

Complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal

DOMINGO HERNÁNDEZ MARRERO

Unidad de Gestión Clínica Intercentro de Nefrología. Hospitales Universitarios Regional Universitario Carlos Haya y Virgen de la Victoria. Málaga

IMPORTANCIA Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

Los pacientes con trasplante renal (TX) presentan una mayor mortalidad de origen cardiovascular (CV) que la población general de similar edad y sexo. Aproximadamente el 40% de estos enfermos ha sufrido algún evento CV a los 10 años de seguimiento [1] [2] [3]. Esto es más relevante en pacientes diabéticos, los cuales tienen una mayor incidencia de cardiopatía isquémica. La coexistencia de una aterosclerosis acelerada y el desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales cardíacas inherentes al TX pueden justificar esta elevada morbi-mortalidad en el marco del tratamiento inmunosupresor.

Mecanismos y factores de riesgo cardiovascular

La (Tabla 1) muestra los factores de riesgo CV pre-TX y post-TX. Los factores clásicos de riesgo CV no guardan una relación estrecha con los eventos cardíacos post-TX. Es posible que otros factores de riesgo no tradicionales (tiempo en diálisis, proteinuria post-TX, hiperparatiroidismo, hiperhomocisteinemia, disfunción renal, etc.) más la presencia de factores de riesgo de la comunidad (hábito tabáquico, obesidad, inactividad física, pobreza, etc.) puedan contribuir al aumento de la morbi-mortalidad CV [4] [5] [6]. En esta línea, una deteriorada función del injerto renal o la persistencia de niveles elevados de PTH representan factores independientes de eventos cardiovasculares y muerte post-TX [7] [8].

Patogénicamente, estos factores de riesgo confluyen en tres procesos que están interrelacionados: a) aterosclerosis clínica e isquemia miocárdica; b) remodelación cardíaca anómala que genera hipertrofia ventricular izquierda (HVI) concéntrica o excéntrica; y c) calcificaciones arteriales (calcificación de la capa media arterial). La traducción clínica puede ser disfunción ventricular, arritmias y muerte prematura (Figura 1). Asimismo, estos enfermos tienen también un mayor número de accidentes cerebro-vasculares y de enfermedad vascular periférica que la población general [9] [10].

Aterosclerosis en pacientes con trasplante renal Aterosclerosis subclínica

La aterosclerosis subclínica, evaluada ecográficamente por un mayor engrosamiento íntimo-medio carotídeo, es frecuente tras el trasplante renal normofuncionante y se asocia a alteraciones del metabolismo hidrocárbónico, niveles bajos de adiponectina plasmática y con la disfunción endotelial asociado a inflamación. De hecho se ha observado una mayor expresión vascular de moléculas de adhesión como el VCAM-1 en aquellos enfermos con mayor grosor íntimo-medio carotídeo [11] [12]. Esta alteración vascular se relaciona con una mayor mortalidad postrasplante, especialmente en aquellos pacientes que tras el primer año experimentan progresión de estas lesiones [13].

Aterosclerosis clínica Enfermedad isquémica cardíaca

La enfermedad isquémica cardíaca es muy prevalente tras el TX (10% a los 3 años post-TX), lo que incrementa 2.7 veces el riesgo

de muerte y de pérdida del injerto. Esta entidad es más frecuente en el primer año post-TX, especialmente en diabéticos [14] [15]. La cardiopatía isquémica pre-TX, la edad del receptor, la disfunción del injerto, el síndrome metabólico y la diabetes post-TX (DMPT) son factores de riesgo de cardiopatía isquémica post-TX [16] [17]. Adicionalmente, los fármacos anticalcineurínicos estimulan el sistema renina-angiotensina (SRA) y la producción de endotelina-1, sustancias involucradas en el desarrollo de daño endotelial, ateromatosis y enfermedad isquémica cardíaca. La persistencia de niveles elevados postrasplante de troponina cardíaca, especialmente en aquellos con disfunción precoz del injerto, se asocia a mayor mortalidad. Por el contrario, su normalización se asocia a una reducción del riesgo [18].

