

Hiperlipoproteinemia en el trasplante renal: respuesta a dieta hipocalórica, ejercicio físico y lovastatina

M. González-Molina, M. Cabello, F. Tinahones*, D. Burgos, J Lillo**, F. Soriguer*, C. Calvar y M. A. Rodríguez

* Servicio de Nefrología y Endocrinología. Hospital Regional Carlos Haya, Málaga. ** Servicio de Laboratorio. Hospital Comarcal de la Axarquía, Vélez-Málaga.

RESUMEN

Se estudia en 24 pacientes trasplantados con riñón de cadáver (edad, $51,4 \pm 9,1$ años) con hiperlipoproteinemia y sobrepeso, el efecto de una dieta hipocalórica pobre en grasa, del ejercicio físico aeróbico y de un inhibidor de la HMG CoA reductasa. La evolución postrasplante es de $39,3 \pm 22,2$ meses y la creatinina sérica de $1,3 \pm 0,2$ mg/dl. Los pacientes después de tres meses de seguimiento de la dieta son randomizados en dos grupos: ejercicio físico aeróbico y tratamiento con lovastatina de 20 mg/día, durante otros tres meses. Ambos grupos continúan con la misma dieta durante todo el estudio.

Los criterios de selección son: función renal estable (creatinina sérica < 2 mg/dl), período postrasplante mayor de un año, proteinuria $< 0,5$ g/día, funciones tiroidea y hepática y test de tolerancia oral a la glucosa normales. Los enfermos reciben tratamiento con ciclosporina ($3,7 \pm 1,0$ mg/kg/día) y prednisona (5 mg/día). La dieta sólo disminuye los triglicéridos ($211,8 \pm 74,9$ vs $175,0 \pm 68,3$ mg/dl, $p = 0,0002$) y VLDLc ($43,5 \pm 23,5$ vs $32,2 \pm 18,9$ mg/dl, $p = 0,01$). El ejercicio físico no modifica significativamente los niveles de colesterol total, LDL y HDL y la lovastatina disminuye el colesterol total ($258,0 \pm 33,0$ vs $207,9 \pm 26,2$ mg/dl, $p = 0,0001$), LDL ($154,3 \pm 23,3$ vs $102,5 \pm 15,8$ mg/dl, $p = 0,0001$) y aumenta HDL ($52,6 \pm 11,9$ vs $67,0 \pm 18,8$ mg/dl, $p = 0,007$). No hay efectos indeseables de la lovastatina durante el tiempo del estudio.

Concluimos que los inhibidores de la HMG CoA reductasa asociados a una dieta hipocalórica pobre en grasa y al ejercicio físico aeróbico normalizan la hiperlipoproteinemia de los enfermos trasplantados.

Palabras clave: **Hipercolesterolemia. Trasplante renal. Dieta. Ejercicio. Lovastatina.**

Recibido: 6-X-95.
En versión definitiva: 16-II-96.
Aceptado: 20-II-96.

Correspondencia: Dr. M. González-Molina.
Servicio de Nefrología.
Hospital Regional Carlos Haya.
Camino de Antequera, s/n.
29010 Málaga.

HYPERLIPOPROTEINEMIA IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS: EFFECT OF HYPOCALORIC DIET, EXERCISE AND HMG-COA REDUCTASE INHIBITION

SUMMARY

To study the effects of a hypocaloric low-fat diet, aerobic exercise (walking) and lovastatin (20 mg/d) on 24 overweight (BMI $27,5 \pm 2,6$) patients (age $51,4 \pm 9,1$ years, post-transplant evolution of $39,3 \pm 20,2$ months), with hypercholesterolemia ($263,5 \pm 30,3$ mg/dl) and serum creatinine $1,3 \pm 0,2$ mg/dl. They were randomized after three months of diet to aerobic exercise or lovastatin for three months. Criteria for patient selection were stable renal function (creatinine < 2 mg/dl), post-transplant period > 1 year, proteinuria $< 0,5$ g/d and normal thyroid function, oral glucose tolerance test, and hepatic function. Patients received treatment with cyclosporin ($3,7 \pm 1,0$ mg/kg/d) and prednisone (5 mg/d).

