

Tratamiento de la dislipemia postrasplante renal: efecto comparativo de la lovastatina y ácidos grasos poliinsaturados omega-3

A. P. Rodríguez, E. de Bonis, J. M. González-Posada, A. Torres, L. Pérez, M. L. Domínguez, V. Lorenzo y D. Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

RESUMEN

La hiperlipidemia es una complicación frecuente postrasplante renal y puede contribuir a la morbi-mortalidad cardiovascular. Con el objeto de valorar la eficacia y seguridad de bajas dosis de inhibidores de la HMG-CoA y de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 se estudiaron prospectivamente 34 pacientes con trasplante renal normofuncionante e hiperlipemia constatada tras tres meses de dieta hipolipemiente. Estos pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir dosis bajas de lovastatina (20 mg/día; n = 16, grupo A) o ácidos grasos omega-3 (2 g/día; n = 18, grupo B) durante seis meses. Las características clínicas de ambos grupos fueron similares, así como los tratamientos hipotensores e inmunosupresores recibidos. Sólo dos pacientes (1 en cada grupo) abandonaron el estudio por efectos secundarios digestivos. Al final del estudio se observó, en ambos grupos, un descenso significativo del colesterol (grupo A: $221 \pm 38,3$ vs 278 ± 43 mg/dl, $p < 0,001$; grupo B: 237 ± 25 vs $271,5 \pm 29,7$ mg/dl, $p < 0,001$), si bien este descenso fue más precoz (desde el primer mes) y más intenso ($-20,5 \pm 11\%$ vs $-11,5 \pm 10\%$) en aquellos tratados con lovastatina. Asimismo, en ambos grupos se observó un aumento del cociente HDL-colesterol/colesterol total (grupo A: $0,28 \pm 0,06$ vs $0,22 \pm 0,06$, $p < 0,01$; grupo B: $0,21 \pm 0,09$ vs $0,18 \pm 0,06$, $p < 0,05$) y un descenso significativo del cociente Apo B/Apo A (grupo A: $0,56 \pm 0,17$ vs $0,82 \pm 0,2$, $p < 0,001$; grupo B: $0,73 \pm 0,22$ vs $0,92 \pm 0,34$; $p < 0,001$) con respecto a los valores basales. Sin embargo, sólo se observó una reducción de LDL-colesterol en los pacientes tratados con lovastatina. Por el contrario, los triglicéridos sólo mostraron una reducción importante en los pacientes del grupo B al final del estudio ($260,8 \pm 99,1$ vs $197,3 \pm 90,1$ mg/dl, $p < 0,01$).

En conclusión, tanto la lovastatina como los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 a bajas dosis optimizan el perfil lipídico de los pacientes con trasplante renal. Una mayor reducción del colesterol total y el LDL-colesterol en los primeros, junto con un descenso más pronunciado de los triglicéridos en los segundos, deja entrever la utilización simultánea de los mismos en estos pacientes.

Palabras clave: **Trasplante renal. Hiperlipidemia. Lovastatina. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3.**

TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIA AFTER RENAL TRANSPLANTATION: COMPARATIVE EFFECT OF LOVASTATIN AND OMEGA-3 FATTY ACIDS