Accidente cerebro-vascular

Los accidentes cerebro-vasculares (ACV) son más frecuentes en pacientes con TX que en la población general y pueden explicar hasta el 40% de las muertes cardiovasculares post-TX. El ACV isquémico es más frecuente que el hemorrágico [19], pero este último se asocia a mayor mortalidad. Los factores de riesgo asociados a ACV post-TX incluyen una mayor edad, diabetes, tabaco, fibrilación auricular y el uso de esteroides. Algunas pruebas diagnósticas como la ecografía carotídea o la ecocardiografía no predicen la aparición de ACV post-TX

Enfermedad vascular periférica

La incidencia de enfermedad vascular periférica (EVP) es elevada tras el TX, especialmente en la población diabética. La presencia de EVP se asocia a disminución de la supervivencia del injerto y del paciente [20]. Algunos factores de riesgo asociados a EVP son la disfunción ventricular izquierda y la presencia de enfermedad isquémica cardíaca y ACV

Hipertrofia ventricular izquierda

La HVI es frecuente tras el TX (30-60%) y contribuye a la elevada mortalidad cardiovascular. Se debe a un fenómeno de remodelación cardíaca anómala ante sobrecargas de presión y/o volumen inducidas por factores de riesgo pre-TX y post-TX (Figura 2). La expresión clínica inicial corresponde a dos patrones geométricos de crecimiento cardíaco: la HVI concéntrica (por sobrecarga de presión), cuya presentación es una disfunción diastólica, y la HVI excéntrica (por sobrecarga de volumen) que suele debutar como disfunción sistólica [21]. La HVI limita la capacidad vasodilatadora de las coronarias, compromete la perfusión endocárdica y reduce la densidad de capilares miocárdicos. Estos patrones pueden normalizarse, pero en muchas ocasiones la HVI persiste tras el primer año de TX normofuncionante, especialmente en aquellos pacientes que no reciben IECA-ARA II, tienen disfunción del injerto renal o mayor masa miocárdica en la etapa prediálisis [22]. A más largo plazo, también se observa una mayor regresión de la masa ventricular izquierda independiente de la estrategia terapéutica adoptada [23]. La HVI post-TX predispone a isquemia miocárdica y a alteraciones de la repolarización miocárdica, lo que condiciona un alto riesgo de arritmias y muerte súbita, especialmente en enfermos con disfunción del injerto renal [24]. El bloqueo del sistema renina-angiotensina o el empleo de fármacos anti-mTOR puede contribuir a la regresión de la masa ventricular postrasplante renal [25] [26] [27].

Calcificaciones arteriales y arteriosclerosis

La calcificación de la capa media de las arterias (arteriosclerosis) es un fenómeno frecuente en pacientes que reciben un TX (25%) y puede generar isquemia en diferentes territorios vasculares y sobrecarga de presión ventricular. Este fenómeno no revierte tras el TX y puede coexistir con la ateromatosis (calcificaciones vasculares intimaes), contribuyendo a la morbi-mortalidad CV pos-TX [28]. De

hecho, en pacientes con TX se ha observado una mayor rigidez arterial (determinada por la velocidad de onda de pulso o la presión de pulso) [29], alteración que puede incrementar el riesgo CV en esta población [30]. Los factores clásicos de riesgo vascular y los factores inherentes a la uremia, como un mayor tiempo en diálisis, las alteraciones del metabolismo mineral (hiperfosforemia, deficiencia de vitamina D, hipomagnesemia, niveles elevados de esclerostina, fetuina, FGF-23-klotho, etc.) o la resistencia a la insulina, pueden contribuir a la transformación de la célula muscular lisa vascular en una célula formadora de hueso (osteoblástica-like). Sin embargo, estos parámetros muestran una pobre capacidad predictiva para la aparición de calcificaciones vasculares en relación con la capacidad discriminante de la edad [31] [32].

