Transplant Proc*. 2005; 37: 1898-1899.
8. Waid T, CRAF Study Group. Tacrolimus as secondary intervention versus cyclosporine continuation in patients at risk for chronic renal allograft failure. *Clin Transplant*. 2005; 19: 573-580.
9. Cantarovich D, Renou M, Megnigbeto A et al. Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine-induced adverse events. *Transplantation*. 2005; 79: 72-78.
10. Tang SC, Chan KW, Tang CS et al. Conversion of ciclosporin A to tacrolimus in kidney transplant recipients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 3243-3251.
11. Lee WC, Lian JD, Wu MJ, Cheng CH, Chen CH, Shu KH. Long-term beneficial effect of tacrolimus conversion on renal transplant recipients. *Ren Fail*. 2005; 27: 501-506.
12. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation*. 2002; 74: 675-681.
13. Chang SH, Coates PT, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 84: 981-987.
14. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 449-460.
15. Terry RB, Page WF, Haskell WL. Waist/hip ratio, body mass index and premature cardiovascular disease mortality in US army veterans during a twenty-three year follow-up study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992; 16: 417-423.
16. Stamp L, Searle M, O'Donnell J, Chapman P. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem. *Drugs*. 2005; 65: 2593-2611.
17. Mazzali M. Uric acid and transplantation. *Semin Nephrol*. 2005; 25: 50-55.
18. Armstrong KA, Johnson DW, Campbell SB, Isbel NM, Hawley CM. Does uric acid have a pathogenetic role in graft dysfunction and hypertension in renal transplant recipients? *Transplantation*. 2005; 80: 1565-1571.
19. Akgul A, Bilgic A, Ibis A, Ozdemir FN, Arat Z, Haberal M. Is uric acid a predictive factor for graft dysfunction in renal transplant recipients? *Transplant Proc*. 2007; 39: 1023-1026.
20. Kanbay M, Akcay A, Huddam B et al. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005; 37: 3119-3120.

Correspondencia:

Dr. Luis E Morales-Buenrostro

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán.

Vasco de Quiroga Núm. 15, Sección XVI,
14000, Tlalpan, México, D.F.

Tel: (52-55) 5513-5827

Fax: (52-55) 5655-0382

E-mail: luis_buenrostro@yahoo.com