

# Etiopatogenia y metodología diagnóstica de la hipertensión arterial postrasplante renal

A. Gutiérrez-Dalmau<sup>1</sup>, A. Alonso<sup>2</sup>, S. Caparrós<sup>3</sup>, J.M. Díaz<sup>4</sup>, P. Errasti<sup>5</sup>, F. Escuin<sup>6</sup>, R. de Gracia<sup>6</sup>, J. Fijo<sup>7</sup>, P. Fraile<sup>8</sup>, A. Hernández<sup>9</sup>, M.J. Sanahuja<sup>10</sup>, R. Sánchez<sup>11</sup>, B. Sánchez<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Hospital Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup> Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. <sup>3</sup> Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

<sup>4</sup> Fundación Puigvert. Barcelona. <sup>5</sup> Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. <sup>6</sup> Hospital Universitario La Paz. Madrid.

<sup>7</sup> Hospital Infantil Universitario Virgen de Rocío. Sevilla. <sup>8</sup> Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca.

<sup>9</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>10</sup> Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia. <sup>11</sup> Hospital General de Segovia. Segovia.

<sup>12</sup> Hospital Puerta de Hierro. Madrid

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 3):5-10.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) en la población general es el resultado de la interacción entre múltiples factores etiopatogénicos. Simultáneamente, la propia HTA es un factor etiológico de primer orden de enfermedad renal avanzada y de su progresión y, por tanto, igualmente en el trasplante renal.<sup>1</sup> De este modo, la compleja red de interrelaciones que se establecen entre enfermedad renal y la HTA no se interrumpe tras el trasplante renal, sino que se mantiene e incluso incrementa su complejidad.

Pese a su elevada prevalencia y las potenciales consecuencias en términos de morbilidad para la población trasplantada, existen importantes lagunas en la información disponible para la selección bajo criterios de evidencia, tanto de los factores de riesgo más relevantes de HTA postrasplante como de las herramientas diagnósticas y de seguimiento más adecuadas en esta población.

## METODOLOGÍA

En esta sección se resumen las evidencias disponibles siguiendo el esquema explicado en metodología general. En la figura 1 se muestran las palabras clave utilizadas, así como el número de artículos obtenidos

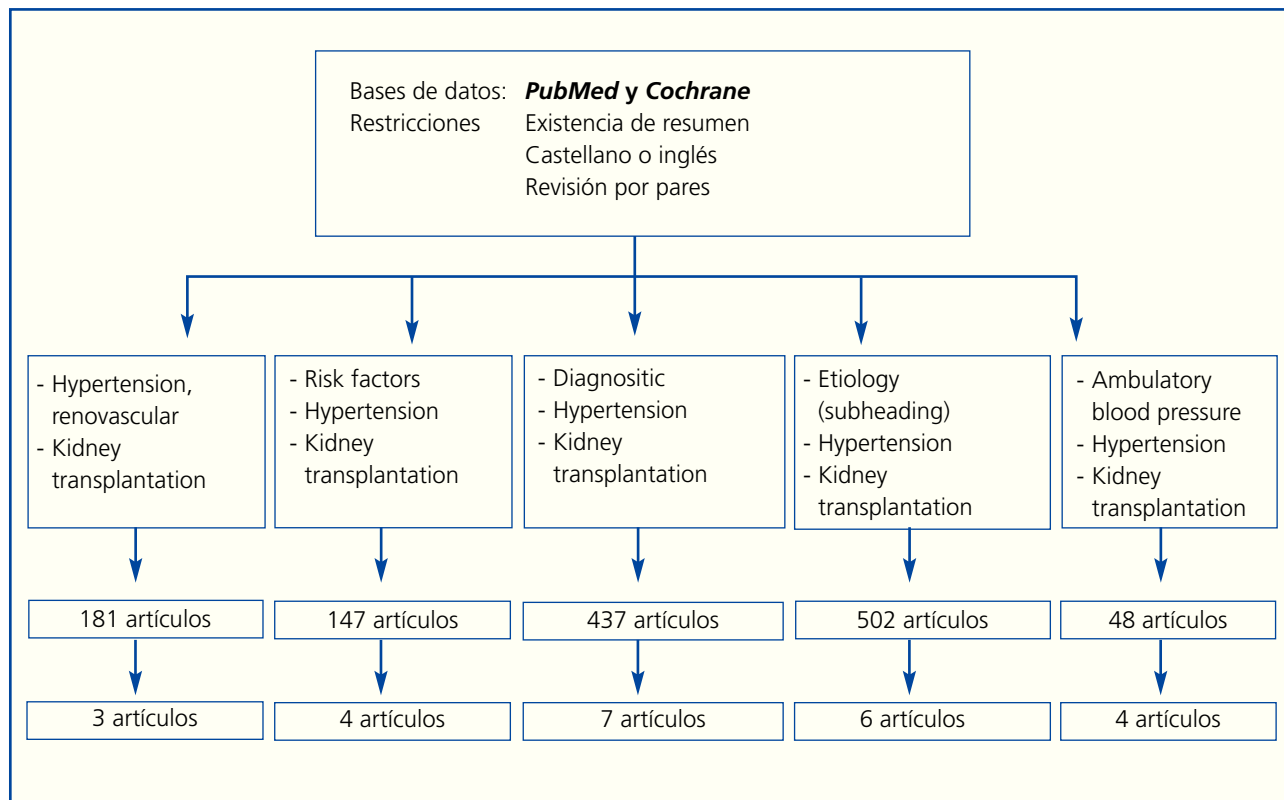
y la distribución de dichos artículos en las diversas áreas temáticas de esta revisión. Los motivos de descarte de artículos fueron la ausencia de relación directa con el tema de estudio, inconsistencia metodológica o duplicación.