Existen múltiples evidencias de que la inflamación precede la aparición de la arteriosclerosis y de la aterosclerosis con mayor expresión de citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión (ICAM-1 and VCAM-1) y factores de transcripción (NFκB). Una mayor expresión de VCAM-1 se ha asociado a una disminución de la supervivencia post-TX [13]. Los fármacos anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) generan disfunción endotelial, pero no está demostrado que participen directamente en la aparición de calcificaciones vasculares.

FACTORES DE RIESGO. PAPEL DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Aunque se han identificado factores previos o inherentes al propio TX, la diabetes, la hipertensión arterial y la dislipemia son los factores que más contribuyen al riesgo CV. Adicionalmente, la disfunción del injerto renal, la proteinuria y la anemia, condiciones frecuentes en estos pacientes, también incrementan dicho riesgo. Los fármacos inmunosupresores al contribuir a la aparición de HTA, hiperlipemia y trastornos del metabolismo de la glucosa, empeoran el perfil CV de estos enfermos [33] (Tabla 2).

Hipertensión arterial

La HTA es muy prevalente tras el TX (60-90%) y contribuye de forma independiente a la pérdida del injerto y a la morbilidad CV [34]. Aunque su patogenia es multifactorial, los fármacos anticalcineurínicos (Ciclosporina y tacrolimus) y los esteroides juegan un papel relevante en su desarrollo [35]. En la (Tabla 3) se enumeran las causas más frecuentes de esta entidad.

La ciclosporina (CsA) y, en menor grado, el tacrolimus (Tac), estimulan el sistema renina-angiotensina (SRA) a la vez que alteran la liberación de óxido nítrico y la síntesis de prostaglandinas, incrementando las resistencias periféricas. La CsA es más hipertensinógena que el Tac. De hecho, la conversión de CsA a Tac reduce significativamente la tensión arterial, al mismo tiempo que mejora el perfil lipídico y reduce el riesgo vascular. Estudios observacionales han mostrado que el uso de Tac y micofenolato mofetil (MMF) se asocia a una reducción del riesgo de muerte post-Tx frente a CsA y azatioprina, pero esto no se ha confirmado en ensayos clínicos controlados [36].

Los esteroides generan HTA post-TX a través de una mayor retención volumétrica y estímulo local vascular del SRA, lo que incrementa las resistencias periféricas. La reducción o suspensión precoz y tardía de estos fármacos se asocian a una disminución de la tensión arterial y de los eventos CV post-TX.

La estenosis de la arteria renal del injerto es una causa frecuente de HTA post-TX. Debe sospecharse en pacientes con desarrollo brusco de HTA o empeoramiento de la misma, especialmente si ello se acompaña de disfunción renal o soplo sobre el injerto, no detectado previamente. La arteriografía renal constituye "el patrón oro" para el diagnóstico definitivo. En general, la angioplastia

transluminal o el bypass quirúrgico deben emplearse en los pacientes con alto gradiente de presión sistólica a través de la estenosis (>10 mmHg). La angioplastia transluminal debe ser el primer procedimiento terapéutico a utilizar, si bien sólo controla la tensión arterial en el 30-40% de los pacientes. En la [Figura 3](#) se muestra un esquema orientativo para el diagnóstico de HTA secundaria a estenosis de la arteria del injerto.

Diabetes Mellitus

La DMPT y otras alteraciones prediabéticas son frecuentes tras el TX (30%) y comprometen la supervivencia del injerto y del paciente. Estos enfermos presentan un peor perfil metabólico y vascular lo que condiciona un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y pérdida del injerto. Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de esta complicación y los mecanismos patogénicos de la misma se discuten en otra sección de este manual.

La presencia de síndrome metabólico en estos pacientes, especialmente en aquellos que reciben tacrolimus, se asocia a la aparición diabetes de novo post-TX (NODAT) y es un factor de riesgo independiente de pérdida del injerto y mortalidad post-TX [\[17\]](#) [\[37\]](#) [\[38\]](#) [\[39\]](#).

