

Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal

Rodríguez Martín, F.; Sánchez Casajús, A.; Huarte, E.; Gómez Alamillo, C.; Sierra, M.; Artamendi, M.

Resumen

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de morbi-mortalidad en el trasplante renal. Supone un 40% de las muertes en pacientes trasplantados, siendo las alteraciones del perfil lipídico el factor que más contribuye al aumento del riesgo cardiovascular.

Hemos estudiado 51 pacientes con trasplante renal, analizando los distintos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) presentes en el período de hemodiálisis y su variación tras el trasplante.

Encontramos que algunos de los FRCV existentes en hemodiálisis estaban elevados en relación a la población general y que aumentaban tras el trasplante; así observamos un aumento significativo en las cifras medias de colesterol total ($p < 0,001$) y de ácido úrico ($p < 0,01$) y un mayor número de pacientes con sobrepeso y obesidad. Este aumento del riesgo cardiovascular tras el trasplante podría verse compensado en nuestros pacientes por una elevación en los niveles séricos de HDL-colesterol ($p < 0,01$) y una disminución en Lipoproteína (a) sérica ($p < 0,05$).

El tratamiento inmunosupresor juega un papel fundamental en el incremento del riesgo cardiovascular y la recuperación de la función renal tras el trasplante compensa en distinto grado dicho riesgo cardiovascular.

Cardiovascular risk factors in kidney transplants.

Cardiovascular disease is the greatest cause of morbidity-mortality in patients with kidney transplants. It accounts for 40% of deaths in transplanted patients, the factor which most influences the increase in cardiovascular risk being the alteration of the lipidic profile.

We have studied 51 kidney transplant patients and analyzed different cardiovascular risk factors (CVRF) which are present during the period of haemodialysis and how these vary after a transplant.

We found that some of the CVRF which exist during haemodialysis were high compared to the general population and that these increased after the transplant; we observed a significant increase in the mean total cholesterol value ($p < 0.001$) and uric acid ($p < 0.01$) and a greater number of overweight and obese patients. This increase in cardiovascular risk after transplant could be compensated for in our patients by a rise in the blood levels of HDL-cholesterol ($p < 0.01$) and a drop in lipoprotein (a) in blood ($p < 0.05$).

Sección de Nefrología. Hospital San Millán Logroño

Immunosuppressive treatment plays a fundamental role in the increase in cardiovascular risk and the recovery of renal functions after transplant counterbalances this cardiovascular risk to differing degrees.

Introducción

En España, las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte para el conjunto de los grupos de edad y en ambos sexos¹. Se reconocen varios factores de riesgo que actúan sobre las enfermedades cardiovasculares, clasificándolos en modificables y no modificables. Todos los factores modificables tienen un gran interés clínico por la posibilidad de actuación sobre ellos y entre los más importantes destacamos la hipertensión arterial (HTA), dislipemias, tabaquismo, obesidad, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), resistencia periférica a la acción de la insulina, aumento del fibrinógeno y aumento de los niveles de lipoproteína A (Lp(a)).

Numerosos autores han demostrado una relación entre las enfermedades renales y las complicaciones vasculares precoces, encontrándose una mayor mortalidad debida a las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia renal respecto a la población general; esto es así tanto en el período pre-diálisis como durante la misma así como tras el trasplante renal². La patogenia de esta situación no está del todo aclarada y posiblemente responda a múltiples factores. En la insuficiencia renal son comunes la HTA y la dislipemia, habiéndose demostrado que el patrón de la dislipemia es independiente de la causa que originó el fracaso renal y que ella misma juega un papel en la progresión de dicho fracaso renal^{3,4}.

En los pacientes con trasplante renal, la arteriosclerosis acelerada es la principal causa de muerte a largo plazo⁵, a pesar de que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular disminuye con el trasplante, tal como demuestran varios trabajos^{2,6}. Las variaciones del perfil lipídico tras el trasplante se manifiestan como un aumento

del colesterol total y del LDL-colesterol (LDL-c), mientras que los resultados son variables respecto a la Lp(a)⁵⁻⁷.

Nosotros hemos estudiado las variaciones de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) de nuestros pacientes en diálisis y tras el trasplante renal, con el fin de comprobar si los resultados son equiparables a los encontrados por otros autores.

Material y métodos

Se estudiaron 51 pacientes con trasplante renal controlados por el Servicio de Nefrología del Hospital San Millán de Logroño.

