

Lípidos y riesgo cardiovascular postrasplante renal

Laura Cañas¹, Juan J. Amenábar², Gema Ariceta³, Isabel Beneyto⁴, Carmen Bernis⁵, Natividad Calvo⁶, José F. Crespo⁷, Patricia Delgado⁸, Roberto Gallego⁹, Ernesto Gómez¹⁰, Francesc Moreso¹¹, Manuel A. Rodríguez¹², Eugenia Sola¹³

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya

³ Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

¹² Servicio de Nefrología. Hospital Torrecárdenas. Almería

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología Sup Ext 2013;4(4):28-34

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Nov.12340

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) producida por la aterosclerosis de la pared arterial y por fenómenos de trombosis se considera la principal causa de muerte prematura en Europa y su frecuencia aumenta en los países en desarrollo¹.

La incidencia de ECV es muy elevada en la población con insuficiencia renal crónica y en los pacientes trasplantados renales. Después del trasplante renal se suma un gran número de factores de riesgo que aceleran el proceso de ateromatosis y el desarrollo de lesiones estructurales cardíacas con disfunción ventricular (hipertrofia ventricular izquierda y cardiopatía isquémica). El resultado de todos estos procesos es la ECV, que puede afectar al 30-40 % de esta población y es considerada

la primera causa de morbimortalidad en los pacientes trasplantados renales².

Su prevalencia, ajustada por edad y sexo, es superior a la de la población general e inferior a la de la población en programa de diálisis.

El aumento de la mortalidad producida por la ECV provocó que hace algunos años se empezaran a investigar los principales factores de riesgo relacionados con esta patología, con el objetivo de intentar disminuir su incidencia y la mortalidad que ocasionaban. Estudios como el de Framingham³ identificaron los siguientes factores de riesgo considerados mayores: edad avanzada, tensión arterial sistólica elevada, tabaquismo, diabetes e hiperlipidemia. Estudios posteriores de intervención mostraron como el control de algunos de estos factores de riesgo mediante medidas terapéuticas reducía la mortalidad cardiovascular.

En relación con los principales factores de riesgo cardiovascular, los pacientes trasplantados renales deben ser

Correspondencia: Laura Cañas

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

laucanyas78@hotmail.com

considerados como población de alto riesgo cardiovascular en el manejo de la dislipemia², ya que esta tiene un impacto negativo sobre la supervivencia de estos pacientes.

DEFINICIONES

Es importante definir algunos aspectos básicos relacionados con el concepto de ECV.

Evento cardiovascular

La presencia de un evento cardiovascular se define como la aparición de un evento cardíaco, evento cerebrovascular o cualquier evento a nivel vascular periférico.

- **Evento cardíaco:** incluye la aparición de un infarto agudo de miocardio (IAM) o *angor pectoris*, o la realización de un *bypass* o angioplastia coronaria.
- **Evento cerebrovascular:** aparición de un accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o la realización de una endarterectomía carotídea.
- **Evento a nivel de la circulación arterial periférica:** amputación de una extremidad, clínica de claudicación intermitente o revascularización a nivel de las extremidades.

Se ha descrito que los pacientes que han sufrido un evento cardiovascular antes del trasplante renal tienen más riesgo de morbimortalidad cardiovascular postrasplante renal⁴.

Dislipemia

La dislipemia se define como la aparición de cualquier alteración en la concentración, la composición o cualquier cambio en la función de las lipoproteínas en plasma, que se asocia a un incremento del riesgo de desarrollo de la aterosclerosis¹.

La dislipemia en los pacientes trasplantados se define como la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- Colesterol total > 200 mg/dl.
- Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) > 100 mg/dl.

- Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl (varones) y < 45 mg/dl (mujeres).
- Triglicéridos > 150 mg/dl.
- Colesterol no-HDL > 130 mg/dl.

El colesterol no-HDL se obtiene de la diferencia entre el colesterol total y el colesterol transportado por las HDL, lo cual incluye las LDL y los remanentes de las lipoproteínas de muy baja densidad. La fórmula para su cálculo es:

$$\text{Colesterol no-HDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL}$$

Muchos factores pueden influir en la aparición de la dislipemia en los pacientes trasplantados, entre los que se encuentran los fármacos inmunosupresores, la presencia de proteinuria o cambios en el filtrado glomerular, factores que pueden alterar los niveles de lipoproteínas. Por este motivo se recomienda un control de la dislipemia más estricto que en la población general².

Se recomienda monitorizar el perfil lipídico en todos los pacientes trasplantados renales en fase estable²:

- A los 2-3 meses postrasplante renal.
- A los 2-3 meses después de modificar el tratamiento inmunosupresor o tratamiento hipolipemiante.
- Posteriormente al menos una vez al año.

