

Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Mecanismos no inmunológicos

Gema Fernández Fresnedo¹, Jaime Sánchez Plumed², Manuel Arias¹, Domingo del Castillo Caba³, María Ovidia López Oliva⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ³ Servicio de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ⁴ Servicio de Nefrología. Hospital La Paz. Madrid

Nefrología 2009;29(Sup. 1):16-24.

RESUMEN

Los factores no inmunológicos que parecen contribuir a la progresión del daño renal y, por consiguiente, a la pérdida de función son, entre otros: la hipertensión arterial (HTA), la proteinuria, la dislipemia, etc.

1. Tratamiento de la HTA: la presión arterial (PA) debe medirse periódicamente en todos los pacientes trasplantados. Igual que se ha descrito en los riñones propios, en los pacientes con trasplante renal, la HTA se muestra como factor de riesgo de progresión del deterioro de la función del injerto. La HTA representa un marcador clínico de la nefropatía crónica del injerto y contribuye a la pérdida del injerto y a la morbilidad de estos pacientes (grado de evidencia C).

En los pacientes trasplantados renales, las cifras de PA recomendadas son $\leq 130/80$ mmHg, bajando a niveles de la PA $\leq 125/75$ mmHg si existe proteinuria > 1 g/d. Dado que la HTA y la proteinuria se asocian frecuentemente en el curso de la nefropatía crónica, un abordaje terapéutico conjunto parece más racional cuando ambas situaciones concurren simultáneamente (grado de recomendación C). Para el control de la PA en el receptor de un trasplante renal, es muy importante iniciar medidas higiénico-dietéticas junto con el tratamiento médico. Todos los agentes antihipertensivos son efectivos y aún no existe una preferencia clara en ninguna guía, y la mayoría de los pacientes necesitará dos o más fármacos antihipertensivos. Los IECA o ARA II son de elección en los pacientes con proteinuria. Al iniciar tratamiento con IECA o ARA II, o al aumentar dosis, es preciso monitorizar función renal y caliemia a las 1-2 semanas. Además, en los pacientes trasplantados con ERC estadio 4-5 y en tratamiento con IECA o ARA II se debe monitorizar periódicamente la caliemia.

2. Tratamiento de la proteinuria: conocido marcador de daño renal que contribuye a la progresión de la insuficiencia renal. **La reducción a cifras $< 0,5$ g/24 horas es el objetivo terapéutico.** Tanto los IECA como los ARA II son los fármacos de elección en este tipo de paciente, pero con monitorización cuidadosa de función renal y del potasio, especialmente en el paciente trasplantado con ERC estadio 4-5.
3. Tratamiento de la dislipemia: en todo paciente trasplantado debe realizarse una evaluación periódica del perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, LDL-c y triglicéridos). Además del impacto negativo en la enfermedad cardiovascular, la hiperlipemia también se ha relacionado con la nefropatía crónica del injerto. Los pacientes trasplantados deben considerarse de alto riesgo cardiovascular, considerándose el objetivo terapéutico un LDL-c < 100 mg/dl (grado de recomendación C).
4. Otras medidas: control de la diabetes mellitus, manteniendo niveles de hemoglobina glucosilada $< 7\%$, cese del hábito tabaquico, evitar el sobrepeso, antiagregación individualizada, medidas especialmente destinadas a la protección cardiovascular y, por tanto, también a la protección del injerto renal.

ABSTRACT

Non-immunological factors in the progression of kidney disease in transplant patients are the following: high blood pressure, proteinuria, dyslipidemia, etc.

1. Arterial hypertension treatment

Blood pressure must be measured periodically in all transplant patients. Similarly to native kidneys, in renal transplant patients arterial hypertension is a risk factor in the progression of kidney disease. Arterial hypertension represent a clinical marker of chronic allograft nephropathy and contributes to graft loss and to the morbid- mortality of these patients (Evidence level C)

Blood pressure control should be $< 130/80$ mm Hg for renal transplant patients without proteinuria and $125/75$ mm Hg

for proteinuric patients (>1 g/24 hours). Hypertension and proteinuria are frequently associated in the same patients, a global treatment of both seems more rational (Evidence level C).

General measures should be instigated first with pharmacological therapy. All antihypertensive drugs are useful in renal transplant patients and the majority of patients will need two or more drugs. In proteinuric patients an angiotensin receptor antagonist or an ACE-inhibitor should be initiated.

It is advisable to monitor the serum potassium and creatinine after the start of this drugs or during the treatment periodically, especially in patients with chronic kidney disease stage IV-V.

2. Proteinuria treatment .

Proteinuria has been strongly correlated with reduced function and graft survival. Lowering proteinuria to

values as near to normal as posible (<0.5 g/24 hours). To reduce proteinuria, an angiotensin receptor antagonist, an ACE-inhibitor or a combination of both are required, with serum potassium or creatinine monitoring, especially in patients with chronic kidney disease stage IV-V.