Diet alone decreased triglycerides ($211,8 \pm 74,9$ vs $175,0 \pm 68,3$ mg/dl; $p = 0,0002$) and VLDLc ($43,5 \pm 23,5$ vs $32,2 \pm 18,9$ mg/dl, $p = 0,01$). Exercise did not modify the levels of total cholesterol, LDL or HDL. Lovastatin decreased total cholesterol ($258,0 \pm 33,0$ vs $207,9 \pm 26,2$ mg/dl, $p = 0,0001$), LDL ($154,3 \pm 23,3$ vs $102,5 \pm 15,8$ mg/dl, $p = 0,0001$) and increased HDL ($52,6 \pm 11,9$ vs $67,0 \pm 18,8$ mg/dl, $p = 0,007$). No side effects were observed with lovastatin. We conclude that HMG-CoA reductase inhibitors with hypocaloric low fat diet and aerobic exercise are the treatment of choice in renal transplant patients with hyperlipoproteinemia.

Key words: **Hypercholesterolemia. Renal transplantation. Diet. Exercise. Lovastatin.**

INTRODUCCION

El éxito actual del trasplante renal (TR) obliga a prestar mayor atención a sus causas de morbi-mortalidad de estos pacientes¹⁻³. Según el registro de la EDTA⁴ el 32 % de la mortalidad en TR es de origen cardiovascular y la cardiopatía isquémica (CI) de estos pacientes tiene una mortalidad 4 a 25 veces mayor, que en la población no trasplantada de iguales edad y sexo^{1,5}.

El TR, más que reducir la aterosclerosis, puede acelerarla⁶⁻⁸. De hecho, la hipercolesterolemia (HC) es muy frecuente en esta población⁹ y se le considera junto a la hipertensión arterial (HA), intolerancia a la glucosa y el tabaco, como uno de los mayores factores de riesgo de aterosclerosis¹⁰.

En individuos de la población general, con moderado sobrepeso e hiperlipoproteinemia, el ejercicio físico aeróbico (E) y una dieta hipocalórica (D) pobre en ácidos grasos saturados redujo las lipoproteínas plasmáticas y el riesgo de CI¹¹. En TR conocemos el efecto sobre los lípidos plasmáticos de los inhibidores de la HMGCoA reductasa¹², desconocemos el del E y la D¹³ no ha sido ampliamente investigada. Este estudio tiene como objetivo analizar la acción de estos tres factores en la hiperlipoproteinemia del TR.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 32 pacientes con TR de cadáver que presentaban hiperlipoproteinemia y un IMC de $27,5 \pm 2,6$ kg/m². Los requisitos para la selección de pacientes fueron: hiperlipoproteinemia, creatinina sérica menor de 2 mg/dl, proteinuria menor de 0,5 g/día, sin hepatopatía, test de tolerancia a la glucosa (curva de glucosa tras estímulo oral de 100 g de glucosa) y función tiroidea (TSH, T3 y T4, RIA) normales y al menos un año de evolución postrasplante.

Todos los pacientes recibían ciclosporina ($3,7 \pm 1$ mg/kg/día) y prednisona (5 mg/día). Ninguno se trataba con diuréticos o beta-bloqueantes. Durante seis meses los enfermos siguieron una dieta de 1.200 calorías de las que un 55 % correspondían a hidratos de carbono, un 30 % a grasas (10 % de ácidos grasos saturados y colesterol menor de 300 mg/día) y el resto a proteínas.

A los tres meses de seguimiento de la dieta, los pacientes fueron randomizados en dos grupos: ejercicio físico aeróbico o lovastatina (dosis de 20 mg/día). A cada paciente se le suministró un diario en el que anotaba la comida cada día, que era revisado periódicamente para confirmar el seguimiento de la D. El E consistía en andar cinco kilómetros tres veces a la semana y al paciente se le instruía para reducir progresivamente el tiempo en cubrir la distancia, que anotaba

en un diario. Además, los pacientes del grupo E se sometían a un test de esfuerzo con bicicleta ergométrica a los tres y seis meses del estudio siguiendo la pauta siguiente: monitorización con ECG, aumento de la carga de 10 vatios/min y finalización de la prueba tras alcanzar el 75 % del consumo de oxígeno máximo o de la frecuencia teórica máxima o por agotamiento del paciente. Se suponía que al pasar de una vida sedentaria a otra de actividad física debían realizar un trabajo y un consumo de oxígeno mayores. Los ocho pacientes que no cumplieron este requisito, ni siguieron correctamente la dieta, fueron excluidos.

