

## Dislipemia postrasplante renal y su tratamiento

A. Martínez-Castelao

Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. CSUB.  
Hospitalet de Llobregat. Universidad de Barcelona.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la población general de los países desarrollados [1] y en el paciente con insuficiencia renal crónica (IRC), incluso antes de llegar a la etapa de IRC terminal (IRCT), en la que ha de iniciar un tratamiento sustitutivo renal (TSR).

Una vez que el paciente ha llegado al TSR, también la ECV continúa siendo la principal causa de morbimortalidad. La mortalidad de los pacientes en diálisis es 3,5 veces mayor que la de la población general; la ECV es la responsable del 50% de los casos de fallecimiento, lo que significa que la mortalidad por ECV es 10 veces superior a la de la población general [2].

En el paciente con IRC confluyen los factores de riesgo CV (FRCV), considerados como 'clásicos', con los ligados directamente a la situación de la IRC, -hiperfosfatemia y trastornos del metabolismo fosfocálcico, hiperhomocisteinemia, etc.-, que se producen en función de la disminución del filtrado glomerular y van ligados a la retención o a la hipervolemia [3,4] (Tabla I).

La dislipemia, factor que contribuye al desarrollo y progresión de las lesiones CV del paciente, forma parte del conjunto de FRCV ligados a la aterosclerosis en el paciente con IRC, y está presente desde fases muy tempranas de la enfermedad renal, incluso antes de producirse la insuficiencia renal [5,6]. Desde hace años sabemos que la microalbuminuria primero y más adelante la proteinuria, especialmente cuando llega a tener rango nefrótico, son potentes factores que inducen a la dislipemia. Cuando se llega a la situación de síndrome nefrótico, la dislipemia suele acompañarse de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, con una elevación de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y un descenso, aunque no siempre, de las de alta densidad (col-HDL). Conforme avanza la insuficiencia renal, el patrón de dislipemia puede ir cambiando, acompañado de una elevación de la lipoproteína a, Lp(a) e hiperhomocisteinemia.

En la situación de IRCT, el patrón dislipémico dependerá del tipo de TSR. En una hemodiálisis, de un 45 a un 55% de

los pacientes presentan un aumento de los triglicéridos, siendo menos frecuente la hipercolesterolemia, y a veces se acompaña de un descenso del col-HDL. Los pacientes en diálisis peritoneal presentan frecuentemente hipertrigliceridemia, con un acúmulo de partículas lipídicas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos, que contienen apolipoproteínas B y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).

Si bien la elevación de colesterol total no ha sido claramente reconocida como un factor de incremento de la mortalidad, la hipertrigliceridemia, ligada a otros factores como el acúmulo de partículas LDL densas y pequeñas, sí se ha correlacionado con el aumento de la mortalidad. Estos hechos, unidos a la mayor susceptibilidad del col-LDL a la oxidación y al acúmulo de la homocisteína, explican la presencia de la aterosclerosis y la disfunción endotelial en el paciente con IRCT [7,8].

### FACTORES DE RIESGO CV EN EL TRASPLANTADO RENAL

Las lesiones ateroscleróticas no sólo no desaparecen con el TR sino que se incrementan, favorecidas por factores aterogénicos. La dislipemia postrasplante renal es muy frecuente y se asocia a todos los factores de riesgo CV presentes en la fase de IRC.

Los factores de lesión vascular están asociados a tres patologías concretas: disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo e hiperhomocisteinemia.

El trasplantado renal padece isquemia miocárdica de 16 a 19 veces más que la población general. La hipertensión arterial (HTA) está presente en el 75-80% de los casos y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en más del 50% de pacientes. A todos estos factores de RCV se añadirán los factores propios del trasplante [9] (Tabla I).

La dislipemia post trasplante no es exclusiva del trasplante renal; el trasplante cardíaco padece dislipemia con frecuencias que oscilan entre el 50 y el 80%, semejantes a la incidencia en el TR (60 a 80%), y algo superiores a las del trasplante hepático, que se cifran entre el 20 y el 50% [10-12]. Suele aparecer precozmente, entre el primer y sexto mes postrasplante renal. En un estudio que realizamos en 90 pa-

cientes, trasplantados en nuestro hospital antes de 1992, bajo inmunosupresión con ciclosporina (CsA) y prednisona, detectamos un patrón dislipémico (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia acompañada de elevación de HDL 3 y LDL) en el 70% de los pacientes. Aplicando análisis de regresión univariante, los factores predictores de desarrollo de hipercolesterolemia fueron la proteinuria, el colesterol pre-trasplante renal y la edad. En el análisis multivariante, la presencia de proteinuria y la edad se mantenían como factores de predicción de dislipemia [13].

El riesgo cardiovascular (RCV) postrasplante renal está variando debido a diversos factores:

1) Demográficos:

- a) La población en diálisis va envejeciendo. Conforme pasa el tiempo admitimos en lista de espera de TR a pacientes más añosos [14].
- b) Se incrementa la edad del donante cadáver. En la década de los ochenta la mayoría de donantes fallecían por traumatismo craneoencefálico, con un promedio de edad de 25 a 30 años. Actualmente la causa de muerte cerebral dominante es el accidente cerebral hemorrágico o isquémico, y la edad media del donante ha pasado a ser de 50 años. Este incremento en la edad del donante ejerce un influencia negativa sobre la función y la supervivencia del injerto renal [14].
- c) Cambios en la etiología de la IRC: hace unos pocos años, las glomerulonefritis constituían la primera causa de IRC. Hoy día la primera causa es la diabetes-nefropatía diabética, seguida muy de cerca por la HTA-nefropatía isquémica, es decir, la enfermedad vascular renal, patologías que incrementan la mortalidad CV postrasplante renal [14].
- d) No hay que olvidar que el paciente con IRC padece con frecuencia calcificaciones vasculares, en muchos casos en las arterias coronarias, con el consiguiente incremento del riesgo de muerte por infarto de miocardio después del TR.

