

Tratamiento de la hiperlipemia postrasplante

Antonio Franco¹, Carlos Gómez-Alamillo², Alberto Rodríguez-Benot³, Ángel Alonso-Hernández⁴, Ana Fernández⁵, Teresa García-Álvarez⁶, Gonzalo Gómez-Marqués⁷, Francisco M. González⁸, Francisco Llamas⁹, Miguel A. Muñoz¹⁰, Carmen de Gracia¹¹, Ana Ramos¹², Enrique Luna¹³, Alicia Mendiluce¹⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital General de Alicante

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital General de Albacete

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

¹² Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

¹⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de Valladolid

Nefrología Sup Ext 2013;4(4):41-5

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Nov.12342

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es en la actualidad la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con enfermedad renal crónica y portador de un trasplante renal funcionante^{1,2}.

En estos pacientes la dislipemia es un hallazgo frecuente, ya que aproximadamente el 44 % de los receptores presentan niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) superiores a 100 mg/dl seis meses después del trasplante y el 40 % reciben tratamiento con estatina³.

En la población general existe una importante correlación entre un nivel elevado de colesterol y el incremento del

riesgo de enfermedades coronarias, estando bien establecido que la reducción del nivel de la fracción LDL condiciona una disminución significativa de la mortalidad y morbilidad cardiovascular⁴.

Estos datos se han extrapolado a la población trasplantada, pero el estudio ALERT, el único estudio prospectivo aleatorizado diseñado para evaluar la efectividad de una estatina, fluvastatina, en la reducción de eventos cardíacos en receptores de trasplante renal, no pudo demostrar dicha efectividad en la variable principal compuesta por muerte cardíaca, infarto de miocardio no mortal e intervención coronaria, aunque sí logró una reducción significativa en el nivel de colesterol y un descenso de la muerte por causa cardíaca sola o combinada con el infarto no mortal⁵.

Debemos añadir que la dislipemia puede asociarse además a un descenso de la función renal y al desarrollo de nefropatía crónica del injerto^{6,7}.

Correspondencia: Antonio Franco
Servicio de Nefrología.
Hospital General de Alicante.
franco_ant@gva.es

Revisiones cortas

La valoración conjunta de todos estos datos sugiere la necesidad de un control estricto de la dislipemia en el paciente trasplantado, de cara a mejorar la supervivencia de injerto y paciente, pero está en discusión la periodicidad en su monitorización y el objetivo terapéutico a alcanzar en esta población.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

La guía Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) de 2004 para el manejo de la dislipemia considera a la población de trasplante renal como de alto riesgo cardiovascular y recomienda unos objetivos terapéuticos exigentes⁸ que creemos adecuados y son mostrados con mínimas modificaciones en la figura 1.

En cuanto a la periodicidad de la monitorización, aconseja una valoración del perfil lipídico en los primeros seis meses postrasplante, al año, y posteriormente cada año o en caso de aparición de factores que pudieran condicionar su variación⁸.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN EL TRASPLANTE RENAL

Estilo de vida

La adopción de medidas higiénico-dietéticas debe considerarse el pilar inicial en el control de la dislipemia en el receptor de trasplante renal y no deben ser sustituidas en ningún caso por tratamiento farmacológico⁹⁻¹¹.

La incorporación a la dieta de proteínas de soja, fibra y nueces puede significar una disminución del nivel de la fracción LDL de más del 12 %⁹, mientras que un incremento del ejercicio físico se ha asociado a un descenso de la mortalidad cardiovascular en receptores de trasplante renal⁹. La tabla 1 muestra las principales recomendaciones higiénico-dietéticas a seguir.

Dislipemia e inmunosupresión

El uso de fármacos inmunosupresores en el trasplante renal representa un factor de riesgo sobreañadido para el desarrollo de dislipemia en estos pacientes.

Es siempre aconsejable una valoración individualizada del receptor, tomando en consideración su riesgo inmunológico, los efectos secundarios de diferentes inmunosupresores, el riesgo cardiovascular y la estimación de la supervivencia del paciente y el injerto prevista de cara a elegir el tratamiento inmunosupresor más apropiado¹².

Como norma general, es aconsejable la minimización y en lo posible la eliminación de los esteroides, lo que condiciona una mejoría del perfil lipídico del receptor ya demostrada en los estudios con temprana retirada de los esteroides¹³.

La ciclosporina disminuye la síntesis de ácidos biliares procedentes del colesterol y su transporte al intestino¹⁴ es por lo que presenta una incidencia de dislipemia de reciente aparición superior a la condicionada por tacrolimus (FK)¹⁵, por lo que su cambio por este fármaco podría estar indicado en algunos pacientes, siendo siempre importante la minimización de las dosis de cualquiera de los dos fármacos¹⁵. Además, la ciclosporina compite en su metabolismo con algunas de las estatinas, siendo su uso con simvastatina motivo de advertencia por la Food and Drug Administration¹⁴.