Medidas antropométricas: circunferencias abdominal (medida horizontalmente a nivel del ombligo), de cadera (a nivel de la máxima horizontal alrededor de la nalga). Tomadas de pie, sin ropa y a los 0,3 y 6 meses. En el mismo período de tiempo se midieron los pliegues cutáneos con un lipocalibrador de presión continua tipo Holtain en zonas abdominal, bicipital, tricípital, subescapular y el índice de masa corporal (peso/estatura).

Datos de laboratorio: las muestras de sangre se extraían a las ocho horas, después de doce horas de ayuno, y se determinó en suero por nefelometría colesterol total, triglicéridos totales y apoproteínas A1 y B. Las fracciones de lipoproteínas se separaron por ultracentrifugación. La VLDL se separó por ultracentrifugación secuencial (Ultracentrífuga-Beckman L80-70, Rotor 90 Ti), sometiendo el plasma a 40.000 rpm durante dieciocho horas. Colesterol, triglicéridos y apoproteína B se determinaron en VLDL. El resto de las fracciones lipoproteicas fueron separadas por ultracentrifugación en gradiente de densidad (Ultracentrífuga-Beckman L80-70, Rotor SW 60), sometiendo el infranadante de la primera ultracentrifugación a 45.000 rpm durante veintidós horas. Colesterol, triglicéridos y apoproteína B se calcularon en IDL y LDL, y colesterol y triglicéridos en HDL. La HDL2 y HDL3 se determinaron por precipitación (polietilenglicol).

Análisis estadístico: los resultados se expresaron como media ± DS. Las diferencias de medias entre grupos se compararon mediante el test de Kruskal-Wallis. El mínimo de significación se estableció para una $p < 0,05$.

RESULTADOS

A los tres meses de seguimiento de la D (tabla I) se produjo un descenso significativo del IMC ($27,5 \pm 2,6$ vs $25,3 \pm 2,4$ kg/m², $p = 0,001$), con pérdida de la grasa subcutánea en todos los pliegues medidos, así como de las circunferencias abdominal, pélvica y del brazo para todas las medidas. La pérdida de peso fue proporcional, ya que no se modificó la relación cintura/cadera ($0,9 \pm 0,1$ vs $0,9 \pm 0,1$, p NS). Las presiones arteriales sistólica y diastólica no se modificaron.

Tabla I. Valores del índice de masa corporal; pliegues cutáneos; circunferencias abdominal, pélvica, tricípital y brazo; índice cintura-cadera y presiones arteriales sistólica y diastólica (n = 24)

Variables	B	D	p
IMC	27,5 ± 2,6	25,3 ± 2,4	0,001
PC (mm)			
Abdominal	23,5 ± 9,5	18,1 ± 8,4	0,0002
Bicipital	9,5 ± 4,2	6,3 ± 2,8	0,0001
Tricípital	14,3 ± 6,1	11,0 ± 4,4	0,0006
Subescapular	18,3 ± 6,0	15,1 ± 5,8	0,0001
C (cm)			
Abdominal	97,2 ± 9,5	90,6 ± 9,6	0,001
Pélvica	105,5 ± 8,2	96,0 ± 7,8	0,0001
Brazo	29,4 ± 2,6	27,7 ± 2,3	0,0001
ICC	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	NS
PAS (mm Hg)	150,8 ± 24,2	147,0 ± 21,7	NS
PAD (mm Hg)	90,0 ± 10,4	89,7 ± 10,1	NS

IMC: Índice de masa corporal. PC: Pliegue cutáneo. C: Circunferencia. ICC: Índice cintura cadera. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. B: Datos basales. D: Datos a los tres meses de seguimiento de la dieta. NS: No significativo.

Valores expresados en media ± DS.

