

# Riesgo cardiovascular e hipertensión arterial postrasplante renal

F. Moreso<sup>1</sup>, R. Alegre<sup>2</sup>, C. Bernis<sup>3\*</sup>, I. Beneyto<sup>4</sup>, J.F. Crespo<sup>5</sup>, P. Delgado<sup>6\*</sup>, R. Gallego<sup>7</sup>, R. Guerra<sup>8</sup>, R. Romero<sup>9</sup>, E. Sola<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet. Barcelona. <sup>2</sup> Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>3</sup> Hospital Universitario La Princesa. Madrid. <sup>4</sup> Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>5</sup> Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. <sup>6</sup> Hospital Universitario de Canarias. La Laguna-Tenerife. <sup>7</sup> Hospital Dr. Negrín. La Palmas. <sup>8</sup> Hospital Insular de Canarias. Las Palmas. <sup>9</sup> Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. <sup>10</sup> Hospital Carlos Haya. Málaga. \* Red de Enfermedades Renales.

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 3):11-15.

## INTRODUCCIÓN

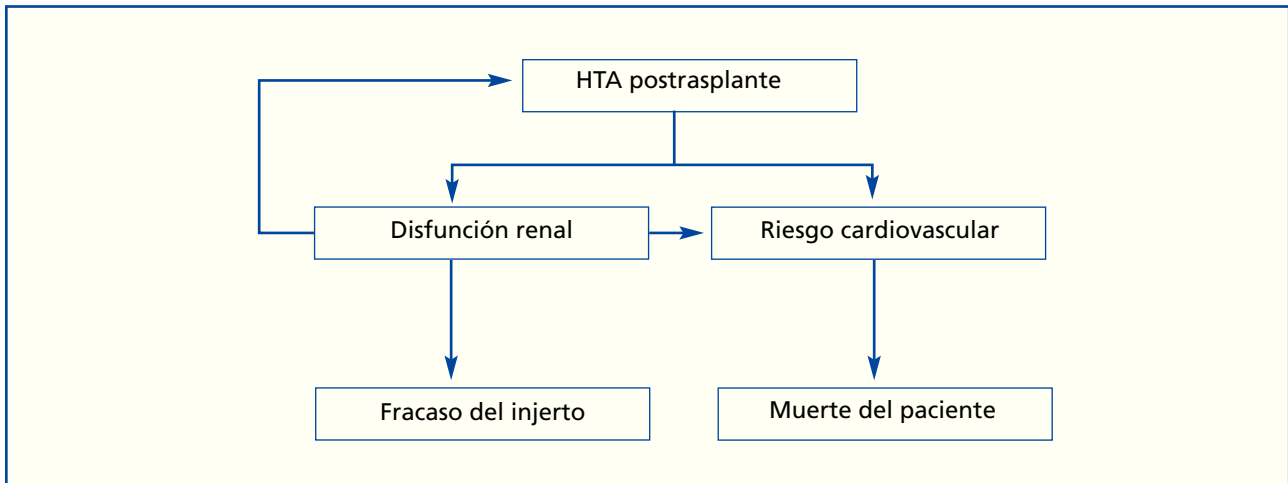
En la población general, la hipertensión arterial (HTA) se relaciona de forma independiente con la aparición de eventos cardiovasculares mortales y no mortales. Además, el control de la misma con medidas farmacológicas o no farmacológicas reduce el riesgo cardiovascular de los pacientes.<sup>1</sup> Por otra parte, se ha demostrado que en distintos tipos de nefropatía la progresión de la insuficiencia renal depende del grado de HTA, así como de su control.<sup>2</sup>

En los pacientes receptores de un trasplante renal, la HTA es una complicación muy frecuente (70-80%) que puede contribuir a la elevada morbimortalidad cardiovascular que estos pacientes presentan. En esta revisión se analiza el grado de evidencia científica disponible del impacto de la HTA y su control sobre la aparición de eventos cardiovasculares postrasplante, la mortalidad global del paciente y la supervivencia del injerto. Según la guía europea de manejo del paciente trasplante renal, publicada en 2002, la relación entre HTA postrasplante, riesgo cardiovascular y supervivencia del injerto se sustenta en estudios no controlados que ofrecen un bajo nivel de evidencia clínica.<sup>3</sup>

En la población trasplantada renal se ha demostrado que la disfunción del injerto es un factor de riesgo cardiovascular.<sup>4</sup> Por lo tanto, es necesario que el estudio del impacto de la HTA sobre la morbimortalidad cardiovascular o la supervivencia del paciente se ajuste por el grado de función renal (nivel de evidencia B). En la figura 1 se ilustra la relación entre los diversos eventos postrasplante.