## RESULTADOS

### Etiopatogenia y factores de riesgo

La etiología de la HTA postrasplante es multifactorial. Por una parte, puede deberse a la enfermedad renal primaria del receptor y al daño vascular establecido previo al trasplante, pero también puede estar relacionada con factores ligados al donante o al proceso de donación y trasplante. Tras el trasplante, se añaden otros factores como el tratamiento inmunosupresor y la disfunción crónica del injerto (tabla 1).

La mayor proporción de la información disponible en esta área proviene de estudios retrospectivos<sup>2-5</sup> (tabla 2). En ellos se analizan múltiples factores de riesgo ligados al donante o al proceso de donación que son determinantes de HTA postrasplante. Cabe destacar la edad y las lesiones de aterosclerosis aortorrenal del donante<sup>3,4</sup> (nivel de evidencia C). Otros factores también



**Figura 1.** Estrategia de búsqueda y número de artículos seleccionados para la revisión del capítulo «Etiopatogenia y metodología diagnóstica de la HTA postrasplante».

relevantes, como la presencia de función retrasada del injerto o los períodos prolongados de isquemia fría, pierden su capacidad de marcar un riesgo específico cuando la función renal postrasplante se tiene en cuenta en el análisis. Sin duda, la función renal postrasplante es el factor identificado de forma más constante, asociado a la presencia de HTA en el receptor (nivel de evidencia C).

La enfermedad renal primaria del receptor también se ha ligado al ulterior desarrollo de HTA postrasplante. La enfermedad renal poliquística del adulto parece asociarse a un menor riesgo.<sup>2</sup> En la población española se ha demostrado que estos pacientes acceden al trasplante con un menor índice de comorbilidad global y, más específicamente, menores tasas de enfermedad cardiovascular asociada.<sup>6</sup> De forma contraria, la glomerulonefritis crónica en población pediátrica y la nefropatía diabética en adultos se han asociado a un

incremento en el riesgo de HTA postrasplante.<sup>4,5</sup> Independientemente de la enfermedad renal primaria, la presencia de HTA pretrasplante constituye un factor predictivo de su desarrollo posterior. Por último, y también ligado al receptor, el índice de masa corporal guarda una relación estrecha, tanto en adultos como en población pediátrica, con la presencia de HTA postrasplante<sup>3-5</sup> (nivel de evidencia C).

El tratamiento inmunosupresor se relaciona de diversas formas con la génesis de la HTA postrasplante. La HTA es un probado efecto secundario del tratamiento crónico con esteroides, incluso a dosis bajas, que se suma a la dislipemia y a la alteración del metabolismo de la glucosa producida por estos fármacos, en el incremento de riesgo cardiovascular del paciente trasplantado.<sup>7-9</sup>

Los fármacos inhibidores de la calcineurina participan en la fisiopatología de la HTA por múltiples