En los lípidos plasmáticos (tabla II) a los tres meses de D, se produjo un descenso de los triglicéridos ($211,8 \pm 74,9$ vs $175,0 \pm 68,3$ mg/dl, $p = 0,0002$) a

Tabla II. Valores de lipoproteínas plasmáticas (mg/dl) basales y a los tres meses de seguimiento de la dieta (n = 24)

Variables	B	D	p
CT	263,5 ± 30,3	255,9 ± 34,9	NS
TGT	211,8 ± 74,9	175,0 ± 68,3	0,0002
Apo A1	146,8 ± 38,0	141,8 ± 33,3	NS
Apo B	164,3 ± 32,6	158,6 ± 25,7	NS
VLDL			
C	43,5 ± 23,5	32,2 ± 18,9	0,01
TG	139,1 ± 63,7	113,2 ± 57,2	0,003
Apo B	27,4 ± 13,6	21,0 ± 10,3	0,03
IDL			
C	11,5 ± 6,6	13,9 ± 8,5	NS
TG	14,2 ± 9,3	12,8 ± 8,0	NS
Apo B	9,5 ± 7,6	8,7 ± 4,4	NS
LDL			
C	148,0 ± 20,2	154,7 ± 31,8	NS
TG	33,3 ± 15,9	32,8 ± 10,8	NS
Apo B	128,1 ± 24,4	128,1 ± 23,2	NS
HDL			
C	58,8 ± 20,8	54,0 ± 16,9	NS
TG	19,8 ± 9,7	15,3 ± 6,1	0,03
HSL2			
C	12,9 ± 6,6	11,7 ± 7,6	NS
HDL3			
C	46,8 ± 16,9	42,7 ± 10,9	NS

B: Datos basales. D: Datos a los tres meses de seguimiento de la dieta. TC: Colesterol total. TGT: Triglicéridos totales. C: Colesterol. TG: Triglicéridos. Valores expresados en media ± DS.

expensas de VLDL ($139,1 \pm 63,7$ vs $113,2 \pm 57,2$ mg/dl, $p = 0,003$) y en menor cantidad de HDL ($19,8 \pm 9,7$ vs $15,3 \pm 6,1$ mg/dl, $p = 0,03$), no modificándose los de LDL ($33,3 \pm 15,9$ vs $32,8 \pm 10,8$, p NS) e IDL ($14,2 \pm 9,3$ vs $12,8 \pm 8,0$, p NS). El colesterol total del plasma disminuyó, pero sin alcanzar diferencias significativas en ninguna de las fracciones lipoproteicas, salvo en las VLDL ($43,5 \pm 23,5$ vs $32,2 \pm 18,9$ mg/dl, $p = 0,01$). Las Apo B siguieron una vía similar al colesterol total, disminuyendo significativamente las de VLDL ($27,4 \pm 13,6$ vs $21,0 \pm 10,3$ mg/dl, $p = 0,03$). La Apo A1 y las subfracciones HDL2 Y HDL3 no se modificaron.

A los seis meses (tabla III) ambos grupos, D + E y D + L, mantenían el peso perdido tras los tres primeros meses de D y no presentaron modificaciones de la redistribución de la grasa corporal. En ambos grupos se produjo un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica, pero sólo significativo en el grupo D + L (sistólica $154,5 \pm 21,6$ vs $139,1 \pm 9,0$ mm Hg, $p = 0,009$; diastólica $93,0 \pm 10,8$ vs $81,8 \pm 10,3$ mm Hg, $p = 0,009$). En este grupo (tabla IV) se produjo un descenso significativo del colesterol total ($258,0 \pm 33,0$ vs $207,9 \pm 26,2$ mg/dl, $p = 0,0001$), sobre todo en LDL (tabla V) ($154,3 \pm 23,3$ vs $102,5 \pm 15,8$ mg/dl, $p = 0,0001$) y en menor medida en IDL ($15,1 \pm 9,0$ vs $7,5 \pm 4,8$ mg/dl, $p = 0,03$). Por el contrario, en el grupo D + E (tabla IV), aunque el colesterol total no se modificó, hubo un aumento significativo del colesterol transportado por VLDL ($28,6 \pm 18,0$ vs $41,4 \pm 22,2$ mg/dl, $p = 0,006$) en cada uno de los enfermos.

