



Progresión de la enfermedad cardiovascular después del trasplante renal

F. Anaya

Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Distintos factores, fundamentalmente los nuevos inmunosupresores han conseguido en los últimos años mejorar de forma significativa la supervivencia del injerto al disminuir la incidencia de rechazo y de la enfermedad infecciosa fundamentalmente por CMV, pero sin embargo no han conseguido mejorar la supervivencia del injerto a medio y largo plazo ni tampoco disminuir la incidencia de las complicaciones cardiovasculares. La Enfermedad Cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad después del trasplante renal.

Toda estrategia efectiva encaminada a prevenir el desarrollo de la ECV después del trasplante renal pasa por comprender mejor los mecanismos patogénicos de su desarrollo. Es por ello obligado conocer los diferentes factores de riesgo que contribuyen a la ECV en los pacientes con trasplante renal.

FACTORES DE RIESGO. Hay que distinguir entre factores no *modificables* tales el sexo, edad y antecedentes familiares y factores *modificables* como:

Enfermedad Cardiovascular pre-Trasplante. Diferentes estudios, ponen en evidencia que la ECV pre-trasplante es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular post-trasplante. A pesar de la evidencia, sin embargo actualmente no está claro que tipo de pruebas deben de realizarse a estos candidatos en dicha fase. En la población diabética, es obligado realizar coronariografía, ya que como quedó reflejado en el estudio llevado a cabo en la Universidad de Minnesota, el 21% de este tipo de pacientes mostraba en la angiografía coronaria más de un 75% de estenosis en alguna de las arterias, a pesar de haber cursado de forma asintomática. Ante la presencia de isquemia coronaria debe realizarse revascularización, y tratamiento quirúrgico con bypass es el tratamiento de elección antes que la angioplastia. Esta debe quedar reservada en aquellos candidatos que se sepa que van a recibir un injerto inmediatamente después de dicha revascularización. Debe de esforzarse cada vez más por descartar la «cardiopatía silente» en los pacientes en hemodiálisis y candidatos a trasplante, fundamentalmente por su alto riesgo de agravar dicha enfermedad después del mismo.

Dislipemia. Aproximadamente el 50% de los pacientes trasplantados presentan dislipemia. Los pa-

cientes con cardiopatía isquémica, tienen cifras de Colesterol total, Triglicéridos, LDL y ApoB más elevadas que los que no la presentan. La HDL puede estar disminuida en los primeros. La Lp(a) suele estar también elevada especialmente en los que se acompaña de proteinuria. También existe una elevación de los niveles de Homocisteína. Hoy día se sabe que los agentes inmunosupresores contribuyen a dicha hiperlipemia, fundamentalmente los corticoides y en mayor densidad los inhibidores de la Calcineurina (Ciclosporina > FK-505). Estos últimos a través de la inhibición enzimática de los ácidos biliares, competitividad con los receptores de la LDL, y acción sobre el Citocromo P-450 incrementan los niveles de LDL. El uso de diuréticos y betabloqueantes, utilizados para el tratamiento de la HTA también contribuyen a la hiperlipemia.

Recientemente existen distintas pautas farmacológicas encaminadas al tratamiento de la dislipemia después del trasplante renal. Así la dieta ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la Hipertrigliceridemia pero no así en el descenso de la LDL por lo que es necesario medidas farmacológicas. Debido a los efectos secundarios y a la interacción fundamentalmente con los inhibidores de la Calcineurina, el uso de Acido Fíbrica, Ácido Nicotínico, Probucol y secuestradores d Ácidos Biliares han sido poco o nada utilizados. El uso farmacológico de elección actualmente son las Estatinas, siendo la Simvastatina y la Atorvastatina las más eficaces en el descenso del Colesterol total y LDL,

Hipertensión Arterial. La HTA está presente en el 60-75% de los pacientes portadores de injerto renal a lo largo de su evolución. Diferentes son los factores que pueden contribuir a la misma tales como: inmunosupresión, particularmente los inhibidores de la Calcineurina (Ciclosporina o Tacrolimus); estenosis de la arteria renal; presencia de riñones nativos; nefropatía crónica del injerto y rechazo crónico.

La CyA y en menor intensidad el Tacrolimus parecen jugar un papel importante en la etiopatogenia de la HTA al producir un aumento de la síntesis de endotelina y RAS intra-renal, lo que trae consigo un aumento del TGF β , Por otra parte, estos inmunosupresores producen una disminución en la síntesis de Óxido Nítrico, condicionando todo ello un des-

balance entre las prostaglandinas vasodilatadores y constrictoras. También juegan un papel importante en su efecto de retención de sodio. Los riñones nativos pueden condicionar la HTA severa que implicaría una nefrectomía bilateral si no se puede controlar con IECAs o ARAs. La incidencia de estenosis de la arteria renal valía según los diferentes grupos (de 1,6 a 23%) y ello sería debido a los diferentes procedimientos diagnósticos. Se caracteriza por HTA particularmente severa, refractaria a tratamiento acompañada de empeoramiento de la función renal en ausencia de rechazo agudo. El diagnóstico debe hacerse a través de Eco-doppler y confirmado por angiografía. En su tratamiento se debe intentar en primer lugar la angioplastia y si no cirugía. En caso de confirmarse no tratar con IECAs o ARAs por el riesgo de empeorar la función renal. La HTA es una manifestación corriente que acompaña al rechazo crónico o a la nefropatía crónica del injerto. Es tratamiento de elección es la utilización de IECAs, ARAs, calcioantagonistas y a-bloqueantes, los cuales parecen no tener efectos adversos sobre el metabolismo lipídico y de la glucosa, que no ocurre igual con la utilización de betabloqueantes y diuréticos.