**Tabla 1.** Factores etiopatogénicos relacionados con la HTA postrasplante**Factores pretrasplante**

- HTA preexistente
- Índice de masa corporal
- Enfermedad renal primaria

**Factores relacionados con el donante**

- Donante de edad avanzada
- Antecedentes de HTA en el donante

**Factores relacionados con el trasplante**

- Períodos prolongados de isquemia
- Función inicial retrasada

**Tratamiento inmunosupresor**

- Esteroides
- Inhibidores de la calcineurina

**Complicaciones técnicas**

- Estenosis arteria renal
- Linfocele compresivo u obstrucción ureteral

**Disfunción crónica del injerto**

vías. Inducen vasoconstricción de la arteriola aferente, incremento de la reabsorción de sodio, disfunción endotelial y activación del SRA. Además, de forma independiente a los fenómenos hemodinámicos, estos agentes inducen cambios histológicos en el riñón que favorecen el progresivo deterioro de la función renal y, secundariamente, el desarrollo de HTA.<sup>10</sup> Aunque la ciclosporina (CSA) y el tacrolimus (TAC) comparten un perfil de efectos secundarios muy similar, CSA se asocia a un mayor riesgo de HTA postrasplante.<sup>11-13</sup> En pacientes con trasplante renal *de novo*, el estudio aleatorizado publicado por Margreiter et al. demuestra, sobre un total de 560 pacientes tratados con CSA microemulsión *versus* TAC, una diferencia en la incidencia de HTA postrasplante del 7,5% a favor del pri-

mero (CSA 23,2% vs. TAC 15,7%;  $p = 0,032$ ).<sup>11</sup> En el mismo sentido, la conversión de CSA a TAC en el paciente estable demuestra un efecto beneficioso sobre las cifras de PA.<sup>13</sup>

**Diagnóstico y seguimiento**

Actualmente, los criterios diagnósticos, y que a su vez fijan los objetivos de tratamiento, han quedado definidos con los recientes consensos internacionales, aunque su uso supone la extrapolación de datos de la población general a este grupo particular de pacientes (ver apartado «Tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante renal»).

A pesar de sus limitaciones, la presión arterial (PA) casual, es decir, la PA tomada en la consulta médica por personal entrenado, sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico de la HTA.<sup>14</sup> Sin embargo, para el seguimiento a largo plazo puede ser un instrumento insuficiente (tabla 3).

Diversos estudios muestran que el patrón *non-dipper* y la HTA enmascarada son hechos frecuentes en la

**Tabla 2.** Factores que identifican a los pacientes con un riesgo más elevado de HTA postrasplante**Ligados al donante**

- Edad
- Aterosclerosis

**Ligados al receptor**

- HTA pretrasplante

**Ligados al trasplante**

- Función renal
- Proteinuria
- Tratamiento con anticalcineurínicos (especialmente CSA)
- Índice de masa corporal

**Tabla 3.** Recomendaciones en el diagnóstico y el seguimiento de la HTA postrasplante

- La medida de la PA casual es la técnica estándar para la medición de la PA
- El paciente trasplantado sufre con frecuencia HTA enmascarada y alteraciones del ritmo circadiano de PA, incluyendo patrones *non-dipper* e hipertensión nocturna. Estos patrones incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y de progresión de la IRC
- La MAPA de forma sistemática puede mejorar el diagnóstico y el control de la HTA postrasplante
- La MAPA estaría especialmente indicada en caso de disfunción crónica del injerto
- La MAPA con aparatos validados mejora el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento

población trasplantada. La prevalencia de estas alteraciones guarda una relación inversa con el grado de función renal<sup>15-19</sup> (nivel de evidencia B). La realización de la monitorización ambulatoria de PA (MAPA) de forma sistemática tras el trasplante renal podría mejorar el diagnóstico y el control de la HTA postrasplante. Además, la MAPA podría ser superior a la PA casual como predictor de daño renal y en órganos diana.<sup>19</sup> La MAPA estaría especialmente indicada en pacientes con disfunción crónica del injerto, definida por la presencia de proteinuria (>300 mg/24 h) o incremento igual o superior al 20% de la creatinina plasmática en los últimos 12 meses (nivel de evidencia D).

Por otra parte, la automedida de la PA (AMPA) mediante dispositivos semiautomáticos debidamente validados puede suponer una valiosa ayuda en el seguimiento.<sup>20</sup> La AMPA elimina el efecto «bata blanca», mejora la evaluación de la respuesta al tratamiento antihipertensivo, ayuda a interpretar los síntomas de hipotensión en pacientes bajo tratamiento farmacológico y mejora la adherencia al tratamiento<sup>14,18,19</sup> (nivel de evidencia D).