Tabla III. Valores de los índices de masa corporal y cintura-cadera y presiones arteriales sistólica y diastólica a los tres y seis meses ($n = 12$, en cada grupo)

Variables	3 meses	6 meses	p
IMC			
D + E.....	$25,3 \pm 2,1$	$25,2 \pm 2,3$	NS
D + L.....	$25,4 \pm 2,7$	$25,0 \pm 2,5$	NS
ICC			
D + E.....	$0,9 \pm 0$	$0,9 \pm 0$	NS
D + L.....	$0,9 \pm 0$	$0,9 \pm 0$	NS
PAS (mmHg)			
D + E.....	$140,8 \pm 20,6$	$138,7 \pm 16,8$	NS
D + L.....	$154,5 \pm 21,6$	$139,0 \pm 9,0$	0,009
PAD (mm Hg)			
D + E.....	$87,0 \pm 10,1$	$82,0 \pm 9,4$	NS
D + L.....	$93,0 \pm 10,8$	$81,8 \pm 10,3$	0,009

IMC: Índice de masa corporal. ICC: Índice cintura-cadera. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. D + E: Dieta más ejercicio. D + L: Dieta más lovastatina.

Valores expresados en media \pm DS.

En los grupos D + E y D + L (tabla IV) no hubo cambio significativo de los triglicéridos plasmáticos

Tabla IV. Valores de lipoproteínas plasmáticas (mg/dl) a los tres y seis meses ($n = 12$, en cada grupo)

Variables	3 meses	6 meses	p
C			
D + E.....	$254,0 \pm 37,9$	$257,0 \pm 30,7$	NS
D + L.....	$258,0 \pm 33,0$	$207,9 \pm 26,2$	0,0001
TG			
D + E.....	$166,9 \pm 84,9$	$173,0 \pm 87,5$	NS
D + L.....	$184,0 \pm 46,5$	$168,0 \pm 83,5$	NS
Apo B			
D + E.....	$155,3 \pm 25,7$	$166,6 \pm 32,5$	NS
D + L.....	$162,2 \pm 26,4$	$126,6 \pm 24,0$	0,0001
Apo A1			
D + E.....	$142,8 \pm 37,7$	$175,2 \pm 50,9$	0,01
D + L.....	$140,8 \pm 29,6$	$186,1 \pm 30,6$	0,0001
VLDL			
C			
D + E.....	$28,6 \pm 18,1$	$41,4 \pm 22,2$	0,006
D + L.....	$36,2 \pm 19,8$	$31,4 \pm 18,4$	NS
TG			
D + E.....	$104,5 \pm 73,6$	$111,7 \pm 68,8$	NS
D + L.....	$122,7 \pm 32,4$	$106,8 \pm 70,3$	NS
Apo B			
D + E.....	$18,2 \pm 12,3$	$30,3 \pm 12,2$	0,002
D + L.....	$24,2 \pm 6,8$	$24,0 \pm 11,3$	NS

C: Colesterol. TG: Triglicéridos. D + E: Dieta más ejercicio. D + L: Dieta más lovastatina. NS: No significativo.

Valores expresados en media \pm DS.

totales, ni en ninguna de las distintas lipoproteínas. El descenso de las Apo B totales en el grupo D + L se produjo, sobre todo, en las LDL ($128,1 \pm 24,4$ vs $100,9 \pm 18,2$ mg/dl, $p = 0,007$). Por el contrario, igual que ocurrió con el colesterol, la Apo B del grupo D + E experimentó un incremento significativo en VLDL ($18,2 \pm 12,3$ vs $30,3 \pm 12,2$ mg/dl, $p = 0,002$).

Aunque el colesterol HDL (tabla V) aumentó en los grupos D + E y D + L, sólo alcanzó un valor significativo en el último de ellos ($52,6 \pm 11,9$ vs $67,0 \pm 18,8$ mg/dl, $p = 0,007$), lo que suponía un 27,4 % de incremento; también aumentó significativamente la HDL2 ($9,8 \pm 5,9$ vs $18,8 \pm 8,0$ mg/dl, $p = 0,03$) en un 91,8 %. En ambos grupos la Apo A1 (tabla IV) incrementó significativamente, grupo D + E ($142,8 \pm 37,7$ vs $175,2 \pm 50,9$ mg/dl, $p = 0,01$) y grupo D + L ($140,8 \pm 29,6$ vs $186,1 \pm 30,6$ mg/dl, $p = 0,0001$).