SUMMARY

Hyperlipidemia is a frequent complication after renal transplantation and a well known risk factor for cardiovascular disease and mortality. In order to assess the efficacy and safety of low dose HMG-CoA reductase inhibitors and omega-3 fatty acids treatment we prospectively studied 34 renal transplant recipients with hyperlipidemia after three months of dietary intervention. Patients were randomized into two groups: low doses of lovastatin (20 mg/day, n = 16, Group A), and omega-3 fatty acids (2 g/day, n = 18, Group B) during six months. Clinical data and antihypertensive and immunosuppressive treatments were similar in both groups. Only two patients dropped-out of the study due to side effects (one in each group). At the end of follow-up a significant decrease of cholesterol was observed in both groups (Group A: 221 ± 38.2 vs 278 ± 43 mg/dl, $p < 0.001$; Group B: 237 ± 25 vs 271.5 ± 29.7 mg/dl, $p < 0.001$). This was earlier (first month) and more pronounced ($-20.5 \pm 11\%$ vs $11.5 \pm 10\%$, $p < 0.05$) in patients treated with lovastatin. Both groups showed a rise of HDL-cholesterol/total cholesterol ratio (Group A: 0.28 ± 0.06 vs 0.22 ± 0.06 , $p < 0.01$; Group B: 0.21 ± 0.09 vs 0.18 ± 0.06 , $p < 0.056$) and a significant decrease of Apo B/Apo A ratio (group A: 0.56 ± 0.17 vs 0.82 ± 0.2 , $p < 0.001$; Group B: 0.73 ± 0.22 vs 0.92 ± 0.34 , $p < 0.001$). However, only patients treated with lovastatin showed a significant decrease of LDL-cholesterol. On the other hand, only patients treated with omega-3 fatty acids showed a significant reduction of triglycerides (260.8 ± 99.1 vs 197.3 ± 90.2 mg/dl, $p < 0.01$) at the end of follow-up.

In conclusion, both lovastatin and omega-3 fatty acids improve the lipid profile in renal transplant recipients. A higher reduction of both total cholesterol and LDL-cholesterol in patients treated with lovastatin, and a better effect in serum triglycerides in omega-3 fatty acids, argue in favour of combined therapy in this group of patients.

Key words: **Renal transplantation. Hyperlipidemia. Lovastatin. Omega-3 fatty acids**

INTRODUCCION

Hasta un 40% de los pacientes desarrollan, después del trasplante renal, hiperlipidemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia), y ésta constituye, sin duda, un conocido factor de riesgo cardiovascular^{1, 2}. Su origen es multifactorial, pero los factores inherentes al trasplante renal, principalmente el tratamiento inmunosupresor (ciclosporina A y esteroides), juegan un importante papel en su génesis³⁻⁶.

Aunque se han empleado diversos fármacos en el tratamiento de esta alteración con resultados variables⁷, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son los que más reducen los niveles de colesterol y LDL en estos pacientes⁷. No obstante, a dosis elevadas y en asociación con ciclosporina A producen importantes efectos adversos^{8, 9}.

Por otra parte, en los últimos años se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (ácidos eicosapentanoico y docosahexanoico), componentes principales de los aceites de pescado, disminuyen notoriamente los triglicéridos, si bien no existe evidencia sobre su eficacia para reducir el nivel de colesterol en estos pacientes¹⁰. Además, sus potenciales acciones beneficiosas sobre la hemodinámica renal y la inmunomodulación¹¹ les convierten en una alternativa terapéutica más en la prevención de las complicaciones cardiovasculares postrasplante.

El presente estudio se diseñó para comparar la eficacia y seguridad de la lovastatina a dosis bajas y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes portadores de un injerto renal.

PACIENTES Y METODO

Treinta y cuatro pacientes (24 hombres y 10 mujeres) portadores de un injerto renal procedente de cadáver, controlados en la consulta externa de nuestro centro, entraron a formar parte del estudio. Todos los pacientes aceptaron voluntariamente participar en el mismo, debiendo cumplir los siguientes criterios: permanecer clínicamente estable al menos seis meses después del trasplante y presentar una cifra de colesterol total superior a 240 mg/dl después de recibir una dieta hipolipemiente durante tres meses. Dicha dieta se ajustó a las recomendaciones nutricionales de la Sociedad Española de Arteriosclerosis para la Hipercolesterolemia¹². La presencia de diabetes mellitus, síndrome nefrótico, alteración de las pruebas de función hepática o una creatinina plasmática superior a 3 mg/dl, fue motivo de exclusión del estudio.

Veintiocho pacientes (82,3%) eran hipertensos, requiriendo 20 de ellos el uso de tiazidas y/o beta-bloqueantes. No se usó ningún otro tipo de fármacos que pudiese alterar el perfil lipídico.

