

El papel de la progresión ateromatosa subclínica en el riesgo cardiovascular: comparativa entre diálisis y trasplante renal

Edgar Alexander Alayón Castro¹, María Luisa Martín Conde^{2,3}

¹Facultad de Medicina. Universitat de Lleida. Lleida

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

³Profesora asociada. Facultad de Medicina. Universitat de Lleida. Lleida

NefroPlus 2022;14(1):88-92

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La enfermedad renal crónica es uno de los problemas de salud más importantes en el mundo. Para combatirla, nuestro mejor aliado es el trasplante renal (Tx), ya que ofrece la mayor calidad de vida en los pacientes y resulta el más beneficioso en coste-beneficio a partir del primer año.

Sin embargo, la mortalidad post-Tx se ve encabezada por las enfermedades cardiovasculares. Aunque no se asocia a un solo factor conocido, es una fusión entre los factores típicos, como hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo, y factores específicos condicionados por el propio trasplante.

Este estudio se centra en comparar la progresión de aterosclerosis subclínica en 2 años pre-Tx en diálisis y el mismo periodo post-Tx.

Se estudió a 20 pacientes, la mayoría hombres y con una media de edad de 54,2 años [$\pm 17,2$] y se realizaron ecografías carotídea, femoral, braquial y aórtica, así como el cálculo del índice tobillo-brazo (ITB). A partir de estos estudios se valoró la progresión del número de territorios afectados por placas ateromatosas durante los controles.

El resultado del estudio muestra el 15% de pacientes en progresión durante la diálisis frente al 45% en el intervalo de tiempo post-Tx, por lo que hay un aumento significativo respecto al periodo de diálisis. Se relaciona con la edad y presión arterial sistólica pre-Tx. Se observa también un empeoramiento del perfil cardiovascular en los pacientes, aumento del índice de masa corporal (24,3-26,9, $p = 0,000$), colesterol total (165-187,5, $p = 0,043$) o glicemia (90,79-96,5, $p = 0,049$), que podrían contribuir a la progresión de la enfermedad ateromatosa.

Se concluye que la ateromatosis subclínica presenta mayor progresión en los primeros años de trasplante respecto a la etapa inmediata previa en diálisis, lo cual podría predisponer a una mayor proporción de eventos cardiovasculares asociados a la ateromatosis en la población trasplantada.

Palabras clave: Ateromatosis subclínica. Trasplante renal. Riesgo cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se erige como una de las problemáticas de salud más importantes en los sistemas sanitarios de alrededor del mundo. Hoy día, 1 de cada 10 personas en el mundo convive día a día con esta problemática, estadística que sube a 2 de cada 10 en mayores de 65 años¹.

Si hablamos de la enfermedad renal terminal (ERT), alrededor del 2-3% del presupuesto sanitario de países desarrollados va encaminado a esta condición, pese al hecho de que los pacientes son solo el 0,1-0,2% de la población total².

Estos dos hechos se ven agravados por dos factores: la perspectiva de futuro del envejecimiento progresivo de la media de edad de la población, con el aumento asociado de la incidencia de esta condición, y la carga económica que supondrá incluso en los países más ricos, amén de las ya de por sí condiciones precarias de los conocidos como países en desarrollo^{3,4}.

Sin embargo, la técnica que sigue siendo la más adecuada para el tratamiento de estos pacientes es el trasplante renal (Tx). Pese a que sigue siendo la opción terapéutica que ofrece a los pacientes una mejor calidad de vida y tiene un mejor coste-bene-

Correspondencia: Edgar Alexander Alayón Castro

Facultat de Medicina. Universitat de Lleida.

C/ Montserrat Roig, 2. 25008 Lleida.

ealayon.castro@gmail.com.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

ficio económico a partir del año, sigue sin erigirse como una técnica que ofrezca siempre mejor supervivencia que la hemodiálisis (HD) o la diálisis peritoneal (DP) a medio y largo plazo⁵. Incluso existen informes de algún país que sitúan esta mortalidad cardiovascular post-Tx un escalón más arriba que la de la diálisis, un dato en contra de lo contrastado durante los últimos años, pero que concuerda con el empeoramiento del perfil cardiovascular de estos pacientes⁶.