2) Disminución de la mortalidad postrasplante renal inmediato: La mayor experiencia en el manejo del paciente en el postrasplante renal inmediato, así como de la inmunosupresión de inducción y en los primeros meses postrasplante renal, ha supuesto una disminución de la mortalidad por causas infecciosas o complicaciones como la hemorragia digestiva. Esa disminución de la mortalidad precoz postrasplante renal ha cambiado el perfil de causas de mortalidad, con el incremento de la mortalidad a medio o largo plazo, preferentemente de causa CV.

3) Incremento del RCV debido a la inmunosupresión (IS) postrasplante renal.

**EFEECTO DE LAS DIFERENTES PAUTAS INMUNOSUPRESORAS SOBRE LA DISLIPEMIA POSTRASPLANTE**

La IS ha sufrido cambios importantes en los años precedentes. Se ha pasado de una IS convencional, basada en la azatioprina y esteroides, a los más modernos y potentes IS, lo que se ha traducido en una disminución de la incidencia de

**Tabla I.** Factores de riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal.

Factores de riesgo cardiovascular clásicos (Framingham)

Edad
Sexo varón
Historia familiar de enfermedad CV precoz
Hipertensión arterial
Hipertrofia ventricular izquierda
Diabetes mellitus
Dislipemia
Sedentarismo
Tabaquismo

Factores de riesgo cardiovascular por la nefropatía-IRC

Elevación de Lp(a)
Hiperhomocisteinemia
Hiperfibrinogenemia
Acúmulo de productos avanzados de la glicación (AGEs)/lipoxidación (ALEs)
Estrés oxidativo
PCR (inflamación)
Insuficiencia renal (creatinina)
Hiperuricemia
Sobrecarga de volumen: hipervolemia, fistula AV
Anemia
Hiperfosfatemia, producto Ca x P elevado, hiperparatiroidismo
Acúmulo de inhibidores endógenos de la síntesis de óxido nítrico (L-NMMA, ADMA, SDMA)

Factores de riesgo cardiovascular en relación con el trasplante:

Inmunosupresión: azatioprina, esteroides, CsA, tacrolimus, sirolimus
Incremento ponderal
Síndrome metabólico/Intolerancia a la glucosa/Diabetes
Proteinuria (recidiva enfermedad causal, nefropatía de novo)
Infecciones (CMV)
Tratamiento farmacológico concomitante: diurético, bloqueante, otros
Disminución de resistencia a la oxidación LDL

rechazo agudo, que actualmente se sitúa entre el 10 y el 20%, mientras que persiste el problema de la pérdida de función del injerto a medio o largo plazo por rechazo crónico o nefropatía crónica del TR.

**Tabla II.** Riesgo cardiovascular inducido por los diversos inmunosupresores.

	HTA	Dislipemia	Hiper glucemia	Nefrotoxicidad	TGFb
Esteroides	++	++	+++	-	-
Ciclosporina A	+++	++	+	+++	+++
Tacrolimus	+	+/-	++	+++	+
Rapamicina	-	+++	±	-	-
Micofenolato mofetil	-	-	-	-	-

La mayoría de fármacos inmunosupresores tienen efectos directos (dislipemia, hiper glucemia, HTA, obesidad) o indirectos (potencia inmunosupresora, nefrotoxicidad, infección por citomegalovirus) que inciden negativamente sobre el riesgo CV.

Los corticoides producen hipercolesterolemia, con un incremento de los triglicéridos y del colesterol VLDL y un descenso del colesterol HDL, debido, entre otras causas, al incremento en la síntesis hepática de VLDL [15] y a la reducción en la actividad de los receptores para las LDL.

La ciclosporina A (CsA) ha sido reconocida como uno de los principales factores inductores de dislipemia postrasplante. Se trata de una molécula lipofílica, transportada en un 80% ligada a las lipoproteínas, sobre todo las LDL y también las HDL. La CsA induce al hiperinsulinismo, disminuye el aclaramiento de las LDL, inhibe la síntesis de 26-hidroxilasa, enzima fundamental para la síntesis de los ácidos biliares, y contribuye al descenso de la actividad de la lipoproteína-lipasa, LPL, con un aumento de la actividad de la lipasa hepática, lo que comporta un menor aclaramiento de las partículas VLDL [15].

Sirolimus (rapamicina) es un nuevo inmunosupresor que, en ensayos clínicos controlados, se ha asociado a la CsA y a la prednisona para mejorar la potencia inmunosupresora y disminuir la incidencia de rechazo [16]. En el estudio de Kahan et al, se observó un incremento de colesterol total y triglicéridos más intensamente en los pacientes tratados con sirolimus.

Massy et al [17] comprobaron, en pacientes tratados básicamente con micofenolato y esteroides, a los que se añadió CsA en microemulsión y sirolimus, incrementos significativos de colesterol total y apolipoproteína CII, así como un incremento no significativo de triglicéridos. Los niveles de LPL se mantuvieron similares, lo que parece indicar que el efecto hiperlipemiante de sirolimus probablemente no está mediado por la LPL, y más bien debe depender de un aumento en la producción hepática de lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos.

La adición de micofenolato mofetil a pautas de inmunosupresión previas con CsA y esteroides ha producido la disminución de colesterol total [18].