Se recogieron datos sobre la edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal, hábitos como el tabaco y el alcohol, tiempo en diálisis y tras el trasplante, tipo de tratamiento hipotensor e inmunosupresor. Asimismo se obtuvieron resultados del período de hemodiálisis y después del trasplante: índice de masa corporal (IMC), tensión arterial, HVI, colesterol total, LDL-c, HDL-colesterol (HDL-c), glucemia y ácido úrico. El estudio de las apoproteínas y Lp(a) se comparó con un grupo de 51 pacientes del programa de hemodiálisis crónica.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron mediante las siguientes técnicas: 1) Método enzimático con hexoquinasa para la glucemia; 2) Método enzimático colorimétrico para el ácido úrico, colesterol total y triglicéridos (TG); 3) Método de precipitación de lipoproteínas y determinación del colesterol en el sobrenadante para el HDL-c; 4) La determinación de LDL-c se realizó a partir de los niveles séricos de colesterol total, TG y HDL-c mediante la fórmula $LDL-c = \text{colesterol total} - TG/5 - HDL-c$; 5) Las determinaciones de Apo A, Apo B y Lp(a) se realizaron por inmunoturbidimetría.

Las mediciones de tensión arterial se realizaron con esfigmomanómetro de mercurio, en ambos brazos y al menos constaban en la historia clínica una media de 8-10 tomas para cada paciente. El diagnóstico de HVI se efectuó mediante electrocardiografía y/o ecocardiografía.

Calculamos el riesgo cardiovascular para nuestros pacientes trasplantados a los cinco años del momento del estudio, basándonos en tablas elaboradas a partir de los datos obtenidos en el Estudio Framingham. Las variables consideradas en dichas tablas son: edad, sexo, tabaco, tensión arterial sistólica, HVI, colesterol total, HDL-c y diabetes.

El análisis estadístico se realizó con soporte de programa Sigma Plus, estudiando la comparación de medias en muestras independientes y pareadas, así como la comparación de porcentajes y las curvas de regresión. La correlación entre dos variables independientes se realizó mediante la "t de Student" y se consideró significativa una p menor de 0'001.

Resultados

Se estudiaron 51 pacientes con trasplante renal de los cuales 28 eran hombres y 23 mujeres. El tiempo de trasplante fue superior a 12 meses en todos los casos con una media de 65 ± 46 meses. La media de edad fue de 44.7 ± 12 años en el momento del estudio.

La enfermedad de base fue glomerulonefritis en el 43% de los casos, nefropatía tubulointersticial en el 18%, poliquistosis renal en el 4%; un 20% lo constituyen los pacientes con otros diagnósticos y en un 19% de los casos la enfermedad de base era desconocida. Todos ellos presentaban función renal estable.

Se manifestaron fumadores el 33.3% de los pacientes, todos ellos de menos de 20 cigarrillos al día. Se manifestaron bebedores el 29% sin que ninguno superase los 30 gramos de alcohol diarios.

Un 53% recibían tratamiento inmunosupresor con triple terapia (Prednisona, Azatioprina y Ciclosporina A), un 29% recibía doble terapia con Prednisona y Azatioprina y un 18% doble terapia con Prednisona y Ciclosporina A (CsA).

En el trasplante un 56% de los pacientes eran hipertensos recibiendo tratamiento con antagonistas del calcio (29.4%), betabloqueantes (25.5%), diuréticos (13.7%) e IECA (5.8%). El 59% de los pacientes trasplantados presentaban signos de HVI.

En la tabla I se exponen los parámetros bioquímicos encontrados en nuestros pacientes durante el tratamiento sustitutivo con hemodiálisis y tras el trasplante renal. Encontramos un aumento significativo en las cifras medias de colesterol total ($p < 0'001$) y HDL-c ($p < 0'01$) así como un aumento no significativo en las cifras medias de LDL-c postrasplante. El 43% de los pacientes trasplantados presentaban colesterol total por encima de 240 mg./dl., el 27% con HDL-c menor de 50 mg./dl. y el 40%

TABLA I
DETERMINACIONES BIOQUIMICAS
EN HEMODIALISIS Y TRAS EL TRASPLANTE RENAL

	HD(mg/dl)	TR(mg/dl)
Glucosa	91.5±13	92.3±12
Acido úrico	6.3±2	7±2*
Colesterol	196±54	235±44**
HDL-c	41±16	63±21*
LDL-c	139±76	149±57
APO A	133±25	154±31**
APO B	72.5±19.5	98±19**
Lp(a)	36±37	22±21***

HD = Hemodiálisis; TR = Trasplante renal; HDL-c = HDL colesterol; LDL-c = LDL colesterol; APO A = Apolipoproteína A; APO B = Apolipoproteína B; Lp(a) = Lipoproteína A.
* p < 0.01 ** p < 0.001 *** p < 0.05.

con LDL-c mayor de 160 mg./dl. Los índices aterogénicos se exponen en la tabla II.