Hiperlipidemia

La hiperlipidemia es muy frecuente tras el TX (40-60%) y es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad CV y pérdida del injerto. Los inmunosupresores participan en el desarrollo de la misma. Los esteroides incrementan las cifras de colesterol total y LDL-colesterol, y su retirada mejora las alteraciones lipídicas. Los fármacos anticalcineurínicos producen hiperlipemia dosis-dependiente y el efecto es más intenso en aquellos pacientes que reciben CsA. Los fármacos anti-mTOR aumentan los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos de una manera dosis-dependiente. El uso de estatinas y/o ezetimibe puede controlar esta complicación, aunque no se conocen los efectos vasculares potencialmente negativos de la hiperlipemia a largo plazo.

Otros factores de riesgo no tradicionales Disfunción del injerto renal y proteinuria

La disfunción del injerto renal es muy frecuente (60-70%) y constituye un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad CV y de pérdida del injerto [\[40\]](#) [\[41\]](#). CsA y Tac producen vasoconstricción de la arteriola aferente (nefrotoxicidad aguda) y nefrotoxicidad crónica irreversible (fibrosis, atrofia e hialinización arteriolar), inducida por episodios repetidos de isquemia y liberación de citoquinas profibrogénicas. Existen evidencias de que el Tac proporciona una mejor función renal a largo plazo que la CsA, pero queda por aclarar si esto se debe a una mayor potencia inmunosupresora o a un menor efecto nefrotóxico. En general, la sustitución de anticalcineurínicos por anti-mTOR o belatacept más MMF mejoran significativamente la función renal [\[42\]](#) [\[43\]](#). Si estas medidas reducen la mortalidad CV es, por ahora, desconocido.

La proteinuria post-TX (>300 mg/día) es frecuente y constituye un factor de riesgo para la supervivencia del injerto y la mortalidad a través de la lesión crónica del injerto y la disfunción endotelial [\[44\]](#). La combinación de albuminuria precoz (>100 mg/día al 3º mes post-TX) y deterioro de la función del injerto renal (GFR 30-60 ml/min) aumentan el riesgo de pérdida del injerto y la mortalidad, lo cual puede ser más relevante en aquellos pacientes con hipertensión arterial [\[45\]](#) [\[46\]](#).

Anemia

Básicamente, la anemia es una complicación asociada al uso de antimetabolitos (azatioprina o micofenolato sódico) y fármacos anti-mTOR. Como en la población general, constituye un factor de riesgo vascular, principalmente por sus acciones sobre la masa ventricular y el gasto cardíaco [47]. El empleo de eritropoyetina desde etapas precoces del TX puede minimizar los efectos de esta complicación, aunque esto no se ha confirmado en estudios controlados. De hecho, cifras de Hb>12.5 g/dl pueden incrementar la mortalidad post-TX [48].

Hiperhomocisteinemia y FGF-23

Unos niveles de homocisteinemia >11 μ mol/l son frecuentes tras el TX y pueden estar asociados a la enfermedad CV post-TX. Sin embargo, el tratamiento con altas dosis de ácido fólico y vitaminas B6 y B12 no reduce la mortalidad post-TX [49]. Los niveles plasmáticos de factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) constituyen un factor de riesgo de mortalidad tras el TX [50]. La administración de paricalcitol en pacientes con TX disminuye los niveles de PTH y FGF-23, pero no se sabe en la actualidad si esta medida terapéutica reduce la mortalidad post-TX [51].

MEDIDAS PARA PROLONGAR LA SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE RENAL

La (Tabla 4) muestra alguna de las medidas para disminuir el riesgo CV tras el TX [3]. La individualización de la inmunosupresión puede optimizar los resultados de tales estrategias, pero no existen aún evidencias que confirmen tal afirmación.