Si nos fijamos detenidamente en la tabla II, el micofenolato mofetil es el fármaco con el perfil menos aterogénico de los inmunosupresores que actualmente se utilizan.

## CARACTERÍSTICAS DE LA DISLIPEMIA POSTRASPLANTE

El patrón de la dislipemia postrasplante renal suele caracterizarse por una elevación del colesterol total, sin hipertrigliceridemia o en cantidad moderada, con un incremento de las HDL en las fases iniciales, a menudo a expensas de la subfracción de las HDL 3, elevación de LDL y de la apolipoproteína B [13,15]. Las LDL suelen ser pequeñas, densas, con un aumento de su susceptibilidad a ser oxidadas, lo que hace que estas partículas se depositen en la pared arterial [19] y aceleren el patrón de la aterosclerosis. La susceptibilidad a la oxidación suele estar reducida por una disminución de la capacidad de generar defensas antioxidantes [17]. Este perfil dislipémico incrementa de forma notable el RCV de los pacientes trasplantados.

## MANEJO DE LA DISLIPEMIA DEL TRASPLANTE RENAL

La aproximación terapéutica a la prevención del RCV derivado de la dislipemia postrasplante renal debe incluir cuatro escalones progresivos:

- 1) Valoración del RCV: es decir, identificación de los factores de riesgo.
- 2) Análisis del tipo de dislipemia: conocimiento del perfil lipídico del paciente.
- 3) Identificación de otras posibles causas de dislipemia.
- 4) Tratamiento de la dislipemia, agresivo o no, en función de si es primaria o secundaria.

Analizaremos estos cuatro escalones.

### Valoración del riesgo cardiovascular (según National Cholesterol Education Program)

Se estima en función del colesterol LDL, presencia de enfermedad coronaria preexistente y cantidad de factores de riesgo concomitante.

La fórmula adoptada por la American Heart Association (Anderson) estima la probabilidad de enfermedad coronaria a los 10 años, en función de las puntuaciones asignadas a seis factores de riesgo: edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica (en mm Hg) y factores adicionales, -diabetes mellitus, tabaquismo, signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda-, a los que se ha añadido el sedentarismo y el estado posmenopáusico. El total de puntos obtenidos se compara con un normograma, y se obtiene la probabilidad de padecer enfermedad coronaria en % (Figura 1).

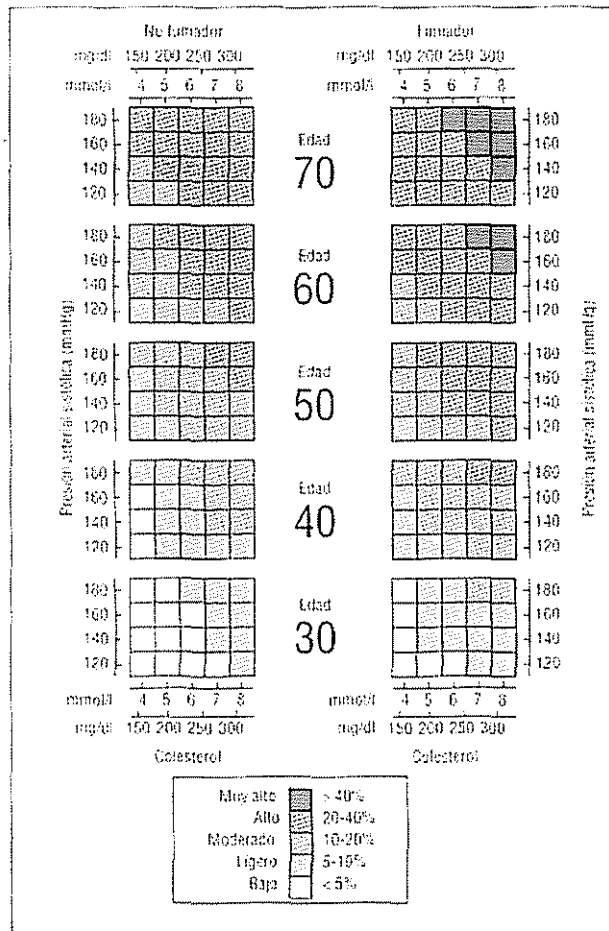
Todos los datos expresados hasta aquí en cuanto a prevención primaria y secundaria creemos que son aplicables al paciente trasplantado.

### Detección y análisis del tipo de dislipemia

Criterios de rastreo. A partir de los 20 años, se aconseja practicar una determinación del colesterol total (CT) sin ayuno previo, repitiendo la extracción si se confirman valores superiores a 200 mg/dL, (5,17 mmol/L).

Los grupos específicos que deben someterse a estudio de las lipoproteínas son:

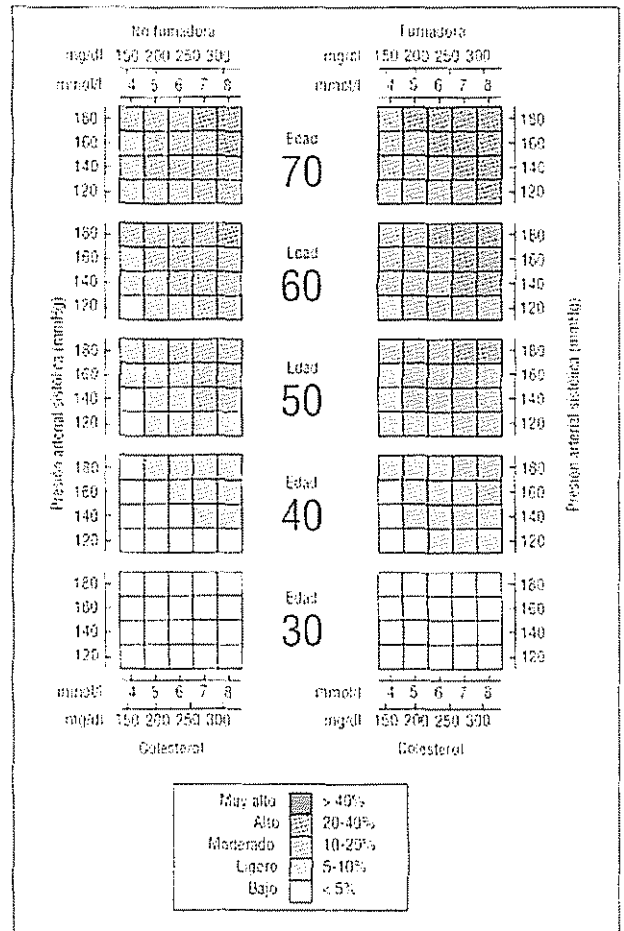
**Tabla de riesgo coronario en prevención primaria de las Sociedades Europeas de Cardiología, Aterosclerosis, Hipertensión, Medicina de Familia/General y la Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento. Varones**



El riesgo coronario es mayor que el indicado en la tabla para las personas que presentan:

- Hipertensión familiar.
- Diabetes: el riesgo es aproximadamente el doble en varones y más del doble en mujeres (ver tablas específicas).
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.
- Concentraciones bajas de cHDL. Estas tablas asumen un cHDL de 39 mg/dl en varones y 43 mg/dl en mujeres.
- Concentraciones elevadas de triglicéridos (> 180 mg/dl).
- Personas cerca de la categoría superior.

**Tabla de riesgo coronario en prevención primaria de las Sociedades Europeas de Cardiología, Aterosclerosis, Hipertensión, Medicina de Familia/General y la Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento. Mujeres**



El riesgo coronario es mayor que el indicado en la tabla para las personas que presentan:

- Hipertensión familiar.
- Diabetes: el riesgo es aproximadamente el doble en varones y más del doble en mujeres (ver tablas específicas).
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.
- Concentraciones bajas de cHDL. Estas tablas asumen un cHDL de 39 mg/dl en varones y 43 mg/dl en mujeres.
- Concentraciones elevadas de triglicéridos (> 180 mg/dl).
- Personas cerca de la categoría superior.

**Figura 1.** Cálculo del riesgo coronario en hombres y mujeres según diversos factores de riesgo. Imagen reproducida de la revista Clin Investig Arterioscl 12, 2000.

- Pacientes con colesterol total > 240 mg%, (6,21 mmol/L) o pacientes con CT límite, 200-239 mg/dL (5,17 a 6,18 mmol/L) y dos factores de riesgo.
- Pacientes con colesterol total límite y probabilidad de incremento de col-HDL; mujeres premenopáusicas, mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos, deportistas y pacientes con antecedente de hipercolesterolemia HDL familiar.
- Pacientes con enfermedad coronaria o expuestos a la aterosclerosis, sin necesidad de una determinación previa de colesterol total.

### Identificación de otras posibles causas de dislipemia secundaria

En nuestros pacientes trasplantados son muy frecuentes el incremento ponderal, la presencia de intolerancia a la glucosa y diabetes, el tabaquismo, la vida sedentaria, los tratamientos concomitantes que inducen a la dislipemia (diuréticos, beta-bloqueantes), así como la recidiva de la enfermedad original con proteinuria o la aparición de nefropatías proteinúricas de novo. Deben descartarse la hipercolesterolemia familiar y otras causas de dislipemia secundaria.

## Tratamiento de la dislipemia según el RCV

### Normas generales. Dieta

Las medidas higienicodietéticas son obligadas. La dieta exenta de grasas, con predominio de monopsaturados, moderación de la ingesta de sal y alcohol, dejar el tabaco, ejercicio físico moderado pero mantenido (caminar una hora diaria, por ejemplo) son medidas de obligado cumplimiento. El problema es que nuestros pacientes pronto se cansan de estas normas o, si las cumplen, no lo hacen de forma constante.

Por ello, es necesario añadir un tratamiento farmacológico cuando todas las medidas anteriores no son suficientes para mantener un correcto perfil lipídico. Se aconseja seguir las normas del Documento de Consenso sobre el *Control de la colesteroemia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular* (Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arterioesclerosis) [21].

### Tratamiento farmacológico. Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMGCoA) reductasa

En el momento actual las estatinas deben considerarse como los fármacos hipolipemiantes de primera elección, dado que se ha demostrado su poder en la profilaxis de la enfermedad coronaria. Sin embargo, el hecho de que hayan de usarse durante prácticamente toda la vida hace que haya que ser cauto en su manejo, especialmente en los pacientes más jóvenes.

Las estatinas interfieren la síntesis del colesterol inhibiendo la actividad del enzima convertidor HMGCoA reductasa, que promueve la síntesis de mevalonato [22]. Disminuyen el colesterol mediante la inhibición de la síntesis de lipoproteínas por los hepatocitos y el aumento en la expresión de los receptores para las LDL.

### Efectos adversos

A los efectos secundarios ya conocidos de las estatinas hay que añadir el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis, cuando se mantienen dosis elevadas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento combinado de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes (derivados del ácido fibrótico). La posible interacción con CsA o tacrolimus no es tan frecuente como se especuló inicialmente, si las dosis de estatinas son moderadas. El efecto suele ser reversible después de la suspensión de la estatina.