El tratamiento inmunosupresor básico se basaba en terapia triple con prednisona, ciclosporina A y azatioprina. La dosis de los fármacos inmunosupresores, así como la de cualquier otro tipo de tratamiento, se mantuvo constante a lo largo del período de estudio.

Diseño

Los pacientes se asignaron aleatoriamente a dos grupos de tratamiento:

1. Grupo A (n = 16): recibió 20 mg de lovastatina en una única dosis nocturna.

2. Grupo B (n = 18): recibió 2 g/día de aceite de pescado (Beromegán[®]) en cápsulas de 500 mg que contenían un 18% de ácido eicosapentanoico y 12% de ácido docosahexanoico. Asimismo, se administraron suplementos de vitamina E como sustancia antioxidante.

El tratamiento en ambos grupos de estudio se mantuvo durante un período ininterrumpido de 6 meses.

Para evaluar la respuesta al tratamiento y sus posibles efectos secundarios, mensualmente se realizaba una revisión clínica y se determinaban los siguientes parámetros analíticos: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, apolipoproteína A (Apo A), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos, glucosa, ácido úrico, SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), bilirrubina, creatinin-fosfoquinasa (CPK) y niveles de ciclosporina A, calculándose, además, los cocientes HDL-colesterol/colesterol total y Apo B/Apo A.

Las proteínas se separaron de acuerdo con el protocolo recomendado por Lipids Research Clinics. El colesterol total se determinó mediante un método enzimático (CHOD-PAP, Boehringer Mannheim[®]). Los triglicéridos se midieron mediante un método colorimétrico (GPO-PAP, Boehringer Mannheim[®]). La fracción HDL colesterol se obtuvo por inmunoprecipitación y el LDL-colesterol se calculó utilizando la fórmula de Friedewald. Los niveles de ciclosporina A se determinaron por un método monoclonal específico. Las apolipoproteínas A y B, así como la CPK, se determinaron mediante un autoanalizador Hitachi 747 (Boehringer Mannheim Diagnostic[®]).

Análisis estadístico

Los valores se expresan como $\bar{X} \pm DS$. Mediante el análisis de varianza se compararon los parámetros estudiados en los diferentes períodos del estudio. Los valores medios entre ambos grupos fueron comparados por la t de Student o la U-Mann-Whitney, según procediera. El test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher se utilizaron para comparar proporciones. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la [tabla I](#) se muestran las características clínicas de los dos grupos de pacientes, así como los tratamientos inmunosupresores y antihipertensivos recibidos. En ambos se observaron características similares en lo que se refiere a función renal, tiempo de seguimiento postrasplante, proteinuria, dosis de ciclosporina A o de prednisona, peso al inicio del estudio y tratamientos hipotensores recibidos.

Dos enfermos no completaron el tratamiento: uno tratado con lovastatina por alteración de las pruebas de función hepática, que permanecieron tras suspender el fármaco, atribuyéndose finalmente a ingestas etílicas, y un paciente que recibía aceite de pescado por intolerancia digestiva al fármaco.

La [tabla II](#) resume los cambios observados en los perfiles lipídicos en ambos grupos de pacientes. Al final del estudio, el colesterol total descendió significativamente en los dos grupos de tratamiento ([tabla II](#)), si bien en los pacientes tratados con lovastatina dicho descenso fue apreciable desde el primer mes de tratamiento: $278 \pm 43,15$ vs $228,06 \pm 35,14$ mg/dl, $p < 0,001$, no sucediendo lo mismo en aquellos que recibían ácidos grasos omega-3 ([fig. 1](#)). Así-

Tabla I. Características clínicas y demográficas.