## MÉTODOS

La búsqueda se realizó utilizando como restricción artículos publicados a partir de 1995 y siguiendo la metodología general explicada antes. En la figura 2 se muestran las palabras clave utilizadas, así como el número de artículos obtenidos. Finalmente, se seleccionaron 24 artículos para estudiar la evidencia existente de la relación entre HTA y mortalidad cardiovascular (13 artículos), así como de la relación entre hipertensión y supervivencia del injerto (12 artículos). Los artículos seleccionados son estudios observacionales realizados con datos de diversos registros internacionales (4 artículos), con datos multicéntricos (3 artículos) o unicéntricos (16 artículos). El análisis de calidad y cla-



**Figura 1.** Relación entre HTA, función renal y supervivencia del injerto y del paciente postrasplante renal.

sificación por niveles de evidencia se realizó siguiendo los criterios de Óxford y se expresó como grado de recomendación.<sup>5</sup>

## RESULTADOS

### Hipertensión arterial, riesgo cardiovascular y supervivencia del paciente

En la actualidad, no se dispone de estudios prospectivos dirigidos a evaluar el impacto de la presión arterial (PA) postrasplante sobre la supervivencia del paciente o la aparición de eventos cardiovasculares. Por ello, se han revisado artículos que utilizan datos extraídos de registros de pacientes (*United Network for Organ Sharing* [UNOS]; *Collaborative Transplant Study* [CTS]; Grupo Español Estudio Nefropatía Crónica Trasplante [GEENT]) o estudios unicéntricos.

En diversos estudios<sup>6-11</sup> se ha mostrado que la HTA postrasplante se asocia de forma independiente con la morbimortalidad cardiovascular postrasplante y que esta asociación es independiente de la presencia de episodios de rechazo agudo y del grado de función renal (nivel de evidencia C). Debe tenerse en

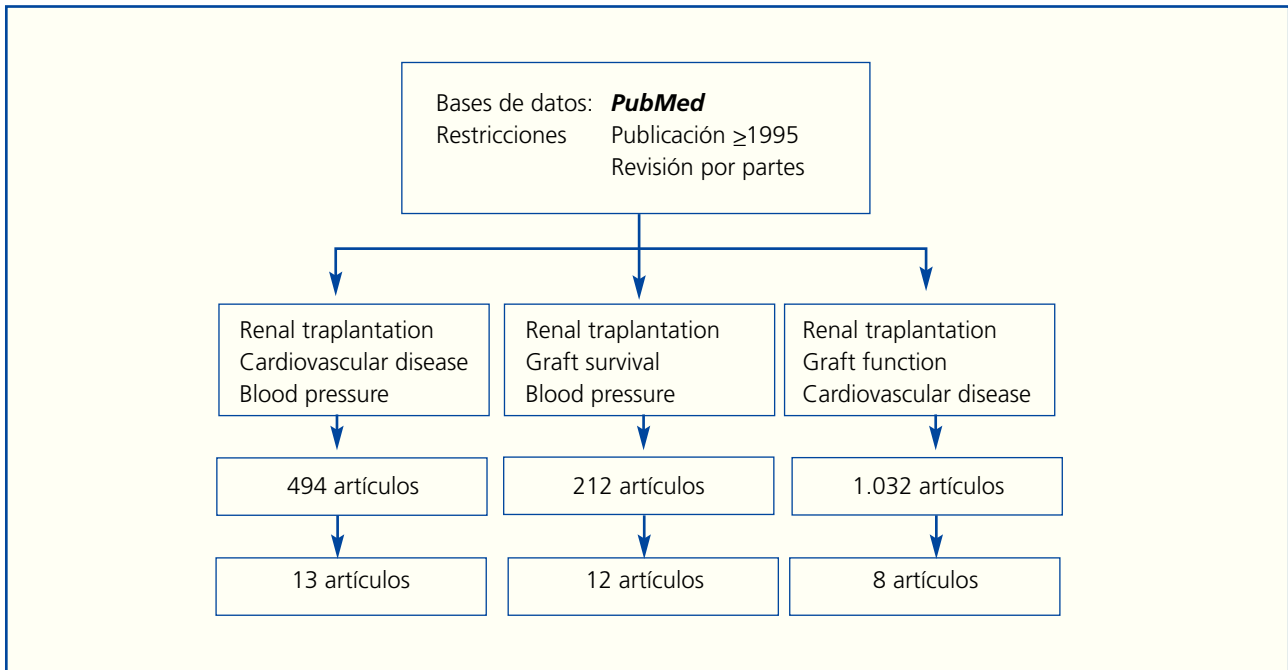
cuenta que algunos estudios con insuficiente poder estadístico o con diseño no específico no han podido mostrar dicha relación.<sup>12-14</sup> En la tabla 1 se resumen los aspectos más relevantes de estos estudios.