La estadística, de hecho, indica que la enfermedad cardiovascular es la etiología más frecuente que explica la mortalidad en estos pacientes. El riesgo es mucho mayor que entre la población general, entre los trasplantados existe una cifra del 40% que sufrirán un evento cardiovascular en los primeros 10 años post-Tx⁴.

Esta mortalidad sigue sin poder asociarse a un único factor y se teoriza como una fusión entre factores de riesgo cardiovascular típicos, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el tabaquismo, frente a factores de riesgo específicos pre y post-trasplante, como factores proinflamatorios, enfermedades cardiovasculares postrasplante o la medicación inmunosupresora. La suma de estos factores afecta de forma certera a la formación de placas ateromatosas⁷.

Por tanto, podría afirmarse que, si no se contextualizan los datos de mortalidad, se infravalora el papel directo de la progresión aterosclerótica derivada del trasplante.

Este panorama ha provocado que durante los últimos años el uso de pruebas diagnósticas no invasivas para la detección de enfermedad ateromatosa subclínica y prevención de eventos cardiovasculares mortales, como la ecografía vascular y el índice tobillo-brazo (ITB), hayan aumentado^{8,9}. Estas técnicas destacan, además, porque sirven para llevar a cabo un mejor control de la progresión de la enfermedad y por su excelente coste-beneficio.

Teniendo esto en cuenta, el objetivo de este estudio se centra en comparar la progresión de aterosclerosis subclínica (PAS) carotídea, braquial y femoral durante el periodo previo al Tx, 2 años en diálisis previos al trasplante renal, en relación con el mismo periodo post-Tx.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Se eligieron participantes afectados por ERC, en lista de espera de trasplante renal durante 2 años como mínimo, en diálisis y controlados por el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (HUAV). Este periodo fue elegido según estudios derivados del proyecto NEFRONA, eje de consulta en el papel de la PAS, donde se usó esta franja¹⁰.

Se seleccionó a 20 pacientes durante los meses de septiembre de 2019 y enero de 2022, entre los 26 y los 86 años, y que tenían visitas que incluían las pruebas ecográficas programadas de forma anual.

Los criterios de inclusión principales fueron que estuvieran incluidos en lista de espera y tuvieran las pruebas ecográficas hechas durante los 2 años en diálisis previos al Tx y posteriores a este.

Los criterios de exclusión fueron la pérdida de seguimiento ecográfico y clínico o la no presencia de este, trasplante renal previo, antecedentes de eventos cardiovasculares confirmados y la aparición de eventos cardiovasculares durante cualquier momento del estudio.

Datos clínicos y bioquímicos

En el momento del reclutamiento, se recolectó información sobre el estado de salud actual, historial médico, la presencia de factores de riesgo cardiovasculares y uso de medicación. Se utilizaron las exploraciones físicas, pruebas vitales estándares e ITB realizados por el Servicio de Nefrología del HUAV.

Los datos bioquímicos fueron extraídos de muestras de sangre de controles hospitalarios, atención primaria y sesiones de diálisis semanales. La hormona paratiroidea se estandarizó siguiendo un método de conversión reconocido¹¹ para evitar la variabilidad de unidades entre diferentes centros.

Las variables recolectadas fueron las siguientes:

- Variables cuantitativas continuas medidas: edad, índice de masa corporal, colesterol, LDL y HDL, PTH, TAS, TAD, TAM e ITB izquierdo y derecho.
- Variables cualitativas: sexo, HTA, DM, dislipidemia, eventos cardiovasculares y hábito tabáquico.

Ecografía carotídea, femoral, braquial y aórtica

El uso de la ecografía se realizó en ambas arterias carótidas, con los pacientes en posición de decúbito supino, con la cabeza girada 45° contralateral al lado de la sonda. En las zonas femoral, braquial y aórtica abdominal se realizó también en decúbito supino, siguiendo el procedimiento estándar para su toma. El índice tobillo-brazo (ITB) también se realizó siguiendo el protocolo aceptado para su toma¹². Los valores patológicos fueron descritos como $\leq 0,9$ o $\geq 1,4$.