	Grupo A n = 16	Grupo B n = 18
Edad (años)	42,78 ± 12,45	43,83 ± 9,38
Sexo (H/M)	11/5	13/5
Tiempo postrasplante (meses)	50,93 ± 29,32	40,28 ± 30,6
Creatinina (mg/dl)	1,56 ± 0,45	1,44 ± 0,44
Proteinuria (mg/24 horas)	0,24 ± 0,65	0,035 ± 0,14
Dosis de ciclosporina (mg/kg)	3,8 ± 1,52	3,074 ± 0,77
Dosis de prednisona (mg/día)	8,75 ± 1,29	9,09 ± 1,7
Pacientes con tiazidas (sí/no)	8/8	6/12
Pacientes con beta-bloqueantes (sí/no) ..	8/8	10/8
Peso inicial (kg)	72,57 ± 13,55	76,52 ± 13,4

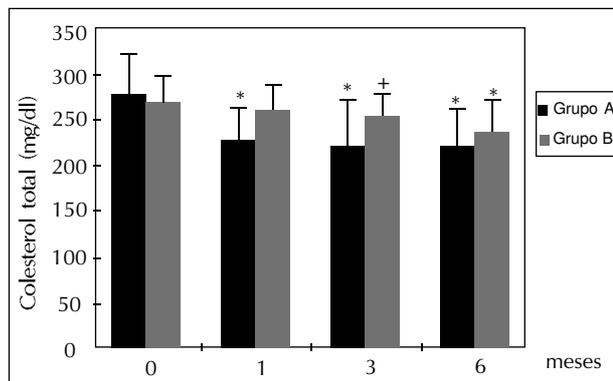


Fig. 1.—Evolución de los niveles plasmáticos de colesterol total en ambos grupos a lo largo del período de estudio: *p < 0,001 vs basal; +: p < 0,05 vs basal.

mismo, el porcentaje de descenso del colesterol total fue mayor en el grupo tratado con lovastatina (-20,5 ± 11% vs -11,55 ± 10%, p < 0,05).

En ambos grupos de pacientes también aumentó el cociente HDL-colesterol/colesterol total y descendió significativamente el cociente apolipoproteína B/A (tabla II), reflejo de una optimización del perfil lipídico. Sin embargo, la reducción del cociente Apo B/A fue mayor en los pacientes que recibieron lovastatina. Por otra parte, la reducción del LDL-colesterol sólo fue observada en los pacientes tratados con lovastatina (tabla II).

Los triglicéridos mostraron una reducción significativa solamente en los enfermos tratados con aceite de pescado (fig. 2).

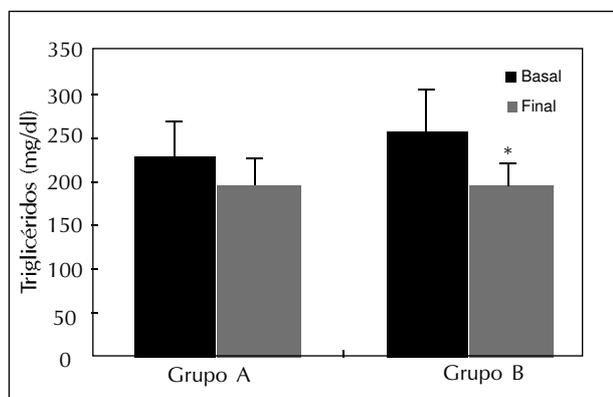


Fig. 2.—Evolución de los niveles plasmáticos de triglicéridos al final del tiempo de seguimiento: *: p < 0,01 vs basal.

Tabla II. Evolución del perfil lipídico tras el tratamiento.

	Grupo A		Grupo B	
	Pre	Post	Pre	Post
Colesterol.....	278 ± 43,15	221 ± 38,38* c	271,5 ± 29,73	237,25 ± 36,77* c
Triglicéridos	235,26 ± 102,5	199,7 ± 96,3	260,88 ± 99,14	197,37 ± 90,15* b
HDL-col.....	60,23 ± 15,77	60,36 ± 13	48,12 ± 15,56	49,23 ± 11,14
HDL-col/col. total	0,22 ± 0,06	0,28 ± 0,06* b	0,18 ± 0,065	0,21 ± 0,09* a
LDL-col	120,64 ± 52,6	78,17 ± 42,98* b	104,59 ± 46,12	97,86 ± 52,94
Apo B/A	0,82 ± 0,2	0,56 ± 0,17* c	0,92 ± 0,34	0,73 ± 0,22* c
Apolipoproteína A.....	159,71 ± 44,04	138,2 ± 25,2	149,91 ± 48,08	124,16 ± 16,53
Apolipoproteína B.....	130,92 ± 36,25	77,3 ± 16,58* c	129,66 ± 30	88,75 ± 19,2* c
% variación vs basal				
Colesterol.....		-20,5 ± 1 ⊗ b		-11,55 ± 10
Triglicéridos.....		-11 ± 26		-26 ± 23 ⊕ a
HDL-col/Col		27,27 ± 24,8		16,66 ± 32
Apo B/A.....		-31,7 ± 16 ⊗ a		-20,65 ± 17
LDL-colesterol		-35,2 ± 15 ⊗ b		-6,43 ± 36