En el grupo D + L no hubo modificaciones de los niveles de CPK, AST, ALT y LDH a los 15, 30, 60 y 90 días.

DISCUSION

En sujetos sanos, con sobrepeso, el E y una D hipocalórica pobre en ácidos grasos saturados disminuyeron las lipoproteínas plasmáticas¹¹. En los pacien-

Tabla V. Valores de lipoproteínas plasmáticas (mg/dl) a los tres y seis meses (n = 12, en cada grupo)

Variables		3 meses	6 meses	p
LDL				
C	D + E	155,4 ± 39,0	149,2 ± 27,0	NS
	D + L	154,3 ± 23,3	102,5 ± 15,8	0,0001
TG	D + E	34,2 ± 13,8	42,3 ± 17,8	NS
	D + L	31,6 ± 6,7	29,8 ± 8,6	NS
Apo B	D + E	128,2 ± 23,1	132,3 ± 23,8	NS
	D + L	128,1 ± 24,4	100,9 ± 18,2	0,007
IDL				
C	D + E	12,9 ± 8,2	7,5 ± 6,0	NS
	D + L	15,1 ± 9,0	7,5 ± 4,8	0,03
TG	D + E	12,0 ± 8,8	10,9 ± 7,9	NS
	D + L	13,7 ± 7,4	12,3 ± 7,8	NS
Apo D	D + E	8,2 ± 4,5	5,7 ± 4,0	NS
	D + L	9,3 ± 4,6	5,8 ± 2,6	0,05
HDL				
C	D + E	55,3 ± 20,9	58,3 ± 18,4	NS
	D + L	52,6 ± 11,9	67,0 ± 18,8	0,007
TG	D + E	15,8 ± 6,1	20,2 ± 8,0	NS
	D + L	14,7 ± 6,4	20,1 ± 8,6	NS
HDL2	D + E	13,5 ± 8,8	16,6 ± 7,8	NS
	D + L	9,8 ± 5,9	18,8 ± 8,0	0,03
HDL3	D + E	42,5 ± 13,7	42,3 ± 10,6	NS
	D + L	42,9 ± 7,5	51,6 ± 11,8	NS

C: Colesterol. TG: Triglicéridos. D + E: Dieta más ejercicio. D + L: Dieta más lovastatina. NS: No significativo. Valores expresados en media ± DS.

tes trasplantados analizados en este estudio, la D disminuyó significativamente los triglicéridos plasmáticos, fundamentalmente a expensas de VLDL y HDL y no modificó los niveles de colesterol total pese al descenso significativo del IMC. La reducción de los triglicéridos, a los tres meses de seguimiento de la D, no se correlacionó con el descenso del peso, lo que hace pensar que sea por un mecanismo indirecto, no analizado en este estudio y en el que la insulina¹⁴ y la actividad de la lipoprotein-lipasa¹⁵ puedan tener un papel importante. Este hecho tiene valor en la población trasplantada, ya que estudios prospectivos han relacionado la hipertrigliceridemia con la CI de forma independiente¹⁶.

Varones sanos con sobrepeso sometidos a D de iguales características y a E, elevaron las HDL colesterol y Apo A1¹¹. En nuestros pacientes con D y E se elevó la Apo A1, hubo una tendencia a la subida de HDL2, aunque no significativa y sorprendentemente aumentó en cada uno de ellos el colesterol de VLDL. Estudios recientes demostraron en atletas un incremento del transporte reverso del colesterol, por elevación de la lecitín colesterol acil transferasa (LCAT) y de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)¹⁷. La CETP transfiere ésteres de colesterol de HDL a VLDL y LDL. Un aumento de la actividad de ECTP por el E podía ser la causa de este

hallazgo, aunque el posible papel que el E u otros factores no conocidos puedan tener sobre el transporte reverso del colesterol en pacientes trasplantadas está por dilucidar.