Estudio cardiológico pre-TX y post-TX

La detección de enfermedad isquémica coronaria pre-TX debería ser una práctica habitual en enfermos de riesgo. El screening universal para descartar cardiopatía isquémica no está indicado; de manera orientativa, sólo los enfermos con riesgo cardiovascular intermedio (evento cardiovascular pre-TX, diabéticos asintomáticos, presencia de varios factores de riesgo o pacientes mayores de 50 años) deberían ser sometidos a un test cardiológico de estrés (ecografía con dobutamina o gammagrafía de perfusión miocárdica). La ecografía con dobutamina es una técnica más precisa que la gammagrafía miocárdica para la detección de enfermedad isquémica cardíaca; no obstante, una prueba negativa no garantiza la ausencia de cardiopatía isquémica post-TX [52]. En cualquier caso, si alguna de estas pruebas fuera positiva para isquemia miocárdica debería realizarse una coronariografía con eventual revascularización miocárdica.

Una coronariografía diagnóstica y/o terapéutica debería de realizarse siempre en aquellos enfermos con riesgo cardiovascular elevado pre-TX: pacientes con al menos dos factores de riesgo (diabetes, edad>50 años, historia de familiar en primer grado de enfermedad cardiovascular, clínica de cardiopatía isquémica o disfunción ventricular), más un prueba diagnóstica anómala sugerente de cardiopatía isquémica (test de tolerancia máxima al ejercicio, ecocardiografía con dobutamina o talio de esfuerzo). Por último, en enfermos de bajo riesgo cardiovascular (edad 50 años y ausencia de diabetes y enfermedad cardiovascular pre-TX) la realización de una ecocardiografía convencional (modo M y 2-D) o tisular o un test de tolerancia al ejercicio podría ser suficiente. Con ello, se pueden identificar el patrón geométrico de crecimiento ventricular y la función cardíaca sistólica y diastólica. De confirmarse la enfermedad isquémica coronaria, las técnicas de revascularización (cirugía o angioplastia transluminal) ofrecen mejores resultados que el tratamiento médico convencional y el TX no deberían retrasarse más allá de los 6 meses tras la revascularización.

En general, el TX normofuncionante suele mejorar la función sistólica y diastólica siempre que no coexista con enfermedad isquémica cardiaca o derrame pericárdico. La regresión de la masa ventricular se observa aproximadamente en el 50% de los casos [22]. En pacientes con HTA moderada-severa, disfunción ventricular previa o presencia de múltiples factores de riesgo vascular, y en aquellos con deterioro progresivo del filtrado glomerular, debería realizarse un estudio ecocardiográfico periódico (cada 1-2 años).

Un estudio coronariográfico post-Tx es recomendable en: 1) Pacientes sintomáticos, con o sin prueba de esfuerzo positiva; y 2) Enfermos diabéticos asintomáticos con 2 o más factores de riesgo cardiovascular más un estudio ecocardiográfico con datos de disfunción sistólica o diastólica. La indicación de tratamiento médico o de las técnicas de revascularización cardiaca (angioplastia transluminal y by-pass quirúrgico) dependerá de las características específicas de las lesiones y del propio paciente.

Control de la tensión arterial

El objetivo terapéutico es mantener una tensión arterial $\leq 130/80$ en pacientes sin proteinuria y $>125/75$ mmHg en aquellos con proteinuria. Independientemente de las medidas higiénico-dietéticas, cualquier fármaco antihipertensivo puede ser útil para lograr este objetivo, pero la elección del mismo dependerá de las características clínicas del paciente. En general, tras el TX está activado el SRA. Por tanto, se recomienda empezar con fármacos que disminuyan la vasoconstricción intraglomerular y/o la presión intraglomerular. De manera orientativa, en pacientes sin proteinuria es aconsejable comenzar con calcio-antagonistas o fármacos que bloquean el SRA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA). En enfermos con proteinuria se recomienda comenzar con IECA o ARA, siempre que no exista estenosis de la arteria del injerto renal. Estos fármacos, aislada o conjuntamente, disminuyen significativamente la proteinuria y la masa ventricular, lo cual puede optimizar el perfil cardiovascular y disminuir la mortalidad post-TX como ha sido reportado en estudios observacionales y controlados [53] [54]. Adicionalmente, los IECA y ARA mejoran la poliglobulia. Pese a ello, estudios observacionales han demostrado que la medicación cardioprotectora está infrutilizada a pesar del elevado riesgo cardiovascular de esta población [55].