a: p < 0,05; b: p < 0,01; c: p < 0,001.

*: vs basal; ⊗: vs grupo B; ⊕: vs grupo A.

DISCUSION

La supervivencia a largo plazo tras el trasplante está condicionada fundamentalmente por la morbimortalidad cardiovascular^{13, 14} y a ella contribuye, sin duda, la hiperlipemia postrasplante, por lo que su tratamiento cobra cada día más importancia.

Las manipulaciones dietéticas representan el primer escalón terapéutico en el tratamiento de la hiperlipemia. No obstante, en muchas ocasiones se requiere ineludiblemente la introducción de fármacos hipolipemiantes para el control de la misma. En pacientes portadores de injerto renal se han empleado diversas sustancias para disminuir el colesterol plasmático con resultados variables⁷. Sin embargo, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, pravastatina, simvastatina y fluvastatina) son los que más reducen los niveles de colesterol y LDL-colesterol en esta población, a través de una mayor expresión del receptor LDL y aumento del aclaramiento de LDL¹⁵⁻¹⁷.

Nuestro estudio demostró que tanto la lovastatina como los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 fueron capaces de optimizar el perfil lipídico y reducir la hipercolesterolemia postrasplante, si bien este efecto fue más intenso y precoz con la primera. Asimismo, la reducción del LDL-colesterol sólo fue observada en aquellos pacientes que recibían lovastatina. Otros autores también han encontrado resultados similares al utilizar inhibidores de la HMG-CoA en pacientes con hiperlipemia primaria o en enfermos con órganos trasplantados^{6, 18, 19}. En estos últimos, la potenciación de sus efectos adversos musculares cuando se asocian a ciclosporina A ha limitado parcialmente su uso generalizado^{8, 9}. No obstante, el empleo de dosis bajas (10-20 mg/día de lovastatina) durante períodos cortos de tiempo, como en nuestro estudio, proporciona un margen de seguridad terapéutico en pacientes con trasplante renal, sin menoscabo de su acción sobre la reducción del colesterol. La ausencia de efectos secundarios graves observada por otros autores corrobora tal afirmación^{6, 18, 19}. Por el contrario, una menor modificación de las cifras de triglicéridos parece ser la regla cuando se utilizan estas dosis¹⁹, algo similar a lo encontrado en este estudio.

Por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 a bajas dosis evidenciaron una mayor capacidad para disminuir las cifras de triglicéridos tras el trasplante renal. Esto había sido descrito previamente en otros trabajos con dosis más elevadas⁷, probablemente a través de una inhibición de la síntesis hepática de VLDL¹⁰. Sin embargo, se había estudiado poco el efecto de estas sustancias en la reducción del colesterol en esta población. Al igual

que ha sido descrito en pacientes en hemodiálisis⁷, nosotros observamos un descenso significativo en los niveles de colesterol tras la administración durante seis meses de estas sustancias. Este hecho, junto con la reducción de los triglicéridos y sus potenciales efectos beneficiosos sobre la hemodinámica renal y la inmunomodulación¹¹, hacen de estas sustancias una opción terapéutica atractiva para el tratamiento de la hiperlipemia en estos pacientes.