En los estudios preliminares que se han efectuado en los últimos años [23], las estatinas han demostrado ser eficaces para corregir las anomalías del metabolismo lipídico, que se han observado en los pacientes con insuficiencia renal crónica y con síndrome nefrótico, así como en los portadores de un trasplante renal [24].

## EFFECTOS PLEIOTRÓPICOS DE LAS ESTATINAS

Además de su poder hipolipemiente, se han descrito efectos de las estatinas que van mucho más allá de la disminución del colesterol y las lipoproteínas. El tratamiento con estatinas reduce el riesgo de infarto de miocardio fatal y no fatal entre

un 30 y un 35% [25]. Las estatinas mejoran la función endotelial, aminoran la oxidabilidad de las lipoproteínas, reducen la agregabilidad plaquetaria y los niveles sanguíneos de factores procoagulantes e inhiben la proliferación de la fibra muscular estriada vascular [26].

Las estatinas pueden inhibir la síntesis de colesterol por los macrófagos en la íntima de los vasos, reduciendo el contenido lipídico de la placa y aumentando su estabilidad, e inhibiendo la reactivación plaquetaria y reduciendo la formación de sustancias procoagulantes [27]. Pueden inhibir la susceptibilidad a la oxidación, hecho que juega un papel preponderante en la formación de la placa de ateroma [28]. Estos efectos podrían ser el resultado de una acción directa de las estatinas, o bien del descenso de los lípidos con potencial aterogénico.

Asimismo, las estatinas pueden frenar la producción de factores quimiotácticos, como la proteína -1, atrayente de los monocitos o citoquinas promotoras del crecimiento, como el PDGF, y que modulan la expresión del RNA mensajero que codifica varios componentes de la matriz, como el colágeno y la fibronectina.

## EFFECTO COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES ESTATINAS SOBRE LA DISLIPEMIA POSTRASPLANTE RENAL

En 1991, Wanner et al [29] administraron lovastatina y simvastatina a 40 pacientes en una hemodiálisis durante tres meses, u observaron una disminución significativa del colesterol total, el colesterol LDL y la apolipoproteína B.

Nosotros hemos estudiado a lo largo de la última década la seguridad y eficacia hipolipemiente de las diversas estatinas en nuestros trasplantados renales con hipercolesterolemia persistente ( $>6,5$  mmol/L), después de tres meses de dieta pobre en colesterol (estadio I de la AHA). En la tablas III a V se muestran los resultados, los porcentajes de reducción de las diversas fracciones lipídicas y los efectos adversos [30-32]. La tolerancia generalmente ha sido excelente, y ha correspondido el mayor efecto hipolipemiente a la atorvastatina [33]. Hemos tratado algunos pacientes con dosis superiores a las habituales y por un período superior a un año, sin que se observaran episodios de rhabdomiolisis ni otros efectos adversos.

Cuando se utilizan dosis de estatinas superiores a las consideradas como estándar (lova o pravastatina 20 mg/día, simvastatina 10 mg/día, fluvastatina 40 mg/día, atorvastatina 20 mg/día), deben vigilarse estrictamente la función renal, las transaminasas y CPK, así como los niveles de CsA y *tacrolimus* en los pacientes tratados con dichos inmunosupresores.

## RIESGO CARDIOVASCULAR, OXIDACIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS Y EFECTO DE LAS ESTATINAS

Los niveles elevados de LDL son suficientes para inducir la lesión arterioesclerótica. La entrada, acumulación y des-

**Tabla III.** Evolución de la creatinina plasmática, proteinuria y perfil lipídico después de un año de tratamiento con las diferentes estatinas.

	LOVAS	SIMVAS	PRAVAS	FLUVAS	ATORVA	CERIVA
<b>Creat (µmo/L)</b>						
Pre TR	184±84	161±65	138±44	156±42	140±47	166 ±93
12 meses	244±236	197±113	151±74	154±46	149±39	185±114
<b>Protein (g/d)</b>						
Pre TR	0,78±0,9	1,07±1,8	0,94±1,0	0,37±0,39	1,75±1,86	0,85±0,89
12 m	1,16±2,5	1,37±1,5	0,74±1,1	0,53±0,6	1,27±1,51	1,25±1,77
<b>Col. total</b>						
Pre TR	7,96±1,0	7,53±0,8	7,47±0,9	7,7±0,6	7,34±0,7	7,61±4,2
12 m	5,79±0,7 <sup>a</sup>	5,91±0,74 <sup>a</sup>	5,79±0,7 <sup>a</sup>	6,15±0,55 <sup>a</sup>	4,71±0,7 <sup>a</sup>	5,64±0,4 <sup>a</sup>
<b>Triglicer.</b>						
Pre TR	2,15±0,9	1,67±0,4	2,15±1,37	3,0±1,3	1,57±0,46	1,7±0,55
12 m	1,54±0,4	1,47±0,6	2,04±1,02	2,18±1,5	1,32±0,46	1,31±0,48
<b>Col-HDL</b>						
Pre TR	1,31±0,06	1,54±0,2	1,39±0,36	1,4±0,4	1,49±0,51	1,49±0,45
12 m	1,53±0,4	1,73±0,2	1,42±0,3	1,39±0,35	1,60±0,35	1,82±0,2
<b>Col-LDL</b>						
Pre TR	5,34±0,79	4,44±1,51	5,09±0,87	5,5±0,55	4,75±0,49	4,71±0,67
12 m	3,88±0,67 <sup>a</sup>	3,57±0,72 <sup>a</sup>	3,92±0,75 <sup>a</sup>	3,96±0,5 <sup>a</sup>	2,38±0,9 <sup>a</sup>	3,48±0,55
<b>Apolipop A</b>						
Pre TR	1,39±0,54	1,44±0,2	1,48±0,28	1,7±0,4	1,39±0,2	1,82±0,2
12 m	1,62±0,25	1,63±0,20	1,64±0,22	1,66±0,5	1,3±0,2	1,71±0,2
<b>Apo lipop B</b>						
Pre TR	1,22±0,21	1,07±0,18	1,48±0,28	1,4±0,1	1,57±0,29	1,26±0,2
12 m	0,91±0,23	0,93±0,31	1,15±0,3	1,2±0,3	1,20±0,2	1,30±0,2