TABLA II
INDICES ATEROGENICOS
TRAS EL TRASPLANTE RENAL

INDICE	RESULTADO
IRCV	7.2±7
COLESTEROL / HDL-c	4.2±2
LDL-c / HDL-c	2.5±1.1
APO A / APO B	0.7±0.2

IRCV = Índice de riesgo cardiovascular; HDL-c = HDL colesterol; LDL-c = LDL colesterol; APO A = Apolipoproteína A; APO B = Apolipoproteína B.

Al comparar las cifras medias de Apo A, Apo B y Lp(a) en nuestros pacientes trasplantados respecto al grupo de enfermos en hemodiálisis encontramos cifras medias de Apo A y Apo B significativamente superiores ($p < 0.001$) con el trasplante y cifras medias de Lp(a) significativamente inferiores ($p < 0.05$) en este mismo grupo.

No hubo diferencias en los valores de glucemia, y en el caso del ácido úrico las cifras medias fueron significativamente mayores ($p < 0.01$) con el trasplante.

En la tabla III se expone la variación en el IMC con el trasplante respecto al período de diálisis, separando a la población en dos grupos según el sexo. Con el trasplante aumentó el número de hombres y mujeres con sobrepeso y obesidad aunque el IMC fue mayor en mujeres tanto en el período de diálisis como tras el trasplante.

TABLA III
VARIACION DEL INDICE DE MASA CORPORAL
CON EL TRASPLANTE RENAL

	NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD
HOMBRES			
Hemodiálisis	75%	25%	0%
Trasplante	33%	60%	17%
MUJERES			
Hemodiálisis	29%	43%	24%
Trasplante	6%	44%	50%

El número de hipertensos pasó desde un 47% en diálisis hasta un 56% en el trasplante y la HVI fue más frecuente en los pacientes postrasplante (un 59% de los casos frente al 45% de hemodiálisis).

Finalmente calculamos el riesgo cardiovascular para nuestros pacientes a los 5 años del estudio obteniendo un resultado de 7.2±7%.

Discusión

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de morbimortalidad en el trasplante renal y supone un 40% de las muertes en pacientes trasplantados siendo las alteraciones del perfil lipídico en estos pacientes el factor que más contribuye al aumento del riesgo cardiovascular³. El perfil lipídico más frecuentemente encontrado en el trasplante se caracteriza por aumento del colesterol total, LDL-c, VLDL-c y niveles normales o aumentados de HDL-c³, siendo el patrón para la Lp(a) más variable⁵⁻⁷. En nuestros pacientes trasplantados hemos encontrado respecto al período en hemodiálisis un aumento significativo en el colesterol total ($p < 0.001$) y en el HDL-c ($p < 0.01$), así como un aumento no significativo en el LDL-c y una disminución significativa en la Lp(a) ($p < 0.05$).

El colesterol es el fundamental agente causal de la arterosclerosis³. Entre las causas o mecanismos del aumento del colesterol total y del LDL-c en nuestros pacientes podemos encontrar: el aumento de peso y la obesidad³, el grado de insuficiencia renal², la presencia de proteinuria⁵, las tiazidas y betabloqueantes, la prednisona que produce un aumento de colesterol y de TG dependiente de la dosis total y de la forma de administración (se ha demostrado que el colesterol sérico disminuye al pasar de dosis diarias a dosis a días alternos)³. La Ciclosporina A (CsA) también tiene un papel sobre el perfil lipídico y éste depende tanto de la dosis empleada como del tiempo de tratamiento produciendo un incremento en el colesterol total, LDL-c, VLDL-c, TG y una disminución en el HDL-c⁸. El 67% de nuestros pacientes trasplantados recibían tratamiento con CsA y en ellos encontramos cifras medias de TG más altas que en aquellos que no recibían este tratamiento inmunosupresor. Las cifras medias de colesterol total fueron más bajas en el grupo con CsA que en el resto, sin embargo observamos que en este grupo había un mayor número de pacientes con colesterol total superior a 240 mg./dl.