Con todo, en la actualidad no se han realizado ensayos encaminados a valorar si el tratamiento de la hiperlipemia postrasplante contribuye a una reducción de la mortalidad cardiovascular en estos pacientes. No obstante, se vislumbra la posibilidad de que la corrección de la misma mejora tanto la supervivencia del paciente y del injerto, como ha sido observado recientemente en receptores de injertos cardíacos y renales²⁰. En esta línea queda por aclarar si la utilización conjunta de ambas sustancias proporciona más efectos beneficiosos adicionales a largo plazo en estos pacientes.

En resumen, tanto la lovastatina como los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 a bajas dosis son útiles y seguros para controlar la dislipemia postrasplante a corto plazo. Una mejor y precoz optimización del perfil lipídico por parte de la lovastatina, junto con las acciones adicionales de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre la inmunomodulación y la hemodinámica renal, presagian la utilización simultánea de estas sustancias a largo plazo tras el trasplante renal.

Bibliografía

1. Ponticelli C, Barbi GL, Cantaluppi A, De Vecchi A, Annoni G, Donati C, Cecchetti M: Lipid disorders in renal transplant recipients. *Nephron* 20: 189-195, 1978.
2. Gokal R, Mann J, Moore R, Morris PJ: Hyperlipidemia following renal transplantation: a study of prevalence, natural history and dietary treatment. *Q J Med* 40: 507-519, 1979.
3. Kasiske BL: Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 84: 985-992, 1988.
4. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, Harati Y, Appel V, Gotto AM, Young JB: Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA* 262: 53-56, 1989.
5. Chan MK, Varghese Z, Persaud JW, Fernando ON, Moorhead JF: The role of multiple pharmacotherapy in the pathogenesis of hyperlipidemia after renal transplantation. *Clin Nephrol* 15: 309-313, 1981.
6. Ong C, Pollock C, Caterson R, Mahony J, Waugh D, Ibels LL: Hyperlipidemia in renal transplant recipients: Natural history and response to treatment. *Medicine* 73: 215-223, 1994.
7. Massy Z, Ma J, Louis T, Kasiske B: Lipid-lowering therapy in patients with renal failure. *Kidney Int* 48: 188-198, 1995.
8. Neuman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenu J: Myolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient receiving lovastatin (letter). *N Engl J Med* 318: 46, 1988.

9. East C, Alivizatos PA, Grundy SM, Jones PH, Farmer JA: Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation (letter). *N Engl J Med* 318: 46-47, 1988.
10. Phillipson B, Rappthrock D, Connor W, Harris W, Illingworth R: Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish-oil in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 312: 1210-1216, 1985.
11. Homan Van Der Heide J, Bilo HA, Wilink J, Tegzess A: Effect of dietary fish-oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Engl J Med* 329: 769-773, 1993.
12. Carmena R, Ros E, Gómez-Gerique J, Ascaso J: Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España. Documento oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1: 1-9, 1989.
13. Opelz G: Late graft loss in kidney, heart, lung and liver transplantation: How big is the problem? 28th CITIC, Lyon, France, junio 1996.
14. Raine AEG: Cardiovascular complications after renal transplantation. En Morris PJ ed, *Kidney Transplantation: Principles and practice*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1994.
15. Brown MS, Goldstein JL: Multivalent feedback regulation of HMG-CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res* 21: 505-517, 1980.
16. Grundy SM, Vega GL: Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 26: 1464-1475, 1985.
17. Bilheimer DW, Grundy SM, Bown SM, Goldstein JL: Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoproteins from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 4124-4128, 1983.
18. Traindl O, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klausner R, Pidlich H, Diwhalm K, Pohanka E, Kovarik J: Treatment of hyperlipidemic kidney graft recipients with lovastatin: Effect on LDL-cholesterol and lipoprotein (a). *Nephron* 62: 394-398, 1992.
19. Cheung A, De Vault G, Gregory M: A prospective study on treatment of hypercholesterolemia with lovastatin in renal transplant patients receiving cyclosporine. *J Am Soc Nephrol* 3: 1884-1891, 1993.
20. Katznelson S, Kobashigawa A: Dual roles of HMG-CoA reductase inhibitors in solid organ transplantation: Lipid lowering and immunosuppression. *Kidney Int* 48 (S52): 112-115, 1995.