### Diagnóstico: hipertensión renovascular

La hipertensión renovascular (HRV) merece la consideración especial de tratarse de una causa potencialmente curable de HTA postrasplante. La Estenosis de Arteria Renal (EAR) es además una causa de disfunción renal y tiene una incidencia reconocida creciente (1-20%) a medida que mejoran los métodos no invasivos para su diagnóstico. En la literatura revisada existe una clara coincidencia en que la ecografía-*doppler* renal es la prueba diagnóstica indicada para el despistaje de esta entidad<sup>21,22</sup> (nivel de evidencia B).

El período de riesgo para el desarrollo de EAR es máximo inmediatamente postrasplante y se extiende hasta los primeros dos años de seguimiento. En este intervalo estaría recomendada la realización sistemática de un *doppler* específicamente dirigido al diagnóstico de la EAR. Se propone una exploración un mes tras el trasplante, y al cumplir 12 y 24 meses de seguimiento postrasplante (nivel de evidencia D). En cualquier caso, la presencia de datos clínicos sugestivos de EAR<sup>23</sup> impone la realización sin demora de un *doppler* sobre la arteria renal del injerto (figura 2) (nivel de evidencia C).

Tras la ecografía-*doppler* renal confirmatoria o, incluso, tras una exploración negativa con alta sospecha clínica, la arteriografía sigue siendo el patrón de referencia en el diagnóstico de la EAR (nivel de evidencia C). Además, esta exploración puede seguirse de una maniobra potencialmente terapéutica, la angioplastia con o sin colocación de *stent*. Actualmente, y con el creciente perfeccionamiento y accesibilidad de la angio-RM y la angio-TC, pruebas que demuestran una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EAR,<sup>24</sup> parece indicado utilizar estas pruebas como escalón previo a la arteriografía en aquellos casos que presentan dudas diagnósticas, siempre que estas pruebas no estén contraindicadas (nivel de evidencia D). Dada la ausencia de unos criterios hemodinámicos claramente estandarizados para el diagnóstico de la EAR, la utilización adecuada de un árbol diagnóstico escalonado puede mejorar la indicación de la arteriografía y los resultados a largo plazo de la angioplastia (figura 2).