Variables del estudio y análisis de datos

La principal variable del estudio fue el número de placas de ateromatosis, en los diferentes territorios estudiados a lo largo de los controles. La progresión de la enfermedad ateromatosa fue definida por el aumento de número de territorios afectados por placa tanto del periodo de diálisis como del post-Tx.

Análisis estadístico

Se usó el programa SPSS versión 26. Se realizó una regresión lineal usando como variable dependiente el número de placas e independientes los valores pre-Tx: TAD, TAS, IMC, tabaquismo, edad y colesterol total. También se hizo un análisis estadístico de la *t* de Student de las muestras emparejadas (com-

parativa entre diálisis y post-Tx) y un análisis univariante y multivariante.

RESULTADOS

Un total de 20 pacientes fueron incluidos. La mayoría de los pacientes eran hombres (75%) y con una media de edad de 54,2 años [$\pm 17,2$] (mediana: 49), el 5% eran diabéticos, el 90%, hipertensos, el 55%, fumadores y el 40%, dislipidémicos (tabla 1).

Tabla 1. Valores comparativos entre el período bianual en diálisis frente al mismo con trasplante renal

Valores	En diálisis	Con trasplante renal
Características	Pacientes (n = 20)	Pacientes (n = 20)
Hombres (%)	15 (75)	15 (75)
Mujeres (%)	5 (25)	5 (25)
Edad (años)	49,5 ($\pm 17,2$)	49,5 (17,2)
Fumador (exfumador/actual) (%)	11 (55)	11 (55)
Diabetes (%)	1 (5)	1 (5)
Hipertensión (%)	18 (90)	18 (90)
Dislipidemia (%)	8 (40)	8 (40)
IMC (kg/m ²)	24,3 (4,7)	26,9 (4,6)
PAS (mmHg)	135,3 (17,8)	140,8 (22,2)
PAD (mmHg)	82,42 (12,6)	78 (13,1)
TAM (mmHg)	100 (12,8)	98 (14,8)
PTH (pmol/l)	38,7 (34)	11,1 (13,5)
LDL (mg/dl)	94,4 (26,4)	106,8 (30,9)
HDL (mg/dl)	50,5 (11,7)	53,5 (12,1)
Colesterol total (mg/dl)	165 (36,9)	187,5 (36,5)
Glicemia (mg/dl)	90,7 (13,1)	96,5 (13,6)
ITB derecho	1,0 (0,2)	1,1 (0,2)
ITB izquierdo	1,0 (0,19)	1,1 (0,2)

HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PTH: hormona paratiroidea; TAM: tensión arterial media.

Tras el seguimiento, respecto a la progresión aterosclerótica, el 15% de pacientes tuvieron una progresión en el periodo en diálisis, frente al 45% en el mismo intervalo de tiempo postrasplante. La carga ateromatosa postrasplante se relacionó de forma independiente con la edad y las cifras de colesterol pre-Tx.

Se observa un empeoramiento del perfil cardiovascular en los pacientes: índice de masa corporal (24,3-26,9, $p = 0,000$, intervalo de confianza [IC] [-3,64, 1,56]), colesterol total (165-187,5 mg/dl, $p = 0,043$, IC [-45,37, -0,829]), glicemia (90,79-96,5 mg/dl, $p = 0,049$, IC [11,46, -0,230]) (tablas 2 y 3).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra una mayor progresión de la enfermedad ateromatosa postrasplante cuando se compara en un periodo similar en diálisis. A pesar de que no se han valorado los eventos por el corto periodo de seguimiento, estudios previos demuestran que la probabilidad de eventos aumenta a mayor número de territorios ocupados por placa de ateroma¹³.

El número de placas de ateroma medio por paciente post-Tx al final del periodo de seguimiento fue de $0,9 \pm 1,5$ (0-6) aumentando de forma significativa respecto al periodo de diálisis y se relacionó con la edad y la presión arterial sistólica pre-Tx.