3. Dyslipidemia treatment:

For kidney transplant recipients the assessment of dyslipidemias should include a complete fasting lipid profile with total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides. Evidence from the general population indicates that treatment of dyslipidemias reduces cardiovascular disease and evidence in kidney transplant patients suggests that judicious treatment can be safe and effective in improving dyslipidemia. Therapeutic goal must be LDL <100 mg/dl. (Evidence level C)

4. Others: Cigarette smoking, glucose intolerance or diabetes control and obesity should be assessed.

La nefropatía crónica del trasplante (NCT) es la primera causa de pérdida del injerto tras el primer año del trasplante, seguida de la muerte del paciente con injerto funcionante. Es una entidad clínico-patológica de origen multifactorial, caracterizada por daño tubulointersticial y vascular, que se acompaña de deterioro progresivo de la función renal, HTA y proteinuria. El término NCT es hoy en día más aceptado que el clásico de rechazo crónico, ya que se ha demostrado claramente que no sólo factores inmunológicos, sino también factores no inmunológicos contribuyen al desarrollo de la lesión crónica del injerto. De hecho, de acuerdo con los resultados de Nankivell et al., la NCT representa el daño acumulado e incrementado por causas inmunológicas y no inmunológicas a lo largo de la evolución¹. En este capítulo se revisará el tratamiento de los factores no inmunológicos en cuanto a su posible papel en el entecimiento de la progresión de la insuficiencia renal del injerto, centrándonos principalmente en aquellos factores de progresión demostrados en riñones nativos que constituyen, de entrada, lógicas dianas terapéuticas: hipertensión arterial, proteinuria, dislipemia y diabetes. No existen grandes evidencias en población trasplantada, pero en principio parece prudente adoptar las medidas de la población general.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Incidencia de la hipertensión arterial

Tanto el VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure como las guías de práctica clínica K/DOQI en HTA y agentes antihipertensivos en la enfermedad renal crónica (ERC) definen como normal la PA cuando es <120/80 mmHg^{2,3}. Según estos mismos documentos, se define HTA como la PA \geq 140 mmHg de PA sistólica (PAS) o \geq 90 mmHg de PA diastólica

(PAD). Con esta definición de normalidad, la incidencia de HTA postrasplante renal es superior al 80% de los pacientes⁴. La prevalencia de la HTA postrasplante en receptores de un injerto renal varía según el momento de evolución del trasplante, el tipo de inmunosupresión, particularmente los corticoides y los inhibidores de la calcineurina⁷, el tipo de donante (vivo o cadáver), la edad, la presencia de HTA en el donante y la causa de muerte (ACVA), la enfermedad renal primaria, más frecuente en los pacientes con nefroangiosclerosis, el estado anéfrico o no del receptor y los antecedentes de HTA, pre y en diálisis, la disfunción del injerto renal causada por rechazo agudo (mediado por anticuerpos o por células T) o la disfunción crónica del injerto (nefrotoxicidad, rechazo crónico mediado por anticuerpos o por células T, recidiva de enfermedad glomerular y vasculopatía hipertensiva) y estenosis de la arteria renal⁸⁻¹⁰.

En España, en un estudio multicéntrico realizado recientemente y cuyos objetivos han sido investigar en más de 2.100 pacientes trasplantados funcionantes la incidencia de ERC, así como determinar si existía asociación entre las complicaciones de la uremia y el estadio de función renal, y evaluar la aplicación de los criterios de tratamiento de las complicaciones de acuerdo con las guías utilizadas en los enfermos no trasplantados, se evidenció que la HTA era bastante común, de forma que un 74 y un 51% de los pacientes presentaban cifras de PAS y PAD >130/80 mmHg, respectivamente¹¹.

La PA debe ser monitorizada por el receptor mediante auto-medida de la presión arterial (AMPA)¹² en cada visita médica postrasplante por enfermería o por el médico, usando esfigmanómetro o manómetro anerode calibrado en los últimos seis meses⁸. Y por medio de la monitorización ambulatoria

de la presión arterial (MAPA) cuando hay discrepancias entre las lecturas de PA tomadas en la consulta y las aportadas por el paciente (HTA de bata blanca), cuando estamos en presencia de una HTA resistente al tratamiento, cuando el paciente presenta episodios hipertensivos o de hipotensión sintomática, cuando sospechamos una disfunción autonómica o queremos conocer la abolición de la caída nocturna de la PA, tan frecuente en estos pacientes. También es útil para valorar la eficacia del tratamiento antihipertensivo³. En cada visita también debe realizarse una evaluación del nivel y causa de la HTA, de la repercusión y progresión en la función renal (incluida la proteinuria), la enfermedad cardiovascular y de otras comorbilidades, incluyendo las derivadas del tratamiento antihipertensivo.