<sup>a</sup> p < 0,05

tino de los lípidos y monocitos-macrófagos, en la fase temprana de la aterogénesis, favorecen la progresión del daño endotelial, la citolisis y la ruptura de la placa de ateroma, con una progresión hacia el síndrome arterial coronario.

Las LDL sufren una serie de modificaciones, las cuales pueden ser de naturaleza no oxidativa u oxidativa. Diversas modificaciones de las lipoproteínas aumentan su susceptibilidad a la oxidación. La glicación de las lipoproteínas, así como la cisteína y homocisteína, promueven también una modificación oxidativa de las LDL [34], pero también lo hacen otras moléculas, como iones metálicos, tioles, lipooxigenasa, peroxinitros, mieloperoxidasa y proteínas intracelulares, que ligan el hierro o regulan su metabolismo [34,35].

Las técnicas que miden la susceptibilidad a la oxidación valoran diversos parámetros, como la concentración de sustancias reactivas al ácido barbitúrico (TBARS) o la fase de latencia o fase lag [36].

Se ha demostrado una asociación entre la susceptibilidad a la oxidación de las LDL y la extensión de las lesiones de las arterias coronarias [37].

**Tabla IV.** Porcentaje de variación de las lipoproteínas tras un año de tratamiento con estatinas.

	LOVAST (N=25)	SIMVAST (N=26)	PRAVAST (N=31)	FLUVAST (N=20)	ATORVAST (N=10)	CERIVAST (N=10)
% variac. Colest. t12 m.	- 27,2	- 21,5	- 22,4	- 20	- 36	- 26
% variac. Triglicér.	- 28	- 11,9	- 5	- 27	- 17	- 23
% variac. Col-HDL	+ 17	+ 12,3	+ 2,3	- 0,7	+ 7,4	+ 15,4
% variac. Col-LDL 12 m.	- 27,3	- 19,6	- 23	- 28	- 49	- 26
% variac. Apolipop. A 1	+ 23,7	+ 13,2	+ 10,8	- 2,3	- 6,4	- 6
% variac. Apolipop. B	- 35	- 13	- 33	- 17,2	- 23,5	+ 3,2

Los pacientes portadores de un trasplante renal pueden presentar niveles elevados de partículas LDL densas y pequeñas. Cristol et al [38] describe una disminución en la susceptibilidad a la oxidación en trasplantados renales. Algunos estudios han

**Tabla V.** Efectos adversos de las estatinas.

	LOVAS	SIMVAS	PRAVAS	FLUVAS	ATORVA	CERIVAS
N (%)	3 (16)	1 (3,8)	2 (6,4)	3 (15)	0 (0)	1 (10)
Efecto adverso	Mialgias (susp)	Mialgias (susp)	Vómitos (susp)	Vómitos (susp)	-	Náuseas y dolor abdominal (susp)
	↑ CPK sin mialgias (stop)		↑ ALT-AST (stop)	Vómitos (transit.)		
	↑ AST-ALT transitoria			insomnio (transit.)		

**Tabla VI.** Evolución del perfil lipídico tras el cambio de ciclosporina a *tacrolimus*.

Colesterol total (mmol/l)	CsA treatment	Tacrolimus tr.	P
	6,08±0,9	5,68±1,1	0,02
Triglicéridos "	1,89±0,23	1,79±0,79	ns
Col-HDL "	1,33±0,41	1,42±0,94	ns
Col-LDL "	3,29±1,01	2,96±0,3	0,04
Chol-VLDL+IDL	1,18±0,38	1,06±0,53	ns
Apo A1 (mg/dl)	1,28±0,3	1,22±0,53	ns
Apo B "	1,42±0,28	1,15±0,34	0,003
Lp (a)	22,5±23,1	20,8±18,9	ns

HDL: lipoproteínas alta densidad. IDL: lipoproteínas densidad intermedia. LDL: lipoproteínas baja densidad. VLDL: lipoproteínas muy baja densidad. Apo A1: apolipoproteína A1. Apo B: apolipoproteína B. Lp (a): lipoproteína (a).

**Tabla VII.** Susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) después de la conversión de ciclosporina a *tacrolimus*.

	CsA	Tacrolimus	p
Oxidación LDL			
CD Iniciales (μmol/g)	95±20	63±12	0,03
CD Finales "	207±56	107±35	0,05
Lipoperóxidos "	6,3±3	4±2,3	ns
T-bars "	1,7±0,23	1,28±1,4	ns
Fase lag (min)	33±21	45±17	0,05
Lag phase (controles, N=18)	50±8	-	-
Vitamin E-LDL (ug/g LDL)	2,2±1,2	1,86±1,2	ns

CD: compuestos diénicos. T-bars: derivados tiobarbituratos

mostrado que fármacos hipolipemiantes, además de reducir el colesterol, pueden aumentar la resistencia a la oxidación de las LDL.