Los pacientes a los 2 años del trasplante presentaban un aumento significativo del índice de masa corporal, el colesterol total y la glucemia, todos ellos factores modificables que podrían haber contribuido a la progresión de la enfermedad ateromatosa.

Esta situación es acorde con la literatura y la descripción que se realiza de los factores correlacionados con la mortalidad y morbilidad cardiovasculares de los pacientes trasplantados: la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la edad¹⁴.

De hecho, diversos estudios ya mencionan la necesidad de prevenir este deterioro, a través de un mayor control farmacológico contra la dislipidemia, la HTA y la DM postrasplante o el control del aumento de masa corporal a través de intervenciones no farmacológicas y cambios en el estilo de vida^{4,15,16}.

Por otro lado, la literatura también describe el interés de la presencia de factores de riesgo cardiovascular pretrasplante renal y el número de progresión de placas¹⁷. Este hecho coincide con nuestros resultados, excepto en la diabetes, ya que esta patología no estaba representada en nuestro estudio: solo un paciente padecía esta condición previa al trasplante renal.

Un factor muy descrito en la fisiopatología de la progresión AS post-Tx es también la terapia farmacológica¹⁸. Sin embargo, todos los pacientes recibían la misma triple terapia, por lo que no pudo valorarse. Cabe destacar que las dosis altas de esteroides en el postrasplante inmediato podrían contribuir a la diferencia en progresión observada respecto a la etapa en diálisis.

Tabla 2. Prueba de la t de muestras emparejadas entre las variables analíticas correspondientes de los períodos bianuales en diálisis y con trasplante renal

	Diferencias emparejadas						t	gl	Significación (bilateral)
	Media	Desviación	Error promedio	Intervalo de confianza del 95% de la diferencia					
				Inferior	Superior				
IMC pre - IMC post	-2,606	2,221	0,496	-3,64	-1,56	-5,245	19	0,000	
LDL pre - LDL post	-12,32	387,45	9,39	-32,24	7,59	-1,311	16	0,208	
HDL pre - HDL post	-2,9082	107,77	2,61	-8,44	2,63	-1,113	16	0,282	
Colesterol total pre - Colesterol total post	-23,100	47,58	10,64	-45,37	-0,829	-2,171	19	0,043	
Glicemia pre - Glicemia post	-5,7450	122,26	2,73	-11,46	-0,0230	-2,101	19	0,049	
TA sist pre - TA sist post	-5,579	28,77	6,60	-19,450	8,292	-0,845	18	0,409	
TA diast pre - TA diast post	4,421	16,69	3,83	-3,625	12,46	1,154	18	0,263	
TA media pre - TA media post	1,087	19,64	4,5	-8,38	10,55	0,241	18	0,812	

Diast.: diastólica; HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; sist.: sistólica; TA: tensión arterial.

Tabla 3. Regresión lineal de las variables analíticas correspondientes entre el período bianual en diálisis y trasplante renal

Constantes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Sig	Intervalo de confianza del 95,0% para B	
	B	Desv. error	β	t			
Edad	0,057	0,021	0,650	2,669	0,020	0,011	0,104
DM	-1,061	1,658	-0,156	-0,640	0,534	-4,673	2,551
Tabaquismo	-0,684	0,710	-0,230	-0,963	0,355	-2,231	0,864
IMC pre	0,005	0,75	0,017	0,072	0,944	-0,159	0,170
Colesterol total pre	0,013	0,010	0,325	1,394	0,189	-0,008	0,034
TA sist pre	-0,058	0,025	-0,691	-2,318	0,039	-0,112	-0,003
TA diast pre	0,045	0,029	0,377	1,548	0,148	-0,018	0,109

Variable dependiente: progresión postrasplante.

Diast.: diastólica; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; sig.: significación; sist.: sistólica; TA: tensión arterial.

Por tanto, los resultados del presente estudio muestran que el trasplante renal puede tener un impacto en la progresión de las placas ateromatosas, aunque las referencias que encontramos en la literatura son casi inexistentes.