Actualmente se ha establecido que la asociación entre el nivel sérico de colesterol total y la coronariopatía deriva del componente de lipoproteínas de baja densidad, y que el componente de lipoproteínas de alta densidad se relaciona inversamente con este riesgo⁹. Nuestros pacientes presentan un aumento significativo del HDL-c ($p < 0.01$) respecto al período de hemodiálisis y esto podría ser debido a que al recuperar la función renal tras el trasplante se normaliza la producción de estrógenos en la mujer^{1,7} y mejora la actividad de la Lecitín Colesterol Acil Transferasa (LCAT) y de la Lipoproteín Lipasa (LPL), todo lo cual aumenta la síntesis del HDL-c³. En este sentido la CsA, por un efecto dosis dependiente, lesiona el endotelio vascular y disminuye la actividad de la LPL y por tanto los niveles de HDL-c⁸.

Un método práctico para valorar los efectos netos de los componentes HDL-c y LDL-c es el Cociente Coleste-

rol total/HDL-c: un cociente de 3'5:1 o menor es óptimo y se corresponde con la media del riesgo medio. Los cocientes superiores a 5:1 indican un riesgo por encima de la media⁹. En nuestros pacientes trasplantados encontramos un Cociente Colesterol total/HDL-c de 4'2±2.

En el análisis del perfil lipídico se considera que niveles aumentados de TG conllevan un riesgo cardiovascular cuando coexisten con otros factores de riesgo, especialmente con niveles plasmáticos de HDL-c disminuidos¹. En nuestro estudio encontramos mayor número de pacientes con cifras de TG superiores a lo normal en el período de hemodiálisis. A pesar de que en el trasplante renal se puede encontrar un aumento de lipoproteínas ricas en TG, el aumento de las mismas es la alteración lipídica más común en la hemodiálisis³.

Se ha demostrado que un incremento en los niveles plasmáticos de Lp(a) conlleva un aumento en el riesgo cardiovascular fundamentalmente con niveles de Lp(a) > 30mg/dl.¹⁰. A pesar de la relación estructural con la LDL-c, la Lp(a) actúa como un FRCV independiente^{11,12} y el riesgo aterogénico que conlleva radica por una parte en la Apo B100 que comparte con la LDL-c, y fundamentalmente en la glicoproteína Apo (a)¹⁰. En el trasplante renal podemos encontrar gran variabilidad en los niveles séricos de Lp(a)⁵⁻⁷; de esta manera vemos que diferentes estudios apoyan no sólo la teoría de que la CsA "per se" actúa aumentando la Lp(a), sino que además se piensa que la recuperación de la función renal con el trasplante actúa disminuyendo los niveles séricos de Lp(a) al mejorar su catabolismo^{5,7,10}.

En nuestro trabajo encontramos niveles séricos de Lp(a) significativamente más bajos ($p < 0'05$) en el grupo de trasplantados respecto al grupo en hemodiálisis. Sin embargo, al comparar los niveles de Lp(a) entre pacientes con CsA (67% del total) y los que no recibían este fármaco, obtuvimos cifras medias de Lp(a) superiores en el grupo con CsA.

La CsA actúa aumentando el riesgo cardiovascular no sólo por incrementar los niveles plasmáticos de Lp(a) sino también por producir un aumento tanto en las cifras de tensión arterial como en los niveles de ácido úrico, TG, colesterol total, LDL-c, VLDL-c y una disminución en el HDL-c^{8,13}.

Nuestros pacientes trasplantados presentan un elevado porcentaje de FRCV, agravándose incluso algunos de los que ya presentaban durante el tratamiento sustitutivo con hemodiálisis. Además de las variaciones en el perfil lipídico encontramos modificación con el trasplante en la HTA, HVI, IMC y cifras medias de ácido úrico.

En el Estudio Framingham la coronariopatía constituye la secuela cardiovascular más frecuente de la HTA⁹. Durante la hemodiálisis encontramos un 46% de HTA frente a 57% tras el trasplante. Teniendo en cuenta sólo la tensión arterial sistólica (TAs), cuyo aumento también contribuye al riesgo cardiovascular, el 54% presentan cifras superiores a 140 mmHg frente al 71% postrasplante.

En nuestros pacientes no sólo aumenta el riesgo cardiovascular con el trasplante al incrementarse el número de hipertensos sino también al ser mayor el número de pacientes con cifras de TAs > 140 mmHg posiblemente debido a diversos factores como el peso, la prednisona, la CsA, entre otros.

La HVI es más frecuente tras el trasplante diagnosticándose hasta en un 59% de los casos, frente al 45% en la hemodiálisis. Tenemos un 13'3% de casos de HVI que no son hipertensos y que atribuimos a la obesidad, la cual actuaría como factor inductor de la misma¹⁴.