Influencia de la hipertensión arterial en el injerto

La HTA es a la vez causa y complicación de la ERC, que como complicación que se desarrolla en el curso inicial de la ERC se asocia con resultados adversos; en particular, la pérdida rápida de la función renal y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. A la vez, existe evidencia de que el manejo apropiado de la HTA y el uso de antihipertensivos pueden retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo cardiovascular³.

Igual que se ha descrito en los riñones propios, en los pacientes con trasplante renal la HTA se muestra como factor de riesgo de progresión del deterioro de la función del injerto¹³⁻¹⁶. La HTA representa un marcador clínico de la NCT y contribuye a la pérdida del injerto y a la morbimortalidad de estos pacientes. Opelz G et al. manifiestan que tanto la HTA sistólica como la diastólica son factores de riesgo independientes para la pérdida del injerto y del paciente en receptores de un trasplante renal, y demuestran que al año hay un incremento del riesgo de pérdida del injerto por cada 10 mmHg de aumento de la PAS por encima de 140 mmHg y de la PAD por encima de 90 mmHg¹⁷. Asimismo, datos del *Collaborative Transplant Study* (CTS) han demostrado que a largo plazo el control de la PAS, incluso después del primer año del trasplante, se asocia con una mejoría en la supervivencia del injerto y del paciente. Los pacientes con PAS >140 mmHg al año postrasplante, pero con control de la PAS a \leq 140 mmHg a los tres años, tienen mayor supervivencia del injerto a largo plazo comparado con los pacientes con PAS elevada mantenida (riesgo relativo, 0,79; IC 95%, 0,73 a 0,86; $p < 0,001$)¹⁸. Mange KC et al. observaron que por cada 10 mmHg de aumento en la PAS había incremento del riesgo en el fracaso del injerto del 1,15 (IC 95%, 1,02 a 1,30) y de 1,30 (IC 95%, 1,05 a 1,61) por cada aumento de 10 mmHg en PAD¹⁹.

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con trasplante renal

Al igual que en la ERC de otras etiologías, en el paciente con trasplante renal el tratamiento antihipertensivo constituye la base del manejo terapéutico de la misma, debido a que el control estricto de la PA es probablemente la medida con el impacto más favorable en el pronóstico. Los objetivos del tratamiento antihipertensivo en la ERC son:

1. Reducir la PA.
2. Frenar la progresión de la insuficiencia renal.
3. Disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares.
4. Las modificaciones de la terapia antihipertensiva deben tener en cuenta la presencia y el nivel de proteinuria.
5. El tratamiento antihipertensivo debe ser coordinado con los demás tratamientos para la ERC como parte de una intervención multifactorial. La evaluación inicial y las reevaluaciones frecuentes son esenciales para conseguir un tratamiento efectivo de la HTA^{3,20}. Sin embargo, existe una matización especial en los trasplantados respecto a los enfermos afectados de ERC por patología en riñones propios. Los pacientes sin marcadores de daño renal y filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² pueden clasificarse correctamente como pacientes con ERC. Sin embargo, los pacientes sin marcadores de daño renal y FG ≥ 60 ml/min/1,73 m² pueden clasificarse incorrectamente como que no tienen ERC. Por ello, la guías de la NKF-K/DOQI clasifican a los receptores de un trasplante renal sin marcadores de daño renal y FG ≥ 60 ml/min/1,73 m² como de «riesgo aumentado de ERC», y aunque las recomendaciones van dirigidas a la HTA y agentes antihipertensivos en receptores de trasplante renal con ERC, el grupo de trabajo sugiere que estas mismas recomendaciones deben aplicarse a los receptores de un trasplante renal con HTA y «riesgo aumentado de ERC»³.

Cifras tensionales diana: la Guía de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) para el tratamiento de la HTA en pacientes con ERC recomienda que el objetivo de control de la HTA para conseguir nefroprotección, a la vez que prevenir la enfermedad cardiovascular, es reducir las cifras de PA a unos valores $< 130/80$ mmHg en pacientes sin proteinuria y a $< 125/75$ mmHg si la proteinuria es superior a 1 g/día. Este tratamiento debe ir acompañado del control de la proteinuria ($< 0,5$ g/día), control estricto de la glucemia con HbA_{1c} $\leq 7\%$, control de la dislipemia, cese del hábito tabáquico y antiagregación plaquetaria²⁰. Igual que ocurre en la ERC de otra etiología en los pacientes con trasplante renal, la HTA debe tratarse y alcanzar las cifras tensionales diana lo antes posible^{2,3,8,21}. Las Guías *K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease* indican específicamente el objetivo de PA en receptores de un trasplante renal, recomendando una PA $< 130/80$ mmHg en pacientes sin proteinuria o con niveles bajos de ésta. En pacientes con proteinuria elevada, recomien-

dan valores inferiores de PA y deben usarse antihipertensivos adecuados, como en la enfermedad renal no diabética. En pacientes con proteinuria, las Guías Europeas (EBPG) recomiendan una PA <125/75 mmHg. Dado que la HTA y la proteinuria se asocian frecuentemente en el curso de la NCT, un abordaje terapéutico conjunto parece más racional cuando ambas situaciones concurren simultáneamente. En resumen, en los pacientes trasplantados renales se recomienda un control de la PA $\leq 130/80$ mmHg, bajando a niveles de la PA $\leq 125/75$ mmHg si existe proteinuria >1 g/d (figura 1).