Se deben analizar otras posibles causas secundarias de dislipemia en los pacientes trasplantados⁵, como son: hipotiroidismo, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, tratamiento con diuréticos o betabloqueantes o disfunción del injerto renal, entre otras.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La incidencia de ECV en la población trasplantada, tal y como se ha comentado anteriormente, es entre dos y cinco veces superior a la observada en la población general. Asimismo, la mortalidad cardiovascular en la población trasplantada es significativamente superior a la de la población general de similar edad y sexo⁶, y es menor en comparación con los pacientes en diálisis incluidos en lista de espera de trasplante renal⁷.

Revisiones cortas

Estas diferencias se han explicado en parte por el aumento y el gran impacto de los factores de riesgo clásicos que afectan a la población general, entre los que están incluidos el hábito tabáquico, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia⁸, y a la presencia de otros factores de riesgo propios del paciente trasplantado renal, como son la inmunosupresión y la disfunción del injerto renal⁹.

Existe suficiente evidencia basada en estudios observacionales que pone de manifiesto como, aparte de la dislipemia, la presencia de algunos factores de riesgo cardiovascular «no tradicionales» o «emergentes», como los valores de calcio, fósforo, hormona paratiroidea intacta (CKD-BMD: *chronic kidney disease-mineral bone disorder*), homocisteína o el estado de inflamación-oxidación de estos pacientes, juega un papel importante en la patogénesis de la ECV en los pacientes con enfermedad renal crónica².

Tal y como podemos observar en la tabla 1, se han identificado, pues, tanto factores previos al trasplante como factores propios del trasplante renal que contribuyen a la patología cardiovascular de estos pacientes. Kasiske et al.¹⁰ demostraron que el riesgo de IAM asociado a diabetes, HTA o dislipemia era significativamente mayor en la población trasplantada con respecto a la población general utilizando el *score* de Framingham.

DISLIPEMIA Y TRASPLANTE RENAL

La dislipemia postrasplante renal es una alteración metabólica que aparece de forma precoz (a partir de los tres meses postrasplante) y que persiste a lo largo de la evolución del trasplante renal. Históricamente la prevalencia de la dislipemia en los trasplantados renales era superior al 80 %, pero estudios recientes describen como las nuevas terapias inmunosupresoras permiten disminuir la prevalencia de la dislipemia, de tal forma que en la actualidad el 44-50 % de los trasplantados presentan unos valores de colesterol LDL superiores a 100 mg/dl entre los seis meses y el primer año postrasplante renal⁵.

Aunque la etiología de la dislipemia postrasplante es multifactorial, los factores que más se han relacionado con su aparición son: la edad, el sexo masculino, la predisposición genética, la presencia de determinados trastornos metabólicos (dieta, obesidad, diabetes mellitus), la presencia de proteinuria, la disfunción del injerto, la medicación antihipertensiva y el tratamiento inmunosupresor (esteroides, anticalcineurínicos e inhibidores de mTOR). Aunque cada uno contribuye de forma diferente y con una importancia relativa, se puede afirmar que el tipo de inmunosupresión es el factor que más importancia tiene en el desarrollo de la hiperlipidemia postrasplante renal¹¹.

La patogénesis de la dislipemia en el paciente trasplantado renal no es bien conocida.

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal

FR clásicos	FR no clásicos	FR postrasplante renal
Hipertensión arterial	Uremia (enfermedad renal crónica)	Inmunosupresión
Diabetes mellitus	Arteriosclerosis previa	Disminución filtrado glomerular
Dislipemia	AMOM (CKD-MBD)	Infecciones (CMV)
Hábito tabáquico	Intolerancia a la glucosa	Anemia
Obesidad	Inflamación crónica	Proteinuria
Sedentarismo	Estrés oxidativo	

AMOM: alteración del metabolismo óseo-mineral (en inglés: *chronic kidney disease-mineral bone disorder*);

CMV: citomegalovirus; FR: factores de riesgo.

El perfil lipídico es diferente en los pacientes con insuficiencia renal crónica respecto a los pacientes trasplantados renales:

- El patrón característico de la dislipemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica se caracteriza por unos niveles de colesterol total normales, descenso en el colesterol LDL y colesterol HDL, y unos valores de triglicéridos elevados¹².
- El patrón característico de la dislipemia en el trasplante renal se caracteriza por una elevación del colesterol total y el colesterol LDL en el 40-60 % de los receptores en situación clínica estable. Los niveles de triglicéridos son normales o ligeramente elevados (15-30 % de los casos) y los valores de colesterol HDL suelen ser normales¹².

La apolipoproteína (apo) B está aumentada y la apo A1 es normal¹³. Los niveles de lipoproteína A están elevados en pacientes con diferentes grados de deterioro de la función renal¹⁴ y descienden después del trasplante, aunque pueden estar más o menos elevados en función del tratamiento inmunosupresor, el grado de insuficiencia renal o los niveles de proteinuria. Este patrón descrito es diferente del de los pacientes en diálisis.