Cuando la situación clínica lo permita, reducir o suspender los esteroides y disminuir o eliminar los anticalcineúricos puede mejorar las cifras de tensión arterial. Finalmente, la conversión de CsA a Tac ó la de un anticalcineúrico a un anti-mTOR, disminuye las cifras tensionales. Con todo, no existe evidencia de que el estricto control de la tensión arterial disminuya la morbi-mortalidad cardiovascular en estos enfermos.

Manejo de la diabetes mellitus post-TX

El abordaje terapéutico de esta entidad se comenta en otra sección de este manual. De manera general, el control estricto de la glucemia disminuye el riesgo de complicaciones meta-diabéticas y pudiera evitar la glucotoxicidad de las células beta en las primeras semanas post-TX. Por tanto, en aquellos enfermos con alteraciones del metabolismo de la glucemia se debe hacer hincapié en las medidas generales (dieta, control del peso, ejercicio físico, etc.) y considerar la individualización de la inmunosupresión, minimizando los fármacos más diabetógenos en los pacientes de riesgo. Si con ello no se consigue el control de la glucemia en 2-3 meses (glucemia

Tratamiento de la dislipemia

Básicamente, los objetivos principales son mantener cifras de LDL-colesterol

Otras medidas

Otras medidas adicionales que mejoran el perfil cardiovascular de los enfermos con TX incluyen hacer ejercicio regularmente, evitar el tabaco, prevenir el sobrepeso y el tratamiento adecuado de la hiperhomocisteinemia. Asimismo, es posible que la optimización de la función renal mediante la individualización de la inmunosupresión, la profilaxis de las infecciones víricas (CMV), la administración profiláctica de antiagregantes plaquetarios y el tratamiento de la anemia post-TX puedan mejorar el pronóstico en estos pacientes. El TX anticipado durante la etapa prediálisis puede disminuir el riesgo cardiovascular post-TX y mejorar la supervivencia.

Papel potencial de los inhibidores de la mTOR en la enfermedad cardiovascular

Los fármacos anti-mTOR (sirolimus y everolimus) tienen potenciales efectos beneficiosos sobre las estructuras vasculares y cardíacas por sus propiedades antiproliferativas. Sirolimus puede disminuir la masa ventricular, pero no existen estudios controlados que lo confirmen. En el modelo animal, estos fármacos frenan la ateromatosis y la vasculopatía post-TX, pero se necesitan estudios en humanos que aclaren estos aspectos. Estudios controlados en humanos han demostrado que la administración de fármacos anti-mTOR disminuye la masa ventricular post-trasplante renal, especialmente cuando se asocian a fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina [26] [27] [56]. La reducción en la masa ventricular pudiera estar en relación con el descenso del péptido procolágeno tipo I N-terminal [57].

INDICES PRONOSTICOS TRAS EL TRASPLANTE RENAL

Los índices de comorbilidad permiten estratificar el riesgo y predecir la mortalidad. Esto ayuda a diseñar estrategias terapéuticas para prolongar la supervivencia. El score de riesgo de Framingham ha sido empleado en pacientes con TX para estimar su carga de riesgo cardiovascular, pero no considera factores inherentes al propio TX lo que podría infraestimar el riesgo de muerte. Este score es significativamente menor en enfermos que recibe Tac frente a CsA. No se sabe si esto conlleva una menor mortalidad cardiovascular. El índice de Charlson puede ser útil para estimar el riesgo de muerte, pero tampoco tiene en cuenta factores inherentes al TX. Recientemente se han desarrollado otros índices pronósticos para la predicción de la mortalidad y la cardiopatía isquémica post-TX, utilizando parámetros clínicos perioperatorios y evolutivos, que incluyen la inmunosupresión. En el capítulo titulado '[Resultados Globales del Trasplante Renal](#)' se detallan las características y los parámetros clínicos que incluyen estos nuevos índices pronósticos en el TX.