El manejo de la HTA en la población trasplantada debe incluir, de inicio, el tratamiento no farmacológico, y nunca se debe retrasar innecesariamente el inicio de tratamiento farmacológico, sobre todo en estos pacientes trasplantados que son considerados de riesgo cardiovascular, ni restar importancia al cumplimiento de éste. Para el control de la PA en el receptor de un trasplante renal, es muy importante modificar, si es necesario, el estilo de vida, incluyendo: la restricción del aporte de sal (2,4-6 g/día), reducción del peso por debajo de IMC de 25 kg/m², incremento del ejercicio y de la actividad física, junto con aporte moderado de alcohol y no fumar^{3,20}.

Todos los agentes antihipertensivos son efectivos, incluyendo los antagonistas del calcio, diuréticos, IECA, ARA II y betabloqueantes. Todos se han usado y aún no existe una preferencia clara en ninguna guía. La mayoría de los pacientes necesitarán dos o más fármacos antihipertensivos. El descenso de la PA debe ser paulatino, evitando la hipotensión ortostática fundamentalmente en mayores y diabéticos. En ocasiones, puede plantearse una disyuntiva entre los fármacos indicados en el esquema de protección renal y los fármacos indicados en la prevención cardiovascular, especialmente secundaria, por lo que será preciso una individualización concreta del tratamiento^{3,20}. Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos se asocian con mayores niveles de FG durante los dos primeros años. Los estudios iniciales sugieren que los antagonistas del calcio pueden tener mayor beneficio en el control y limitar la pérdida del injerto^{22,23}, pero no se ha demostrado que los antagonistas del calcio tengan un claro beneficio sobre los IECA o ARA II en la función y la supervivencia del injerto a largo plazo²¹. Además, estos antihipertensivos pueden desarrollar edema e hiperplasia gingival cuando se asocian con la ciclosporina (CsA)²⁴, y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos pueden aumentar los niveles