Las referencias que hemos consultado son dos: Hernández et al. estudió la ateromatosis subclínica a través de la medición de la progresión ecográfica en el contexto del trasplante renal, pero basándose en el monitoreo del grosor de la túnica íntima y media de la arteria carótida (GIMc). Y Borràs et al.¹⁹ había analizado este aspecto en su estudio entre las modalidades de diálisis (HD frente a DP), en el que se llega a la conclusión de la no diferencia entre una y otra, pero sin tener en cuenta el trasplante renal.

Eso sí, los resultados de Hernández et al. coinciden con los de este estudio, ya que se habla de la importancia de los factores de riesgo pretrasplante como la diabetes y la dislipidemia y la progresión de la calcificación coincide con las de nuestro estudio (50-45%)²⁰.

Sin embargo, cabe comentar en las limitaciones del estudio el tamaño de la muestra. Está limitado por el tiempo en lista de espera para un primer trasplante, a menudo inferior al tiempo de observación establecido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Otero González A, de Francisco A, Gayoso P, López F. Obesity and kidney function; epidemiological study data: Prevalence of chronic kidney disease in Spain. *EPIRCE study. Nefrología (English Edition)*. 2018;38:107-8.
- Global Kidney Health Atlas. 1st ed. Brussels: ISN; 2019.
- Bello A, Levin A, Lunney M, Osman M, Ye F, Ashuntantang G, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ*. 2019; 367:15873.
- Bikbov B, Purcell C, Levey A, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395:709-33.
- Hernández D, Moreso F. ¿Ha mejorado la supervivencia del paciente tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología (Madr.) [Internet]*. 2013 <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11743>.
- ANZDATA Registry. 41st Report, Chapter 3: Mortality in End Stage Kidney Disease. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia. 2018.
- Hernández D, Alonso-Titos J, Armas-Padrón A, Lopez V, Cabello M, Sola E, et al. Waiting List and Kidney Transplant Vascular Risk: An Ongoing Unmet Concern. *Kidney Blood Press Res*. 2019;45:1-27.
- Junyent M, Martínez M, Borràs M, Betriu A, Coll B, Craver L, et al. Utilidad de las técnicas de imagen y biomarcadores en la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica en España: Proyecto NEFRONA. *Nefrología*. 2010;30:119-26. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Jan.10216>
- Joshi F, Lindsay A, Obaid D, Falk E, Rudd J. Non-invasive imaging of atherosclerosis. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2012;13:205-18.
- Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;11:287-96.
- La Piedra C, Fernández E, Casaus MLG, Parra EG. Different biological functions in PTH molecules? What are we measuring? *Nefrología*. 2008;28:123-8.
- Aboyans V, Criqui M, Abraham P, Allison M, Creager M, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. *Circulation*. 2012;126:2890-909.
- Palanca A, Castelblanco E, Betriu À, et al. Subclinical atherosclerosis burden predicts cardiovascular events in individuals with diabetes and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:93. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0897-y>
- Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17088. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>.
- Birdwell K, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1878-89.
- Stoumpos S, Jardine A, Mark P. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014;28:10-21.
- Valdivielso J, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño M, et al. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1938-66.
- Kwiatkowska M, Oldakowska-Jedynak U, Wojtaszek E, Glogowski T, Malyszko J. Potential Effects of Immunosuppression on Oxidative Stress and Atherosclerosis in Kidney Transplant Recipients. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:1-10.
- Borràs Sans M, Pérez-Fontán M, Martínez-Alonso M, Bajo A, Betriu À, Valdivielso J, et al. The modality of dialysis does not influence atheromatous vascular disease progression or cardiovascular outcomes in dialysis patients without previous cardiovascular disease. *PLoS One*. 2017;12:e0186921.
- Hernández D, Triñanes J, Salido E, Pitti S, Rufino M, González-Posada J, et al. Artery Wall Assessment Helps Predict Kidney Transplant Outcome. *PLoS One*. 2015;10:e0129083.