Nosotros hemos estudiado el efecto de la fluvastatina sobre la susceptibilidad a la oxidación de las LDL tras 12

meses de tratamiento [32]. Estudios previos con sinvastatina, pravastatina, colestiramina y bezafibrato han demostrado una reducción de la susceptibilidad a la oxidación *ex vivo* en pacientes hipercolesterolémicos, hecho que se explica porque estos fármacos aumentarían la síntesis de receptores celulares para las LDL.

Dado el perfil aterogénico de CsA, probablemente más acusado que el de *tacrolimus*, hemos estudiado los posibles efectos sobre el metabolismo lipídico

del cambio de CsA a *tacrolimus* en un grupo de 20 pacientes, que recibieron un TR en nuestro hospital [39].

Los resultados mostraron un descenso significativo del colesterol total (de 6,08±0,9 a 5,68±1,1 mmol/L), que se acompañó de un descenso del col-LDL (de 3,29±1,1 a 2,96±0,3 mmol/L) y de las Apo B (de 1,42±0,28 a 1,15±0,34 mmol/L). La oxidación de las LDL mejoró, y disminuyó la generación de compuestos diénicos iniciales y finales, con un aumento de la fase lag, que mide la resistencia a la oxidación (Tablas VI y VII).

## ESTATINAS Y NEFROPATÍA CRÓNICA DEL TRASPLANTE (NCT)

La causa más importante de pérdida de injertos renales a largo plazo es la NCT. El nexo común de la vasculopatía crónica del injerto en todos los casos es la presencia de una proliferación intimal de las pequeñas arterias o aterosclerosis acelerada del trasplante; se pueden observar células inflamatorias, especialmente monocitos, macrófagos y linfocitos T, además de fibrosis del parénquima [40,41].

Serón et al [42] han examinado las biopsias practicadas sistemáticamente al tercer mes del TR. Al estudiar 240 pacientes receptores de un TR y dividiéndolos en tres grupos –sin signos histológicos de nefropatía crónica del TR (NCT), con signos de NCT y con signos de NCTR y presencia de vasculopatía– se ha observado que solamente los pacientes encuadrados en el tercer grupo presentaban una correlación positiva entre el colesterol plasmático y las lesiones de NCT, al detectar un colesterol total significativamente más elevado ( $p < 0,05$ ) que en los otros dos grupos.

Basados en estos datos, en la actualidad se está evaluando el posible impacto del tratamiento con estatinas (fluvastatina) desde el inicio del TR sobre la función renal y la supervivencia del injerto a largo plazo.

## OTROS TRATAMIENTOS DE LA DISLIPEMIA

Cuando fracasan las medidas generales, higienicodietéticas y farmacológicas, existen otras posibilidades de tratamiento: quirúrgico [43], terapia génica [44] y procedimientos extracorpóreos (plasmaféresis, plasmaféresis más doble filtración, aféresis de lipoproteínas, inmunoadsorción, precipitación extracorpórea de LDL inducida por heparina en medio ácido, hemoperfusión de las LDL) [45].

En resumen, la dislipemia es un importante factor de riesgo cardiovascular, presente en los pacientes desde fases tempranas de la nefropatía, que se acrecienta con la diálisis y no desaparece cuando el paciente accede al trasplante renal. La inmunosupresión del trasplante, junto a otros factores de riesgo CV clásicos, los propios de la insuficiencia renal y los que se añaden en esas circunstancias, incrementan notablemente dicho riesgo. Nuestra actitud como clínicos debe ser identificar lo más precozmente posible esos factores para minimizar la morbilidad CV.

Es obligado aplicar las normas elaboradas en los documentos de consenso de las sociedades científicas, actuar profilácticamente y tratar a nuestros pacientes según los criterios establecidos.