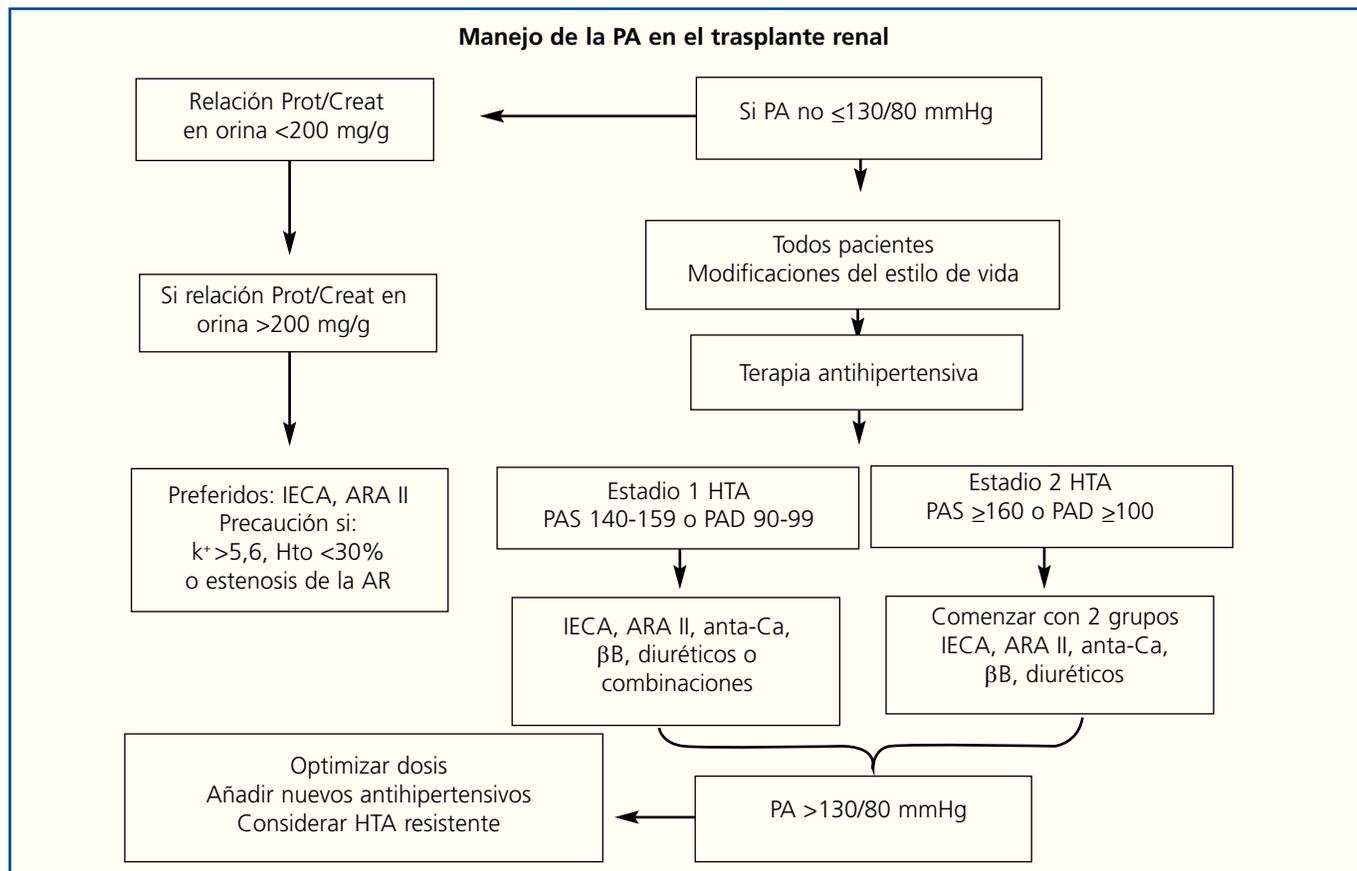


Figura 1. Manejo de la hipertensión arterial en el paciente trasplantado renal.

de CsA, tacrolimus (TAC), sirolimus (SRL) y everolimus (EVR)³, dificultando el manejo global del paciente trasplantado.

En la base del efecto de los IECA y ARA II en enlentecer la progresión en pacientes con ERC, varios grupos han usado estas medicaciones en la nefropatía crónica del injerto, proteinuria y enfermedad cardíaca en pacientes con trasplante renal²⁵⁻³¹, disipando las preocupaciones iniciales respecto a la seguridad, ya que no se han observado hiperpotasemias significativas o cambios agudos en la función renal. Sin embargo, para minimizar los efectos secundarios (descenso de la función renal, hipercaliemia y anemia), es aconsejable excluir la presencia de la estenosis de la arteria renal, comenzar con dosis bajas y monitorizar estrechamente la función renal, potasio y hemoglobina, extremando las precauciones en aquellos pacientes con hiperpotasemias previas, anemia y sospecha de estenosis de la arteria renal³². Los IECA y ARA II serían los antihipertensivos preferidos cuando, junto a la HTA, nos encontramos con la presencia de proteinuria. El objetivo es reducir la PA a <125/75 mmHg y reducir la proteinuria a <0,5 g/día (o cociente albúmina/creatinina <200 mg/g, o cociente proteínas/creatinina <500 mg/g). Pueden ser usados solos o en combinación^{3,20,33}.

El uso de los diuréticos puede ser efectivo en trasplantados renales con HTA, y a menudo es necesario utilizarlos en combinación con otros antihipertensivos para el control de la HTA. En pacientes de riesgo, los posibles efectos secundarios de los diuréticos pueden ser hipercalcemia, hiponatremia, hiperuricemia y disminución a la tolerancia hidrónica.

Los antagonistas del calcio pueden utilizarse en el periodo inicial postrasplante vigilando los niveles de los inmunosupresores si se utilizan los no dihidropiridínicos. Los IECA y ARA II pueden utilizarse con seguridad en los pacientes con proteinuria, tolerando ascensos de la creatinina (hasta un 35%) sobre los niveles basales. Habitualmente, deben utilizarse combinaciones de varios antihipertensivos para el control de la PA^{2,3,15,34} con controles inicialmente cada dos semanas, y luego mensualmente de la PA, la creatinina sérica, los electrolitos y la hemoglobina (en caso de la utilización de bloqueantes del SRA). Es conveniente no realizar cambios a la vez en la medicación inmunosupresora, ya que puede complicar el diagnóstico diferencial en caso de un incremento de la creatinina sérica.

PROTEINURIA

La proteinuria se observa frecuentemente tras el trasplante renal, y se ha descrito en un 9-45% de los pacientes trasplantados renales. La presencia de proteinuria transitoria inmediatamente después del trasplante ocurre a menudo y se ha relacionado con episodios de rechazo agudo, pero no suele ser persistente y su duración y cantidad no tienen significado pronóstico. Sin embargo, se ha descrito un peor pronóstico en los pacientes que desarrollan

proteinuria persistente en fases más avanzadas del trasplante, correlacionándose con una peor supervivencia del injerto. Varias publicaciones recientes han mostrado la importancia de la proteinuria como factor de riesgo cardiovascular independiente en población trasplantada. Roodnat et al. encontraron un riesgo del doble de muerte con injerto funcionando en aquellos receptores de trasplante renal con proteinuria respecto a los que no tenían proteinuria³⁵. Otras publicaciones, en concreto del Estudio Español para la Nefropatía Crónica que confirmó datos de nuestro grupo en este sentido, también demuestran el efecto de la proteinuria como marcador independiente de riesgo cardiovascular y como marcador de daño renal, contribuyendo a la progresión de la insuficiencia renal crónica³⁶⁻³⁸.