Diabetes. La Diabetes Mellitus suele estar presente en un 15-20% de los pacientes trasplantados, lo cual representa un importante factor de riesgo cardiovascular. Los inhibidores de la Calcineurina (FK-506 > CyA) juegan un papel importante en la hiperglicemia, al disminuir la síntesis de insulina y aumentar la resistencia a la insulina, ya que tiene un efecto tóxico directo sobre las células β -pancreática. La diabetes por sí misma conduce a la patogenia de la arterioesclerosis, fundamentalmente por efectos de glicación y oxidación de las lipoproteínas y proteínas de la membrana basal de la pared de los vasos, independientemente de la ausencia o no de enfermedad vascular pre-trasplante, HTA e hiperlipemia aunque estos factores de riesgo se deben controlar y normalizar en lo posible.

Alteraciones hematológicas. La Eritrocitosis y alteraciones de coagulación pueden causar alta incidencia de trombosis venosas en el trasplante renal. Algunos autores han referido disfunción plaquetaria debido al tratamiento con CyA y FK-506. Por ello el tratamiento con antiagregantes como la aspirina deben ayudar a reducir los riesgos cardiovasculares después del trasplante.

Tabaco. El ser fumador ha demostrado ser por sí mismo un factor independiente de riesgo cardiovascular, y sin embargo no se le ha prestado la atención suficiente. Está demostrado que a pesar del aumento y riesgos cardiovasculares ningún paciente fumador deja de fumar después del trasplante por lo que se debe de intentar llevar a cabo programas para conseguir dicho fin.

Infección viral. Estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos han indicado una relación entre la infección viral fundamentalmente por CMV y HSV y la ECV. Dos son los mecanismos por los cuales la infección viral puede conducir a la ECV. Estos son potenciando la arterioesclerosis y alterando la hipercoagulabilidad de la sangre. Se ha demostrado que existe una correlación positiva entre los títulos de anticuerpos anti-CMV y las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand, Factor V-III, concentraciones de anti-trombina III y Fibrinógeno y negativa con la Tromboplastina Parcial Activada. Todo ello conduce a una hiperfibrinogenemia con potencial trombótico y capacidad de retener lipoproteínas en la pared arterial. Por M/E e hibridación se ha demostrado la presencia de HSV y CMV en aortas y coronarias. Estos virus inducirían en las arterias a una vasculitis, caracterizada por la infiltración de granulocitos en las cuales activan al sistema de la coagulación y a la captación de monocitos por el endotelio alterando la regulación genética del metabolismo lipídico de la célula. La presencia de viriones en el interior de la célula favorecería la unión de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con ésteres de colesterol, que a su vez produciría una disminución de las actividades de las hidroxilasas de los ésteres de colesterol (lisosomales y citoplasmáticas), provocando una acumulación de ésteres de colesterol característicos de las células espumosas del ateroma. Hay una correlación entre las concentraciones de anticuerpos anti-CMV y el grado de arterioesclerosis, el cual es más fuerte o solo se produce cuando las concentraciones de Lp(a) y Fibrinógeno se encuentran por encima de la media, lo que daría la formación de macromoléculas de fibrinógeno-lipoproteínas en el interior de la pared arterial, lo cual contribuye a la génesis de los ateromas.

Rechazo, disfunción del injerto y proteinuria. Existe una inter-relación clara entre el grado de función renal y riesgo cardiovascular. Los pacientes de alto riesgo inmunológico son propensos a recibir altas dosis de inmunosupresión contribuyendo por ello a la hiperlipemia, hipertensión arterial, hipercoagulabilidad e intolerancia a la glucosa. Estos pacientes tienen con frecuencia a una disfunción del injerto con proteinuria, lo que puede agravar la HTA y la hiperlipemia. Asimismo estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer infecciones virales, lo que como ya se ha dicho puede inducir a la arterioesclerosis y a la hipercoagulabilidad lo cual agrava el riesgo cardiovascular. Es por todo ello, por lo que hoy día las estrategias de las diferentes pautas inmunosupresoras están encaminadas en encontrar el equilibrio entre mínima inmunosupresión necesaria para conservar y evitar los riesgos inmunológicos pero al mismo tiempo evitar los riesgos cardiovasculares derivados de su utilización.