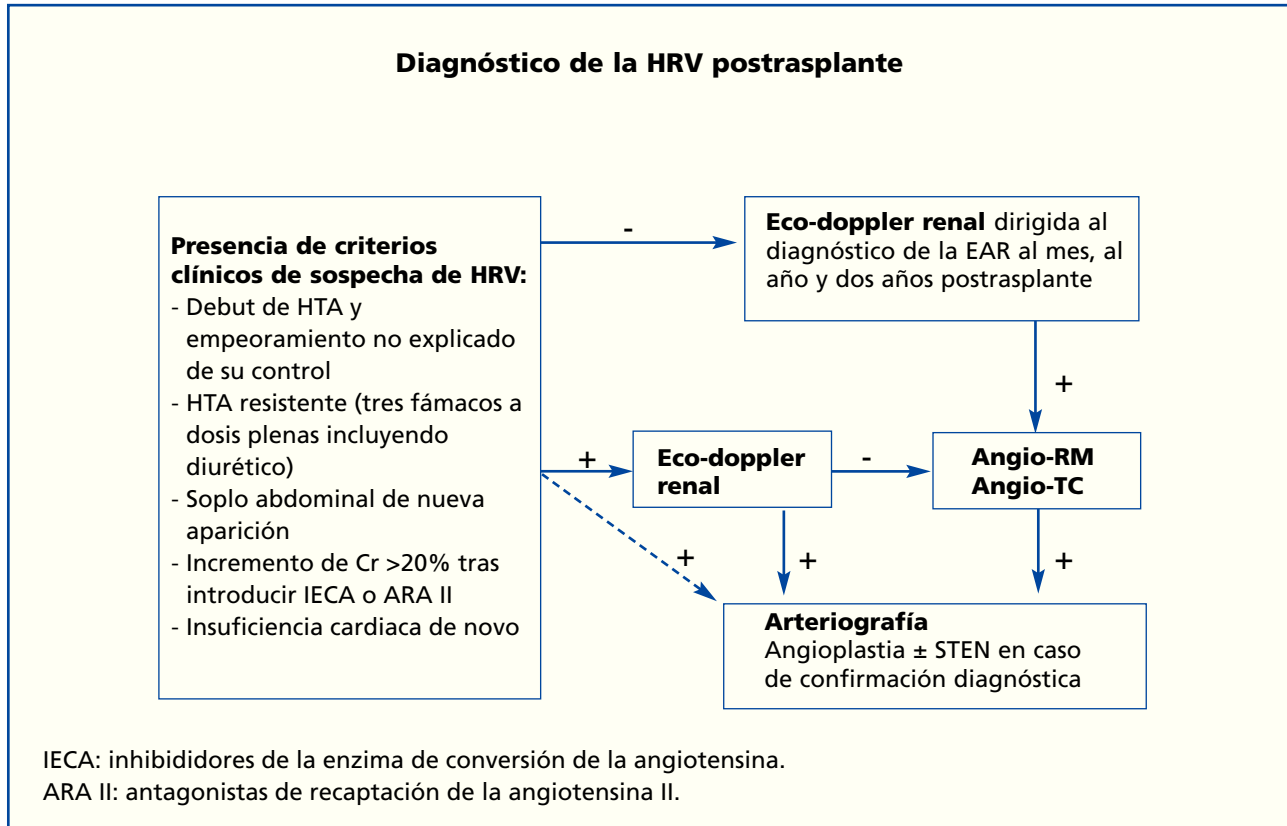


Figura 2. Árbol diagnóstico de la HRV postrasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ceballos M, López-Revuelta K, Saracho R, García López F, Castro P, Gutiérrez JA, et al. Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2002 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. 2005;25:121-9.
- Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Fernández Rivera C, Valdés F. Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:21-8.
- Ducloux D, Motte G, Kribs M, Abdelfatah AB, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, et al. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol* 2002;57:409-13.
- 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.
- Nagasako SS, Nogueira PC, Machado PG, Pestana JO. Risk factors for hypertension 3 years after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1363-8.
- Cléries M, Vela E, Darnell A, Torra R; Comité de Registro de enfermos renales de Cataluña. Características de los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante en tratamiento renal sustitutivo en Cataluña. Período 1984-1994. *Nefrología* 1996;16:242-8.
- Hricik DE, Kupin WL, First MR. Steroid-free immunosuppression after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:S10-S16.
- Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:829-39.

9. Morales JM, Domínguez-Gil B, Gutiérrez MJ. Impact of immunosuppression in the cardiovascular risk profile after renal transplantation I. *Nefrología* 2006;26:181-94.
10. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
11. Margreiter R. European Tacrolimus vs. Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-6.
12. Kramer BK, Zulke C, Kammerl MC, Schmidt C, Hengstenberg C, Fischeder M, et al. European Tacrolimus vs. Cyclosporine Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:982-7.
13. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JJ, Christiaans MH, Vos PF, et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1880-8.
14. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111:697-716.
15. Kooman JP, Christiaans MH, Boots JM, van Der Sande FM, Leunissen KM, van Hooff J. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1170-6.
16. Haydar AA, Covic A, Jayawardene S, Agharazii M, Smith E, Gordon I, et al. Insights from ambulatory blood pressure monitoring: diagnosis of hypertension and diurnal blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;77:849-53.
17. Krmar RT, Berg UB. Long-term reproducibility of routine ambulatory blood pressure monitoring in stable pediatric renal transplant recipients. *Am J Hypertens* 2005;18:1408-14.
18. Stenehjem AE, Gudmundsdottir H, Os I. Office blood pressure measurements overestimate blood pressure control in renal transplant patients. *Blood Press Monit* 2006;11:125-33.
19. Wadei HM, Amer H, Taler SJ, Cosio FG, Griffin MD, Grande JP, et al. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1607-15.
20. División JA, Artigao JM. Automedidas domiciliarias y monitorización ambulatoria. ¿Técnicas alternativas y/o complementarias? *Nefrología* 2002;22:21-6.
21. Erley CM, Duda SH, Wakat JP, Sökler M, Reuland P, Müller-Schauenburg W, et al. Noninvasive procedures for diagnosis of renovascular hypertension in renal transplant recipients —a prospective analysis. *Transplantation* 1992;54:863-7.
22. Rengel M, Gomes-Da-Silva G, Incháustegui L, Lampreave JL, Robledo R, Echenagusia A, et al. Renal artery stenosis after kidney transplantation: diagnostic and therapeutic approach. *Kidney Int Suppl* 1998;68:S99-S106.
23. Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P, Anglade MC, et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant* 2006;6:95-9.
24. Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, Liakopoulos V, Kapsalaki E, Koukoulis G, et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail* 2007;29:295-302.