El objetivo terapéutico es intentar reducir la misma a cifras inferiores a 0,5 g/día y, además, considerar la diana de la PA <125/75 mmHg. Como tratamiento, se debe iniciar o incrementar la dosis de IECA o ARA II, valorando la posibilidad de combinaciones entre ellos. Posteriormente, se debe añadir o incrementar la dosis de otros antihipertensivos que puedan bajar la proteinuria. Recordar que los IECA o ARA II están contraindicados en el embarazo y en estenosis de la arteria renal del injerto, y que deben hacerse controles de PA, creatinina y potasio séricos al inicio del tratamiento y a las dos semanas del inicio o aumento de la dosis. En los pacientes que hayan tenido edema angioneurótico con IECA, deben extremarse las precauciones con ARA II^{3,20}. En los pacientes trasplantados con ERC estadio 4-5 y en tratamiento con IECA o ARA II, se debe controlar periódicamente la caliemia por el riesgo aumentado de hiperpotasemia, pero de entrada no está contraindicado su uso. De la misma manera, debe emplearse con muchísima precaución el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina.

HIPERLIPEMIA

La hiperlipemia es una complicación frecuente tras el trasplante, pudiendo aparecer en más de 75% de los pacientes trasplantados. En España, en el estudio multicéntrico comentado anteriormente, se evidenció que la dislipemia era bastante común, de forma que un 60% de los pacientes trasplantados presentaban un colesterol >200 mg/dl, a pesar de que un 50% estaba en tratamiento con estatinas¹¹.

Se han descrito elevaciones de colesterol, especialmente debidas a elevaciones de las LDL, aunque también se han descrito elevaciones de las VLDL colesterol y VLDL triglicéridos. Los cambios en el perfil lipídico se observan ya entre los tres y seis primeros meses del trasplante, persistiendo a lo largo del tiempo y a veces disminuyendo³⁹. La etiología de este trastorno es multifactorial, estando implicados factores genéticos, dislipemia pretrasplante, tratamiento inmunosupresor, presencia de proteinuria, grado de función renal, hiperglucemia, hiperinsulinemia, uso de diuréticos, sobrepeso, sedentarismo, tabaco y

exceso de alcohol⁴⁰. El tratamiento inmunosupresor, los esteroides en un principio, los anticalcineurínicos más tarde y actualmente los inhibidores de la mTor parecen desempeñar un papel importante en su etiología. Los esteroides inducen a una resistencia periférica a la insulina, lo que contribuye a un incremento en la síntesis y alteración en el metabolismo de los lípidos conteniendo ApoB. Los inhibidores de la calcineurina son agentes lipofílicos y se ha postulado que la hipercolesterolemia puede ocurrir, al menos en parte, debido a una acción competitiva entre la LDL y los receptores de la LDL, a una inhibición enzimática de la síntesis de ácidos biliares y su excreción por acción directa sobre el citocromo P450, y a una disminución en la actividad de las enzimas lipolíticas, lo que contribuye a empeorar el metabolismo de las lipoproteínas, fundamentalmente en presencia de insuficiencia renal.

Las evaluaciones periódicas de colesterol total, HDL y LDL colesterol y triglicéridos son necesarias en el seguimiento del paciente trasplantado y, dado que su prevalencia es más elevada que en la población general, es recomendable que su evaluación sea más frecuente. Deben realizarse controles como mínimo una vez durante los seis primeros meses posttrasplante, y luego anualmente, teniendo en cuenta que pueden precisarse controles adicionales según el perfil de riesgo previo al trasplante y según la medicación inmunosupresora que lleve el paciente³⁹.

La gran evidencia disponible en población general sobre el beneficio del tratamiento de la dislipemia y la gran prevalencia de la misma en población trasplantada es suficiente motivo para racionalmente intentar un buen control lipídico en estos pacientes. Además del impacto negativo en la enfermedad cardiovascular, la hiperlipemia también se ha relacionado con la nefropatía crónica del injerto. Asimismo, el tratamiento con estatinas puede prolongar la supervivencia del injerto renal⁴¹. De acuerdo con NCEP, el colesterol total y colesterol LDL deben ser inferiores a 200 y 100 mg/dl, respectivamente⁴². El colesterol HDL debe ser >40 mg/dl para varones y mujeres, el colesterol no HDL <130 mg/dl y los triglicéridos <150 mg/dl. El tratamiento debe consistir en dieta adecuada, cambio del estilo de vida, haciendo ejercicio y aconsejando la pérdida de peso. Se debe realizar ajuste o cambio de inmunosupresión si fuera preciso. Como medi-