Inicialmente se cuestionó el tratamiento de la HC del TR con inhibidores de la HMGCoA reductasa, al describirse casos de rhabdomiólisis en pacientes tratados con CsA^{18,19}. Análisis posteriores confirmaron que estos enfermos recibieron dosis altas de L, generalmente asociadas a otros hipolipemiantes que producen miólisis. En nuestros enfermos la L no produjo efectos indeseables y disminuyó de forma significativa el colesterol total y LDL y elevó la HDL2. Se conoce la asociación entre enfermedad coronaria y niveles bajos de HDL²⁰ y en mujeres la presencia de niveles bajos de HDL es un factor de riesgo de CI mayor que niveles altos de LDL²¹. En los pacientes estudiados la HDL colesterol se elevó en un 27,4 % y la HDL2 en un 91,8 %, en el grupo D + L. Estos hechos son importantes si tenemos en cuenta que la CI es la causa mayor de mortalidad a largo plazo en TR^{1,2} y aunque hay datos que demostraron que la enfermedad vascular presente al tiempo del TR es el factor de riesgo relativo postrasplante más importante de enfermedad vascular, hay también evidencia de que la lesión vascular después del TR no se explica sólo por su existencia previa y análisis que excluyeron a pacientes con enfermedad vascular pre-trasplante, muestran una incidencia de aterosclerosis tres veces la calculada para la población de igual edad y sexo⁷. Su patogénesis no está clara, pero estudios en animales y en pacientes no trasplantados sugieren que el daño del endotelio vascular y la hiperlipoproteíemia son factores importantes en su desarrollo. En TR hay factores de riesgo vascular específicos, tales como HA, CsA, rechazo agudo e infección por CMV y se puede añadir que las alteraciones de los lípidos con el patrón de distribución de apolipoproteínas, elevación de Lp(a), redistribución de la grasa corporal y las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono²² son la expresión de un síndrome pluri-metabólico que de por sí justifica la alta incidencia de aterosclerosis de esta población. Se sabe que la ruptura de la placa precede al angor o al infarto de miocardio y necropsias de pacientes que murieron por trombosis coronaria demostraron que la ruptura de la placa se produjo en su unión con el endotelio normal, donde las moléculas de adhesión facilitan el agrupamiento de macrófagos cargados de lípidos^{23,24}. La reducción del colesterol puede modificar su composición y evitar su ruptura. El mecanismo por el que se produce esta disminución no se conoce, pero hay datos para apoyar al sistema reverso del colesterol²⁵, por el que la HDL transporta colesterol al hígado; de hecho, la administración de HDL colesterol en animales produjo un descenso del contenido de

lípidos en las lesiones ateromatosas ^{26, 27}. Angiográficamente se ha demostrado que la infusión intracoronaria de acetilcolina en vasos normales produce vasodilatación y en vasos ateromatosos vasoconstricción ²⁸; cuando se reducen los niveles de colesterol se normaliza la respuesta ²⁹ y disminuye la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares ³⁰.

En el grupo tratado con D + L disminuyó significativamente la presión arterial y conocemos la asociación entre HA y enfermedad coronaria; un descenso de la tensión arterial de 6 mmHg en sujetos no trasplantados con HA redujo la frecuencia de accidente cerebrovascular en un 42 % y de enfermedad coronaria en un 14 % ³¹. La corrección de estos factores puede modificar favorablemente la evolución, a largo plazo, de pacientes con TR. No obstante, análisis a más largo plazo confirmarán si este protocolo de tratamiento, en el que se sumen los efectos favorables sobre las lipoproteínas plasmáticas del E y especialmente de D e inhibidores de la HMG-CoA reductasa, reduce la morbimortalidad de origen cardiovascular de esta población.