Además, es importante destacar que el control de la HTA se asocia con una reducción de la mortalidad cardiovascular, especialmente en receptores de trasplante menores de 50 años<sup>6</sup> (nivel de evidencia C).

En todos los estudios revisados que analizan el impacto de la presión de pulso<sup>9,12,14,15</sup> se observa que el aumento de la presión de pulso (>60-65 mmHg) se asocia de forma independiente con un mayor riesgo cardiovascular (nivel de evidencia C).

La HTA postrasplante es un factor de riesgo independiente de insuficiencia cardíaca congestiva postrasplante<sup>16,17</sup> y tiene un impacto significativo sobre la supervivencia del paciente trasplantado (nivel de evidencia C).

En pacientes trasplantados renales se ha sugerido que la HTA contribuye a la progresión de la calcificación arterial coronaria, ya que en un estudio longitudinal la PA diastólica fue un predictor independiente de la progresión de calcificación coronaria.<sup>18</sup>



**Figura 2.** Estrategia de búsqueda para la revisión de la relación entre HTA postrasplante renal y eventos clínicos. Se indica el número de artículos hallados y el número de artículos seleccionados tras la revisión de los *abstracts*.

Finalmente, la HTA se asocia de forma inversa con el número de progenitores endoteliales circulantes, un recientemente conocido marcador de riesgo cardiovascular.<sup>19</sup>

### Hipertensión arterial, función renal, proteinuria y supervivencia del injerto

En los pacientes trasplantados renales, la HTA se asocia con el grado de función renal y con la aparición de proteinuria. Por lo tanto, en este contexto clínico no se puede dilucidar si la HTA es causa o consecuencia de la disfunción del injerto renal (figura 1).

El primer estudio que sugirió la asociación entre HTA y fracaso del injerto se realizó utilizando los datos del *Collaborative Transplant Study*, pero dicho estudio tenía la importante limitación de no estar ajustado al grado de función renal.<sup>20</sup> Posteriormente, la revisión de los datos ajustados por función renal,<sup>6</sup> así como los resultados de distintos trabajos unicéntricos,<sup>7,21-23</sup> han permiti-

do confirmar que existe una asociación entre la presencia de HTA postrasplante y su control y el fracaso del injerto de forma independiente del rechazo agudo y la función renal (nivel de evidencia C).

Se ha sugerido que la HTA postrasplante puede ser un mecanismo de daño progresivo sobre el injerto, ya sea a través de favorecer la aparición de episodios de rechazo<sup>24</sup> o de asociarse con el grado de proteinuria.<sup>25</sup> Además, desde el punto de vista histológico, se ha mostrado que factores no inmunes como la HTA contribuyen a la aparición de un mayor grado de lesión renal crónica en pacientes estables, analizando el índice de cronicidad (índice de daño crónico del aloinjerto [CADI]) en biopsias de protocolo.<sup>26</sup>

Finalmente, uno de los pocos trabajos realizados en trasplante renal utilizando el registro de la PA de 24 horas muestra que el patrón *non-dipper* se asocia con una peor función renal y un mayor índice de resistencia en el estudio del injerto mediante *eco-doppler*.<sup>27</sup>