cación a utilizar, estatinas, fibratos o ezetimibe, pudiendo utilizarse aisladamente o en combinación, por ejemplo, estatinas más ezetimibe. Dado que la asociación con inhibidores de la calcineurina puede facilitar la presencia de rabdomiólisis, debemos vigilar periódicamente los niveles de creatinina-fosfocinasa, riesgo que aumenta a medida que empeora la función renal, especialmente en estadio 4-5. Esto también es aplicable a la asociación de fibratos con estatinas, de manera que esta asociación no es aconsejable en estadios 4-5 por el elevado riesgo de rabdomiólisis (tabla 1). En estas recomendaciones se debía evitar el uso, o en todo caso su uso con precaución, de los secuestrantes de ácidos biliares por su posible interacción con los fármacos inmunosupresores. En caso de ser empleados, debería hacerse una hora antes o cuatro horas después de la toma de anticalcineurínicos³⁹.

DIABETES

La diabetes mellitus postrasplante (DMPT) se define como la aparición de diabetes tras el trasplante en aquellos pacientes que no la presentaban antes. Es una situación que remeda a la diabetes tipo 2, ya que se caracteriza por la coexistencia de resistencia periférica a la insulina y un déficit relativo en la secreción de insulina. Es una condición frecuente, aunque la incidencia documentada en diferentes estudios ha sido variable, fundamentalmente debido a la disparidad de criterios empleados en su definición, oscilando entre un 3-19%. En cuanto a la influencia en la función del injerto, la razón por la que la DMPT se asocia a una peor supervivencia del injerto no está del todo clara. Aunque se ha sugerido que la aparición de nefropatía diabética en los injertos de pacientes con DMPT pudiera contribuir a este acortamiento de la supervivencia del injerto, en principio la aparición de nefropatía diabética requiere un mayor tiempo del que ha sido necesario en algunos estudios para objetivar el efecto pernicioso sobre la supervivencia del injerto. Por lo tanto, una explicación alternativa es que la diabetes podría aumentar el efecto nocivo de algunos factores relacionados con la evolución del injerto. Se ha sugerido que la diabetes podría agravar la lesión mediada por isquemia-reperfusión. Además, en la población general se ha descrito una fuerte asociación entre la existencia de un estado proinflamatorio y la resistencia a la insulina.

Tabla 1. Manejo de las dislipemias en el paciente trasplantado renal³⁹

Dislipemia	Objetivo	1.º escalón	2.º escalón
TG >500 mg/dl	<500	CEV	CEV + fibratos o niacina
LDL 100-129 mg/dl	<100	CEV	CEV + dosis bajas estatinas
LDL >130 mg/dl	<100	CEV + dosis bajas estatinas	CEV + dosis máx. estatinas
TG ≥200 mg/dl y no HDL ≥130 mg/dl	No HDL <130	CEV + dosis bajas estatinas	CEV + dosis máx. estatinas

TG: triglicéridos; CEV: cambios en estilo de vida.

En cuanto al manejo de la diabetes, se requiere un control estricto de la glucemia con hemoglobina glucosilada $\leq 7\%$. El tratamiento debe ser con insulina en estadios de ERC 4-5, dejando los antidiabéticos orales para estadios más precoces de ERC. En estadio 3, pueden usarse gliquidona (otras sulfonilurea pueden acumularse y las biguanidas están contraindicadas), tiazolidinadionas (troglitazona, pioglitazona), repaglinida, nateglinida y acarbosa²⁰.

OTROS TRATAMIENTOS

1. Cese del hábito tabáquico. Aproximadamente entre el 25-30% de los receptores de trasplante renal fuma habitualmente, prevalencia muy similar a la población general. El tabaco incrementa el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, y esta práctica también se asocia a una

peor supervivencia del injerto. Se debe recomendar encarecidamente el abandono del tabaco²⁰.

2. Antiagregación plaquetaria. Dosis bajas de aspirina o considerar el uso de otros antiagregantes plaquetarios, como clopidogrel en caso de intolerancia a la aspirina²⁰. Los pacientes trasplantados deben considerarse de elevado riesgo cardiovascular, pero la antiagregación como prevención primaria en pacientes con ERC estadio 4-5 trasplantados no tiene de momento una evidencia disponible, y el riesgo aumentado de sangrado digestivo hace que la indicación de tratamiento deba individualizarse.

En la tabla 2 se resumen las recomendaciones sobre el manejo de los factores no inmunológicos de progresión en la población trasplantada renal.