Finalmente, los inhibidores de la m-TOR condicionan un incremento del nivel de colesterol y triglicéridos dependiente de la dosis por lo que es recomendable la reducción de sus niveles y valorar su cambio en caso de dislipemias severas teniendo siempre en cuenta la relación beneficio-riesgo¹⁶.

Tabla 1. Recomendaciones higiénico-dietéticas

Ejercicio moderado (3 horas/semana)
Dieta pobre en grasas saturadas
Toma de frutas, verduras, legumbres, soja, nueces
Pérdida ponderal (IMC: 20-27,5 kg/m ²)
Abstención de consumo de alcohol (triglicéridos)

IMC: índice de masa corporal.

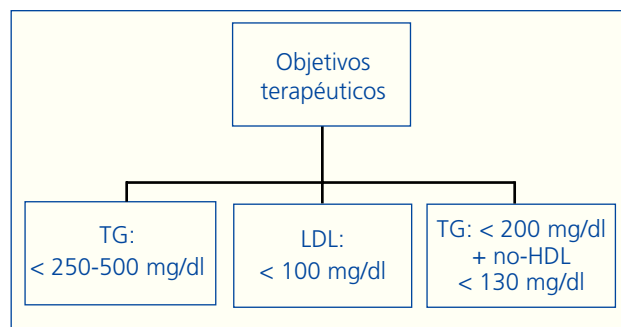


Figura 1. Conocimiento, tratamiento farmacológico y control de la hipercolesterolemia en la población española de 18 y más años en 2008-2010.

Control de la colesterolemia: colesterol LDL < 130 mg/dl (< 100 mg/dl en diabéticos o con enfermedad cardiovascular). Los porcentajes se han calculado sobre todos los sujetos con colesterol LDL alto (≥ 130 mg/dl o en tratamiento con fármacos hipolipemiantes).

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

Fuente: referencia 6.

Grados de intervención

Las recomendaciones terapéuticas de los diferentes grados de dislipemia en el receptor de trasplante renal se muestran en la tabla 2.

Hipolipemiantes

Estatinas

Las estatinas son el fármaco más usado como tratamiento hipolipemiante, ya que reducen significativa-

Tabla 2. Grados de Intervención

- LDL 100-129 mg/dl: estilo de vida (3 meses)
- Si continúa LDL > 100 mg/dl: añadir estatinas
- Triglicéridos > 200mg/dl + no HDL > 130 mg/dl: estilo de vida + estatinas
- Triglicéridos > 250 < 500 mg/dl: estilo de vida.
 - Triglicéridos < 500 mg/dl : estilo de vida.
 - Control posible hiperglucemia.
 - Omega 3
 - Fibratos (genfibrocilo: no si FG < 30 ml/min)
 - Uso otros fibratos menos aconsejado

FG: filtrado glomerular.

mente el nivel de la fracción LDL del colesterol con buena tolerancia^{4,5}. Tienen como efecto colateral una moderada reducción del nivel de triglicéridos y una discreta elevación de la fracción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), con efectos pleiotrópicos que incluyen propiedades antiinflamatorias y modulan la función endotelial¹⁷.

La tabla 3 muestra las propiedades farmacocinéticas y las dosis recomendadas en el trasplante renal de las diferentes estatinas.

Los efectos secundarios principales de este grupo de fármacos son la elevación de las transaminasas en el 1-3 % de los pacientes dependiente de las dosis y casi generalmente reversible, siendo el fallo hepático extremadamente raro¹⁸. La miopatía tiene una presentación variable, pero no superior al 3 % de los receptores¹⁹. El uso de ciclosporina potencia los efectos secundarios de algunas estatinas al competir en vía metabólica y elevar su nivel sérico favoreciendo su toxicidad, como es el caso de simvastatina, atorvastatina y lovastatina, pero fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina tienen una vía metabólica distinta que no condiciona un riesgo similar de interacciones¹⁴.

Ezetimibe

Es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol. La adición de este fármaco a las estatinas en receptores de trasplantes renal con dislipemia no controlada es sumamente eficaz reduciendo la fracción LDL significativamente^{20,21}.

Omega 3

Varios estudios en trasplante renal han sugerido los posibles beneficios del uso de omega 3 en trasplante renal²², pero Tattioni, en un metaanálisis con un total de 812 receptores, no pudo demostrar beneficio alguno con su administración, aunque es eficaz en reducir el nivel de triglicéridos²³.