**Tabla 1.** Estudios revisados que valoran la relación entre HTA, supervivencia del paciente y eventos cardiovasculares

Autor	Ámbito	N	Asociación
Opelz, et al. <sup>6</sup>	Registro	24.404	- HTA 1, 3 y 5 años se asocia con supervivencia paciente
Kasiske, et al. <sup>7</sup>	Unicéntrico	1.666	- HTA se asocia con mortalidad del paciente (riesgo relativo 1,18 por cada 10 mmHg)
Ducloux, et al. <sup>8</sup>	Unicéntrico	344	- <i>Framingham Heart Score</i> y HTA se asocian con enfermedad coronaria
Tutone, et al. <sup>9</sup>	Unicéntrico	634	- HTA se asocia con mortalidad por cualquier causa
Ponticelli, et al. <sup>10</sup>	Unicéntrico	864	- HTA pretrasplante se asocia con eventos cardiovasculares
Marcen, et al. <sup>11</sup>	Multicéntrico	462	- HTA pretrasplante se asocia a cardiopatía isquémica a partir 1 año
Campistol, et al. <sup>12</sup>	Registro	3.365	- HTA 1 año no se asocia con mortalidad cardiovascular
De Mattos, et al. <sup>13</sup>	Unicéntrico	922	- HTA 3 meses no se asocia con eventos cardíacos o cerebrovasculares
Corivaud, et al. <sup>14</sup>	Unicéntrico	337	- HTA 1 año no se asocia con eventos ateroscleróticos

## BIBLIOGRAFÍA

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, et al. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología* 2006;26:31-44.
- 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;17:24-6.
- Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience with the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 2005;79:1160-3.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence (May 2001) [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp) (visitado 7 de enero de 2009).
- Opelz G, Dohler D for Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005;5:2725-31.
- Kasiske BJ, Anjum B, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1071-81.
- Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: results of a prospective study. *Kidney Int* 2004;66:441-7.
- Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, Tan CC, Rodger RSC, Geddes CC, et al. Hypertension, antihypertensive agents

- and outcome following renal transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:181-92.
10. Ponticelli A, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2006;62:1848-54.
  11. Marcen R, Morales JM, Arias M, Fernández-Juárez G, Fernández-Fresnedo G, Andrés A, et al. Ischemic heart disease after renal transplantation in patients on cyclosporine in Spain. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S286-290.
  12. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl. 3):iii62-6.
  13. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1577-81.
  14. De Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006;70:757-64.
  15. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco ALM, Ruiz JC, Rodrigo E, Sanz de Castro S, et al. Association between pulse pressure and cardiovascular disease in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005;5:394-8.
  16. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Burroughs TE, Irish W, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implication. *Am J Kidney Dis* 2005;46:720-33.
  17. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1084-90.
  18. Schankel K, Robinson J, Bloom RD, Guerra C, Rader D, Joffe M, et al. Determinants of coronary artery calcification (CAC) progression in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2007;7:2159-64.
  19. Steiner S, Winkelmayer WC, Kleinert J, Grisar J, Seidinger D, Kopp CW, et al. Endothelial progenitor cells in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:599-606.
  20. Opelz G, Wujciak T, Ritz E for the Collaborative Transplant Study. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998;53:217-22.
  21. Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, de Francisco ALM, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, et al. Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:105-9.
  22. Frei U, Schindler R, Wieters D, Grouwen U, Brunkhorst R, Koch KM. Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic renal allograft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1206-11.
  23. Cosio FG, Pelletier RP, Sedmak DD, Pesavento TE, Henry MI, Ferguson RM. Renal allograft survival following acute rejection correlates with blood pressure levels and histopathology. *Kidney Int* 1999;56:1912-9.
  24. Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento T, Henry ML, Ferguson RM, Mitchell L, et al. Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients. *Kidney Int* 2001;59:1158-64.
  25. Halimi JM, Louad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, et al. Early, low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2281-8.
  26. Ortiz F, Paavonen T, Törnroth T, Koskinen P, Finne P, Salmela K, et al. Predictors of renal allograft histologic damage progression. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:817-24.
  27. Wadei HM, Amer H, Taler SJ, Cosio FG, Griffin MD, Grande JP, et al. Diurnal blood pressure changes one year after renal transplantation: relationship to allograft function, histology and resistive index. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1607-15.