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones en los receptores de un trasplante renal

1. Evaluación	- ERC - ECV y factores de riesgo de ECV
2. Dieta y cambios en el estilo de vida para todos los pacientes	- Aporte de sodio diario $< 2,4$ g/día - Perder peso si IMC > 25 kg/m ² - Incremento del ejercicio y de la actividad física - Aporte moderado de alcohol - No fumar
3. Tratamiento para los factores de riesgo de ECV	- Diabetes (HbA _{1c} $< 7\%$) - Dislipemia (LDL-c < 100 mg/dl. Guías NCEP, guías K/DOQI)
4. PA $< 130/80$ mmHg	- Todos los agentes antihipertensivos son efectivos, incluyendo los antagonistas del calcio, diuréticos, IECA, ARA II y betabloqueantes - Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos se asocian con mayores niveles de FG durante el 1-2 años - Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos pueden aumentar los niveles de ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus
5. Para pacientes con proteinuria > 1 g/24 h	- Considerar PA $< 125/75$ mmHg - Considerar medidas para reducir la proteinuria - Iniciar o incrementar las dosis de IECA o ARA II - Usar una combinación de IECA con ARA II - Añadir o incrementar la dosis de otros antihipertensivos que puedan bajar la proteinuria - Objetivo: $< 0,5$ g/24 h
6. Monitorización del potasio	- Los IECA y ARA II pueden empeorar la hipercaliemia producida por la ciclosporina o tacrolimus - Los diuréticos pueden causar hipocaliemia
7. Monitorización del FG	- Los IECA, ARA II y los diuréticos pueden descender el FG

BIBLIOGRAFÍA

1. Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349(24):2326-33.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
3. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(1):S1-S290.
4. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:158-65.
5. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: Are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1166-9.
6. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Millar J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in kidney transplantation: Evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002;73:775-82.
7. Boots JMM, Christiaans MHL, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: Focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2004;64:2047-73.
8. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE, et al., for the American Society of Transplantation: Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(15):S1-86.
9. Béji S, Abderrahim E, Kaaroud H, Jebali H, Ben Abdallah T, El Younsi F, et al. Risk factors of arterial hypertension after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;8:2580-2.
10. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transpl* 2008;8:753-80.
11. Marcen R, Capdevila Luis, Arias M, Fernández A, Cantarell C, Rodríguez A, et al. The management of chronic kidney disease after renal transplantation Data from a Spanish, multicenter, cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008;1(2):408.
12. Bertomeu V, Dalfó A, Estmajes E, Guillén F, Guerrero L, Llisteri JL. Coordinador: Antonio Coca. Automedida de la presión arterial. Documento de Consenso Español 2007.
13. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000;283:633-8.
14. Fernández Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, Martín de Francisco AL, González Cotorruelo J, Zubimendi JA, et al. Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(1):105-9.
15. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1071-81.
16. Arias M, Fernández Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, González Cotorruelo, Gómez Alamillo C. Non-immunologic intervention in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2005;68(99):S118-123.
17. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998;53:217-22.
18. Opelz G, Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005;5:2725-31.
19. Mange KC, Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000;283:633-8.
20. Gorostidi M, Marín R. Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2004;V24(6):91-100.
21. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 5.2. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(4):25-6.
22. Midtvedt K, Hartmann A, Foss A, Fauchald P, Nordal KP, Rootwelt K, et al. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation* 2001;72:1787-92.
23. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: Are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1166-9.
24. Morales JM, Rodríguez-Paternina E, Araque A, Andrés A, Hernández E, Ruilope LM, et al. Long-term protective effect of a calcium antagonist on renal function in hypertensive renal transplant patients on cyclosporine therapy: A 5-year prospective randomized study. *Transplant Proc* 1994;26:2598-9.
25. Premasathian NC, Muehrer R, Brazy PC, Pirsch JD, Becker BN. Blood pressure control in kidney transplantation: Therapeutic implications. *J Hum Hypertens* 2004;18:871-7.
26. Artz MA, Hilbrands LB, Borm G, Assmann KJ, Wetzels JF. Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2852-7.
27. Lin J, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD, Cohen DJ,

- Radhakrishnan J. Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2002;73:783-8.
28. Remuzzi G, Perico N. Routine renin-angiotensin system blockade in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:1-10.
29. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939-45.
30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
31. Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, Tan CC, Rodger RS, Geddes CC, Jardine AG. Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:181-92.
32. Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1347-52.
33. Djamali A, Samaniego M, Muth B, et al. Medical care of Kidney Recipients after the First posttransplant Year. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:623-40.
34. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998;32(3):S5-S13.
35. Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001;72(3):438-42.
36. Seron D, Arias M, Campistol JM, Morales JM; Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario. *Transplantation* 2003;76(11):1588-94.
37. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19(3):47-51.
38. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco AL, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002;73(8):1345-8.
39. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4(7):13-53.
40. Drüeke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, Bader C, Chevalier A, Kreis H. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 1991;31:S24-8.
41. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Prevention of cardiac death and non-fatal coronary events with fluvastatin in renal transplant patients: a multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
42. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III: Final Report). Bethesda, MD, National Cholesterol Education Program, National Institutes of Health, NIH publication no. 02-5215, 2002.