En estudios observacionales, se ha mostrado una asociación independiente entre las anomalías en los niveles de colesterol y la ECV.

Por lo tanto, la dislipemia es un factor de riesgo cardiovascular que se relaciona con el desarrollo de enfermedad coronaria en el paciente trasplantado.

El primer estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, controlado, que analiza el efecto del manejo de la dislipemia en los pacientes trasplantados renales, es el denominado estudio ALERT (Assessment of LEscol in Renal Transplantation)¹⁵. Este estudio, que incluye a más de 2000 receptores de un trasplante renal, muestra una disminución del 32 % de los niveles plasmáticos de colesterol LDL en el grupo de pacientes tratados con estatinas (fluvastatina) frente al grupo placebo control. Además, el grupo tratado con fluvastatina se asoció a una reducción del 35 % en la

incidencia de riesgo de aparición de eventos cardíacos a los cinco años de seguimiento ($p = 0,005$)¹⁶. Se ha descrito que por cada aumento de 1 mmol/l (39 mg/dl) en el colesterol LDL se incrementa el riesgo de muerte cardíaca o IAM no fatal en un 41 %¹⁵ (riesgo relativo 1,41, intervalo de confianza [IC] al 95 % 1,18-1,69, $p = 0,002$).

Se dispone de suficiente evidencia para indicar que el seguimiento de un estilo de vida cardiosaludable (en especial actividad física regular, normas higiénico-dietéticas y cesación del hábito tabáquico) contribuye a la reducción del riesgo cardiovascular de cualquier sujeto dislipémico, en particular el trasplantado renal.

HIPERTRIGLICERIDEMIA Y TRASPLANTE RENAL

Si bien anteriormente hemos descrito cómo la prevalencia de hipercolesterolemia en la población trasplantada se ha ido incrementando con los años, la prevalencia, en cambio, de hipertrigliceridemia se ha mantenido estable alrededor del 20 %, sin grandes variaciones a pesar de los años.

Estudios en la población general han demostrado que existe una clara asociación entre el incremento de colesterol total y la aparición de ECV, hecho que no se ha demostrado con la elevación de los triglicéridos de forma aislada.

En cuanto a la relación existente entre la presencia de hipertrigliceridemia y la aparición de eventos cardiovasculares postrasplante renal, no existen estudios controlados y aleatorizados que evalúen esta asociación.

DISLIPEMIA Y LESIONES CAROTÍDEAS

La aterosclerosis carotídea se considera un marcador de riesgo cardiovascular en la población general y tiene una elevada prevalencia en los pacientes trasplantados renales⁷. Diferentes estudios^{17,18} han descrito la elevada prevalencia de placas ateroscleróticas a nivel de las arterias carótidas y un incremento en el grosor ínti-

Revisiones cortas

ma-media carotídeo en los receptores de un trasplante renal.

Uno de los factores de riesgo independientes que se relaciona con el desarrollo de lesiones carotídeas ateroscleróticas es la dislipemia.

En este sentido, el grupo de Cofán et al.¹⁹ realizó un estudio prospectivo con el objetivo de analizar el impacto de la presencia de lesiones ateroscleróticas a nivel de las carótidas en la evolución del paciente trasplantado renal. El 74 % de los pacientes trasplantados tenía placas ateromatosas carotídeas y el 27 % de los trasplantados tenía un grosor íntima-media mayor de 0,8 mm. La presencia de placas de ateroma se asoció de forma significativa con la edad ($p = 0,002$), la HTA ($p < 0,01$), la diabetes ($p = 0,016$) y con la presencia de hipercolesterolemia ($p = 0,01$). En el estudio multivariante, el grosor íntima-media resultó ser un factor de riesgo de muerte del paciente (*odds ratio*: 12,7, IC 95 % 1,48-29, $p = 0,017$).

De ahí la importancia de la medición del grosor íntima-media carotídea, la valoración de las calcificaciones coronarias en pacientes trasplantados renales de alto riesgo cardiovascular y el control de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la dislipemia.

DISLIPEMIA Y SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL

Aunque la principal razón del control de la dislipemia en los pacientes con enfermedad renal crónica es reducir la incidencia de ECV aterosclerótica, existen algunos estudios (**estudios no controlados ni aleatorizados**) que sugieren que la dislipemia se puede asociar a un descenso de la función renal y a la aparición de nefropatía crónica del injerto^{20,21}. Este hecho se explicaría desde hace años a través de un mismo mecanismo patogénico, ya que se ha referido como las lesiones vasculares que describen la nefropatía crónica del injerto son similares a las lesiones vasculares de la aterosclerosis²².

También se ha descrito cómo los pacientes con nefropatía crónica del injerto presentan más alteraciones en el perfil lipídico que los pacientes sin nefropatía crónica²³.