Debe tenerse presente que el paciente trasplantado renal reúne criterios de riesgo CV adicional, por lo que cuando se detecta la dislipemia, el tratamiento debe ser agresivo para disminuir la mortalidad CV, primera causa de muerte a medio y largo plazo de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Higgins MW, Luepker RV. Trends and determinants on coronary heart mortality. International comparisons. *Int J Epidemiol* 1989; 18 (Suppl 1): S1-S32.
2. Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. *Nephron* 1998; 80: 380-400.
3. Cases A. Riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica. Pacientes en tratamiento sustitutivo renal. *Nefrología* 2002; 22 (Suppl 1): S68-74.
4. Gómez-Alamillo C. Riesgo cardiovascular en la insuficiencia renal crónica. Su papel en la supervivencia de la población en diálisis. *SEDYT* 1999; 20: editorial.
5. Keane WF, Kasiske B, O'Donnell MP, Kim Y. Hypertension, hyperlipidemia and renal damage. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (Suppl 2): S43-50.
6. Kasiske BL. Hyperlipidaemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 13): S142-56.
7. Kates DM, Haas L, Brunzell J, Sherrard DJ. Risk factors for CVD in end-stage renal failure patients. A 21 year study. *J Am Soc Nephrol* 6: 540 (abst).
8. Koch K, Kutkhun B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H, Kronenberg F. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol and apolipoprotein (a) phenotypes predicts CAD in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 12: 2603-11.
9. Campistol JM. Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2001; 12 (Suppl 1): 75-9.
10. Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa J, Kubo S, Renlund DG. Twenty-fourth Bethesda conference: cardiac transplantation. Task force 5: complications. *J Am Coll Cardiol* 1992; 22:41.
11. Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA, Frazier OH, Chandler L, Payton-Ross C, et al. Hyperlipidaemia after heart transplantation: report of a 6-year experience with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1315-21.
12. Imagawa DK, Dawson S, Holt CD, Kirk PS, Kaldas FM, Shackleton CR, et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxymethyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. *Transplantation* 1996; 62: 934-42.
13. Castela AM, Barberá MJ, Blanco A, Fiol C, Griño JM, Bover J, et al. Lipid metabolism abnormalities after renal transplantation under cyclosporine and prednisone immunosuppression. *Transplant Proc* 1992; 24: 96-8.
14. Informe del Registre Anual de Malalts Renals de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Conselleria de Sanitat 2000.
15. Kowasigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 331-8.
16. Kahan BD for the Rapamune Study Group. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute allograft rejection: a randomised multicentre study. *Lancet* 2000; 356: 194-202.
17. Massy ZA, De Brandt JP, Morelon E, Thevenin M, Lacour B, Kreis H. Hyperlipidaemia and post-heparin lipase activities in renal transplant recipients treated with sirolimus or cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 928.
18. Schrama YC, Hené RJ, De Jonge N, Joles JA, Van Rijn HJM, Bär DR, et al. Efficacy and muscle safety of fluvastatin in cyclosporin-treated cardiac and renal transplant recipients. An exercise provocation test. *Transplantation* 1998; 66: 1175-81.
19. Aviram M. Oxidized LDL interaction with macrophages in atherosclerosis and the antiatherogenicity of antioxidants. *Eur J Clin Biochem* 1996; 34: 599-68.
20. Cristol JP, Maggi MF, Vela C, Descomps B, Mourad G. Oxidative stress and lipid abnormalities in renal transplant recipients with or without chronic rejection. *Transplantation* 1998; 65: 1322-8.
21. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arterioesclerosis: Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioescl* 2000; 12: 125-52.
22. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425-30.
23. Wheeler DC. Statins and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 579-84.
24. Massy ZA, Ma JZ, Luois TA, Kasiske BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal diseases. *Kidney Int* 1995; 48: 188-98.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Ropuleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. For the Cholesterol and Recurrent Event Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
26. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 348: 1079-82.
27. Lacoste L, Lam JYT, Hung J, Letchakovski G, Solymoss



- CB, Waterswith cholesterol reduction. D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995; 92: 3172-7.
28. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M, Keidar S, Aviram M. Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy associated with the hypercholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997; 128: 11-8.
  29. Wanner C, Hörl WH, Luley CH, Wieland H. Effects of HMGCoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1991; 39: 754-60.
  30. Castelao AM, Griñó JM, Andrés E, Gil-Vernet, et al. Lovastatin and sinvastatin in the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1043-6.
  31. Castelao AM, Grinyó JM, Castiñeiras MJ, Fiol C, Gil-Vernet S, Serón D, et al. Effect of pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation under cyclosporin and prednisone. *Transplant Proc* 1995; 27: 2217-20.
  32. Martínez-Castelao A, Grinyó JM, Fiol C, Castiñeiras MJ, Hurtado I, Gil-Vernet S, et al. Fluvastatin and low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic renal transplant patients. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl 71): S231-4.
  33. Martínez-Castelao A, Grinyó JM, Gil-Vernet S, Serón D, Castiñeiras MJ, Ramos R, et al. Lipid-lowering effect of six different statins in hypercholesterolemic renal transplant patients under cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 2002; 34; (in press).
  34. Córdoba-Porres A, Sánchez-Quesada JL, González-Sastre F, Ordóñez-Llanos J, Blanco-Vaca F. Susceptibility of plasma low and high-density lipoproteins oxidation in patients with severe hyperhomocysteinemia. *J Mol Med* 1996; 74: 771-6.
  35. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoproteins by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-7.
  36. Hurtado I, Caldú P, Gonzalo A, Ramón JM, Mínguez S, Fiol C. Antioxidative capacity of wine on human LDL oxidation in vitro: effect of skin contacting wine making of white wine. *J Agric Food Chem* 1997; 45: 1287-9.
  37. O'Neill BJ, Pflugfelder PW, Singh NR, Menkis AH, McKenzie FN, Rostuk WJ. Frequency of angiographic detection and quantitative assessment of coronary arterial disease one and three years after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1221.
  38. Cristol JP, Maggi MF, Vela C, Descamps B, Mourad G. Oxidative stress and lipid abnormalities renal transplant recipients with or without chronic rejection. *Transplantation* 1998; 65: 1322-8.
  39. Martínez-Castelao A, Ramos R, Serón D, Gil-Vernet S, Fiol C, Gómez Gerique N, et al. Efecto de ciclosporina y tacrolimus sobre la oxidación de las lipoproteínas después del trasplante renal. *Nefrología* 2002; (en prensa).
  40. Dimény E, Wahlberg 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.
  41. Fellström B. Transplantation atherosclerosis. *J Intern Med* 1996; 240: 253-7.
  42. Serón D, Moreso F, Ramón JM, Hueso M, Condom E, Fulladosa X, et al. Protocol renal biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2000; 69: 1849-55.
  43. Buchwald H, Campos TC. Program on the surgical control on the hyperlipidaemias: 1994s report. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25 (Suppl 4): S3-10.
  44. Wilson JM, Grossman M. Therapeutic strategies for familial hypercholesterolemia based on somatic gene transfer. *Am J Cardiol* 1993; 72: 59D-63D.
  45. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Otto V, Samtleben W. LDL hemoperfusion, a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility results from a first pilot study in hypercholesterolemia atherosclerosis patients. *Artif Organs* 1997; 21: 1060-5.