Bibliografía

- Braun WE: Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 37:1363-1378, 1990.
- Gray JR y Kasiske BL: Patient and renal allograft survival in the late post-transplant period. *Seminars in Nephrology* 12:343-352, 1992.
- Vanreinterghen Y, Roels L, Lernt T, Waer M, Grunez Jy Michielsen P: Long-term prognosis after cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc* 19:3762-3764, 1987.
- Brunner FP, Broyer M, Brynger H, Challan S, Dykes SR, Fassbin der W, Oules R, Rizzoni G, Selwood NH y Wing AJ: Survival on renal replacement therapy: Data from the EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 2:109-122, 1988.
- Mahoney JF: Long-term results and complications of transplantation: The kidney. *Transplant Proc* 2:1433-1434, 1989.
- Kasiske BL y Umen AJ: Persistent hyperlipidemia in renal transplant patient. *Medicine* 66:309-316, 1987.
- Kasiske BL: Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant patient. *Am J Med* 84:985-992, 1988.
- Markell MS y Friedman EA: Hyperlipidemia after organ transplantation. *Am J Med* 87:5N:61N-67N, 1989.
- Bittar AE, Ratcliffe PJ, Richardson AJ, Raine AEG, Jones L, Yudkin PL, Carter R, Mann J y Morris PJ: The prevalence of hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 50:987-992, 1990.
- Kannel WB, Castelli WP y Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerosis disease: new perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 90:85-91, 1979.
- Wood PD, Stefanick ML, Williams PT y Haskell WL: The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 325:461-466, 1991.
- Castelao AM, Griño JM y Andrés E: HMGCoA reductase inhibitors lovastatin and simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation. *Transplant Proc* 25:1043-1046, 1993.
- Tonstad S, Holdaas H, Gorbitz C, Ose L: Is dietary intervention effective in posttransplant hyperlipidaemia. *Nephrol Dial Transplant* 10:82-85, 1995.
- Soriguer FS, Escolar JL, Esteva I, Valdivieso P, González P, García Jy Tinahones F: Dieta e hipertrigliceridemia: influencia de las modificaciones dietéticas sobre los lípidos, lipoproteínas y apoproteínas plasmáticas en pacientes con hipertrigliceridemia primaria. *Medicina Clinica* 98:646-650, 1992.
- Derfler K, Hayde M, Gorfried H, Hirschl M, Steger G, Hauser AC, Balke P y Widhalm J: Decreased postheparin lipolytic activity in renal transplant recipients with cyclosporin A. *Kidney Int* 40:720-727, 1991.
- Barbir M, Wile D y Trayner I: High prevalence of hipertrigliceridemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. *Br Heart J* 60:697-703, 1988.
- Gupta AK, Ross FA, Myers JN y Kashyap ML: Increased reverse cholesterol transport in athletes. *Metabolism* 42:684-690, 1993.
- Norman DJ, Illingworth DR, Munson Jy Hosenpud J: Myolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient receiving lovastatin. *N Engl J Med* 318:46-47, 1988.
- East C, Alivizatos PA, Grundy SM, Jones PH y Farmer JA: Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. *N Engl Med* 318:47-48, 1988.
- National Cholesterol Education Program, Highlights of the Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult. Bethesda Md: National Institute of Health, 1987 (DHHS publication NIH 88-2926).
- Bush TL, Fried LP y Barret-Connor E: Cholesterol, lipoproteins and coronary heart disease in women. *Clin Chem* 34:B60-B70, 1988.
- Frutos MA, González-Molina M, Soriguer F, Esteva I, Soriguer R, Peran S, Martín Reyes G, Cabello M, Valera A y López de Novales E: Insulina, péptido C y aclaramiento hepático de insulina en trasplantados renales tras sobrecarga oral e intravenosa de glucosa. *Nefrología* 5:233-240, 1985.
- Richardson PD, Davies MJ y Born GV: Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 2:941-944, 1988.
- Friedman M y Van der Bovenkamp GJ: The pathogenesis of coronary thrombus. *Am J Pathol* 48:19-44, 1996.
- Gordon DJ y Rifkind BM: High-density lipoprotein-the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 321:1311-1316, 1989.
- Badimon JJ, Badimon L, Gálvez A, Dishe R y Fuster V: High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streakin cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest* 60:455-461, 1989.
- Badimon JJ, Badimon L y Fuster V: Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein fraction in the cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 85:1234-1241, 1990.
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW y Ganz P: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 315:1046-1051, 1986.
- Lung WH y Low CK: Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 341:1496-1500, 1993.
- Treasure CHB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Bocouzzi SJ, Cedarholm JC y Alexander RW: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 332:481-487, 1995.
- Collins R, Peto R y MacMahon S: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335:827-838, 1990