El grupo de Serón et al.²⁴ realizó un estudio con 282 biopsias de protocolo (evaluadas según los criterios de Banff) a 280 pacientes a los tres meses postrasplante renal con función renal estable (creatinina $< 300 \mu\text{mol/l}$) y proteinuria $< 1000 \text{ mg/día}$. Describieron que la supervivencia del injerto renal dependía de la presencia de nefropatía crónica del injerto y de la vasculopatía del trasplante renal. De todos los factores de riesgo analizados, los valores de colesterol total antes del trasplante renal fueron el único factor de riesgo independiente de vasculopatía del injerto renal. Hay un trabajo adicional del mismo grupo en el que en un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado se demostraba que el tratamiento con fluvastatina reduce la progresión de la vasculopatía del trasplante²⁵.

El síndrome metabólico es una entidad que engloba varios factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la dislipemia, la HTA, la obesidad y la diabetes. Todos ellos se han descrito como factores de riesgo no inmunológicos causantes de disfunción crónica del injerto renal. En un estudio transversal que incluye a 606 pacientes trasplantados renales²⁶, se describe la asociación entre el síndrome metabólico y la disfunción del injerto renal al año del trasplante. De todas formas, no todos los factores incluidos en el síndrome metabólico contribuyeron de la misma manera. En el análisis multivariante solo la presión arterial sistólica y la hipertrigliceridemia se asociaron de forma independiente a la pérdida de la función renal al año del trasplante.

En otra serie de 706 trasplantados renales del grupo de Guijarro et al.²⁷ se mostró que el nivel de triglicéridos, pero no el nivel de colesterol total, era un factor predictor de pérdida del injerto renal por rechazo crónico del injerto. Este efecto fue independiente de otros factores de riesgo de rechazo crónico, como son la edad, el rechazo agudo, la proteinuria y la hipoalbuminemia.

No existen estudios controlados y aleatorizados que demuestren una asociación entre **hipercolesterolemia y supervivencia del injerto renal**.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(12):1168.e1-1168.e60.
- Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al.; The K/DOQI Dyslipidemia Work Group. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 7:13-53.
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
- Díaz Gómez JM. Mortalidad cardiovascular en trasplante renal. *Nefrología* 2008;28 Suppl 5:27-30.
- Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1975-82.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in the chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
- Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplant and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S719.
- Bertoux F, Abramowicz D, Bradley B, Ekberg H, Frei U, Morales JM, et al. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 4:4-5.
- Kasiske BL, Chakkena HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735-43.
- Andany MA, Kasiske BL. Dyslipidemia and its management after renal transplantation. *J Nephrol* 2001;14 Suppl 4:S81-8.
- Del Castillo D, Cruzado JM, Díaz JM, Beneyto I, Lauzurica R, Gómez E, et al. The effects of hyperlipidaemia on graft and patient outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 3:iii67-71.
- Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins-An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276:34-44.
- Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, Junker R, König P, Kraatz G, et al. Lipoprotein (a) serum concentrations and apolipoprotein (a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:105-15.
- Holdaas H, Fellström B, Jardine A, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Prevention of cardiac death and non-fatal coronary events with fluvastatin in renal transplant patients: a multicentre randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
- Jardine AG, Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT study. *Am J Transplant* 2004;4(6):988-95.
- Cofan F, Gilabert R, Zambon D, Nunez I, Ros E, Cofan M, et al. Effect of pravastatin treatment on the evolution of extracoronary atherosclerosis in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2002;34:384-8.
- Cofan F, Nuñez I, Gilabert R, Zambon D, Ros E, Cofan M, et al. Increased prevalence of carotid and femoral atherosclerosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1254-6.
- Cofan F, Arias M, Nuñez I, Cofan M, Corbella E, Rosich E, et al. Impact of carotid atherosclerosis as assessed by B-mode ultrasonography on the evolution of kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2236-8.
- Wanner CH, Quaschnin TH, Weingartner K. Impact of dyslipidaemia in renal transplant recipients. *Curr Opin Urol* 2000;10:77-80.
- 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.
- Dimény E, Fellström 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.

23. Dimeny E, Wahlber J, Larsson E, Fellström B. Can histopathological findings in early renal biopsies identify patients at risk for chronic vascular rejection. *Clin Transplant* 1995;9:79-84.
24. Serón D, Moreso F, Ramón JM, Hueso M, Condom E, Fulladosa X, et al. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2000;69(9):1849-55.
25. Serón D, Oppenheimer F, Pallardó LM, Lauzurica R, Errasti P, Gómez-Huertas E, et al. Fluvastatin in the prevention of renal transplant vasculopathy: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Transplantation* 2008;86(1):82-7.
26. De Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic síndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004;4(10):1675-83.
27. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int Suppl* 1995;52:S56-9.