La asociación de omega 3 con estatinas podría ser una buena combinación de cara a mejorar el perfil lipídico en

Revisiones cortas

Tabla 3. Estatinas: propiedades farmacocinéticas y dosis recomendadas en el trasplante renal

Fármaco	Biodisponibilidad	Excreción	Efectos en la alteración renal/hepática	Rango de dosis
Atorvastatina	Absorción extensa 14 % con biodisponibilidad absoluta tras metabolismo de primer paso vía CYP3A4	Metabolizado < 2 % orina	Niveles plasmáticos no afectados en la insuficiencia renal e incrementados en la enfermedad hepática severa	10 a 40 mg
Fluvastatina	98 % absorbido 24 % con biodisponibilidad absoluta tras metabolismo de primer paso vía CYP2C9	Metabolizado < 6 % orina, 90 % fecal	Niveles plasmáticos aumentados en la enfermedad hepática severa	10 a 40 mg
Pravastatina	34 % absorbido 17 % biodisponibilidad absoluta tras metabolismo de primer paso	Metabolizado 20 % orina, 70 % fecal	Niveles plasmáticos aumentados en la enfermedad renal y hepática severa	10 a 40 mg
Rosuvastatina	20 % absorbido 8 % biodisponibilidad absoluta tras metabolismo de primer paso vía CYP3A4	Metabolizado orina 10 %, 90 % fecal	Niveles plasmáticos aumentados en la enfermedad renal y hepática severa	5 a 20 mg
Simvastatina	60 a 80 % absorbido 5 % biodisponibilidad absoluta tras metabolismo de primer paso vía CYP3A4	Metabolizado 13 % orina, 60 % fecal	Niveles plasmáticos aumentados en la enfermedad renal y hepática severa	10 a 40 mg

los receptores de trasplante renal (tabla 2), ya que es eficaz en el descenso de triglicéridos²² (tabla 2).

Fibratos

Los fibratos pueden reducir de manera eficaz el nivel de triglicéridos, la fracción LDL y además elevar la HDL, pero su uso está asociado a un riesgo aumentado de miotoxicidad, en particular si se usa en asociación con estatinas¹⁸, por lo que esta combinación debe ser evitada en lo posible (tabla 2).

Ácido nicotínico

Este fármaco no es utilizado en nuestro medio debido a sus importantes efectos secundarios, como envejecimiento cutáneo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea y prurito²⁴, aunque su uso es contemplado en las guías americanas¹⁹.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-52.
2. Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemia heart disease, a major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995;60:451-7.
3. Renal Data System USRDS. Database (database on the internet). Bethesda MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases; 2009.

4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trial. *Lancet* 2010;376:1670-81.
5. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al.; on behalf of the ALERT Study Investigator. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: A Multicentre randomised placebo controlled Trial. *Lancet* 2003;361:2024-30.
6. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260-9.
7. Dimeny E, Felsstrom B, Larsson E, Walhberg J, Lithell H. The role of lipoprotein abnormalities in chronic vascular rejection after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2036-9.
8. Kasiske B, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, Levin A, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipemias in kidney transplant patients: A report from the Managing Dyslipemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4:13-53.
9. Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B, Kendall CW, Faulkner D, Cermakova L, et al. Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering food given at two levels of intensity of dietary advice serum lipids and hyperlipidemia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2011;306:831-9.
10. Zelle DM, Corpeleyn E, Slok RP, de Greef MH, Gans RO, van der Heide JJ, et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all cause mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:898-905.
11. Sutton D, Davey T, Venkatraman G, Hart K. Can a functional food exert a cholesterol lowering effect in renal transplant patients? *J Ren Care* 2009;35(1):42-7.
12. Wong W, Venetz JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 2005;80(3):289-96.
13. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Velhuisen P. A prospective randomised double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008;248:564-77.
14. de Groen PC. Cyclosporine, low density lipoprotein and cholesterol. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1012-21.
15. Ekberg H, Benasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1876-85.
16. Kasiske B, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors dislipemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1384-92.
17. Blum A, Shanbreg R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009;203:325-30.
18. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech D, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
19. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1975-82.
20. Chuang P, Langone AJ. Ezetimibe reduces low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in renal transplant patients resistant to HMG-CoA reductase inhibitor. *Am J Ther* 2007;14(5):438-41.
21. Savvidaki E, Koukoulaki M, Benou A, Roumeliotou M, Fourtounas C, Kalliakmani P, et al. Ezetimibe is effective in the treatment of persistent hyperlipidemia of renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2011;75(2):107-12.
22. Rodríguez AP, Bonis E, González Posada JM, Torres A, Pérez L, Domínguez ML, et al. Tratamiento de la dislipemia postrasplante renal: efecto comparativo entre lovastatina y ácidos grasos insaturados omega 3. *Nefrología* 1997;17:49-54.
23. Tatsioni A, Chung M, Sun Y, Kupelnick B, Lichtenstein AH, Perrone R, et al. Effects of fish oil supplementation on kidney transplant. A systematic review and meta-analysis of randomized conducted trials. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2462-70.
24. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.