Al analizar el IMC observamos que éste ya era superior en las mujeres en período de hemodiálisis; tras el trasplante se produjo un incremento del mismo en ambos sexos, de forma más acusada en las mujeres, aumentando el número de personas con sobrepeso y obesidad. Se admite que la obesidad constituye un FRCV asociado que también puede actuar de forma independiente, siendo la prevalencia en nuestro país del 20% para los hombres y del 30% para las mujeres, entre los 34-64 años¹. Ninguno de nuestros pacientes varones era obeso en el período de hemodiálisis, llegando con el trasplante hasta un 17%; en el caso de las mujeres, éstas sobrepasan la prevalencia para la población general llegando a ser obesas hasta el 50% de ellas con el trasplante.

La hiperuricemia es un FRCV independiente, aunque su asociación con otros implica mayor riesgo cardiovascular: así se ha visto que cuando la hiperuricemia se asocia a HTA hay una progresión más rápida de las lesiones arteroscleróticas y a su vez esta asociación puede indicar mayor daño a nivel del parénquima renal. Por otro lado, en los pacientes diabéticos la hiperuricemia es un marcador precoz de cardiopatía isquémica¹⁵. Nuestros pacientes presentan cifras medias de ácido úrico significativamente superiores ($p < 0'01$) tras el trasplante; pensamos que en su patogenia podría estar implicada de forma fundamental la CsA¹³.

No hemos encontrado variación en las cifras de glucemia en los dos períodos considerados a pesar del tratamiento con Prednisona durante el trasplante, quizá debido a las bajas dosis de mantenimiento empleadas.

EN CONCLUSION, los pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis y aquellos que han recibido trasplante renal, presentan un riesgo cardiovascular aumentado respecto a la población sana, si bien distintos estudios coinciden en que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular de los pacientes en hemodiálisis disminuye tras el trasplante renal^{2,6}. En nuestro trabajo hemos encontrado que algunos de los FRCV existentes en hemodiálisis están elevados en relación a la población general y que aumentan con el trasplante, especialmente el colesterol total y la obesidad, si bien el riesgo cardiovascular que conllevan podría estar compensado con la elevación del HDL-c y la disminución de la Lp(a) presentes en nuestros enfermos.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Arteriosclerosis, comps. Documento conjunto para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Madrid 1993.
2. Brown J H, Hunt L P, Vites N P, Short C D, Gokal R, Mallick N P. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1136-42.
3. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney International* 1991; 39: 169-83.
4. Per-Ola Attman M D. Hyperlipoproteinaemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 294-95.
5. Webb A T, Plant M, Reaveley D A, O'Donnell M, Luck V A, O'Connor B et al. Lipid and lipoprotein (a) concentrations in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 636-41.
6. Murphy B G, McNamee P T. Apolipoprotein (a) concentration decreases following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 174-175.
7. Brown J H, Anwar N, Short C D, Bhatnager D, Mackness M I, Hunt L P et al. Serum lipoprotein (a) in renal transplant recipients receiving cyclosporin monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 863-67.
8. Andrade R J, González-Santos P. Ciclosporina A y lipoproteínas plasmáticas. *Med Clin* 1994; 102: 139-41.
9. Kannel W B. Factores de riesgo cardiovascular y tratamiento preventivo. *Hospital Practice (Ed. Español)* 1988; 3(4): 23-36.
10. Webb A T, Reaveley D A, O'Donnell M, O'Connor B, Seed N, Brown E A. Lipoprotein (a) in patients con maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 609-13.
11. Auguet T, Sentí M, Rubiés-Prat J, Pelegrí A, Pedro-Botet J, Nogués X et al. Serum lipoprotein (a) concentration in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis: influence of apolipoprotein (a) genetic polymorphism. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1099-1103.
12. Del Cura J, Gil-Paraíso A, Borque L, Carazo M E, Maside C, Sánchez-Casajús A. Lipoprotein (a) in chronic renal failure patients undergoing haemodialysis: Does it have an independent role in the development of further cardiovascular complications? *Nephron* 1993; 65: 644-45.
13. Marcén R, Gallego N, Orofino L, Sabater J, Quereda C, Ortuño J. Hiperuricemia en enfermos con trasplante renal en tratamiento con ciclosporina A (Sandimun®). Sandimun® en trasplante renal 1992; pp 107-12.
14. De Simone G, Devereux R B, Roman M J, Alderman M H, Laragh J H. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23(5): 600-606.
15. Cuadrado Gómez L M, Alvarez de Mon M. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular. *Inflamación* 1993; 4: 360-364.