

Título: PROTOCOLO DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN EL TRASPLANTE RENAL

Autores:

Dr. Carlos Guerrero Díaz.
Especialista de 2º Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar.

DrC. Gerardo Borroto Díaz.
Especialista de 2º Grado en Nefrología. Profesor Titular

Servicio de Nefrología
Email: nefro@hha.sld.cu

Introducción

Las complicaciones cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte postrasplante (30-50 %) superando a las de causa infecciosa muy frecuente en estos pacientes inmunosuprimidos y la segunda de pérdida del trasplante después de la nefropatía crónica del injerto.

A esto contribuye el incremento de pacientes añosos y diabéticos trasplantados que como es conocido tienen más riesgo cardiovascular, otras causas como las infecciones han disminuido y es bien conocido que en el trasplante cobran gran importancia algunos factores de riesgo como la hipertensión arterial, favorecida por los esteroides , la ciclosporina, la Insuficiencia renal del injerto entre otras. Las alteraciones del metabolismo lipídico, los triglicéridos frecuentemente están elevados en la Insuficiencia Renal, esta alteración persiste en la Hemodiálisis y después del trasplante esta elevación se encuentra por encima del 50% elevándose también el colesterol. Por estas razones el control y seguimiento de los factores de riesgo y las alteraciones cardiovasculares son muy importantes en el paciente trasplantado renal.

Por ejemplo en Europa la enfermedad isquémica cardíaca postrasplante es de 4-8 veces más frecuente que la esperada para la población general. Es preciso destacar que muchas de estas complicaciones ya vienen con el paciente de su estancia en diálisis y pueden revertir o sumárseles otros factores de riesgos, además de los clásicos, los inherentes al trasplante renal que inducen a pensar que en el postrasplante puede estar acelerado el proceso aterosclerótico, por lo que es necesario abordar las entidades más frecuentes, los estudios necesarios para hacer el diagnóstico y cual sería la conducta a seguir en cada caso.

En nuestro hospital se realizan un promedio de 24 trasplantes renales por año y existen las posibilidades de realizar los estudios que se necesiten y poder tomar en cada caso en particular la conducta adecuada y mejorar indicadores como la supervivencia del injerto y del paciente.

Objetivos

- Implementar una búsqueda activa de las complicaciones cardiovasculares que aparecen en el trasplante renal.
- Modificar factores de riesgo cardiovascular.
- Disminuir la morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

Desarrollo

Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal

<i>Clásicos</i>	<i>Relacionados con inmuno supresión</i>	<i>Relacionados con el trasplante</i>
<ul style="list-style-type: none">• Edad• Sexo varón• Obesidad• Vida sedentaria• Alcohol• Tabaco• Enfermedad cardiovascular previa*• Factores genéticos	<ul style="list-style-type: none">• HTA• Dislipemia• Diabetes• Hiperinsulinemia	<ul style="list-style-type: none">• Proteinuria• Función del injerto• Anemia / HVI• Infección citomegalovirus• Poliglobulia

(*) Factor de riesgo más importante

Enfermedad arterial coronaria trasplante

La cardiopatía isquémica pretrasplante es el factor de riesgo más importante en la predicción de eventos cardiovasculares después del trasplante. Además se suman otros factores de riesgo postrasplante tales como: edad avanzada, diabetes, hipercolesterolemia, episodios de rechazo, etc. Es por ello que es precisa una evaluación sistemática que nos permita detectar a tiempo la enfermedad isquémica.

Diabetes mellitus e hiperlipemia

Ambas alteraciones metabólicas constituyen pilares importantes en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares postrasplante. Se ha observado una alta incidencia de lesiones coronarias estenosantes en pacientes diabéticos asintomáticos con insuficiencia renal que indudablemente empeoran tras la realización del trasplante renal; además los fármacos inmunosupresores

(corticosteroides y ciclosporina) y la proteinuria del rechazo crónico, pueden alterar el perfil lipídico de las lipoproteínas HDL, LDL y VLDL.

En estos pacientes será necesario:

- Realizar lipidograma completo trimestralmente.
- Control glucémico periódico de acuerdo con el seguimiento post-trasplante.
- Modificar estilos de vida, propuesto más adelante en el tratamiento de HTA.
- Uso de la IECA en caso de HTA asociada y/o proteinuria.
- Tratamiento con PPG, dosis entre 10-20 mg/día o estatinas, según disponibilidad y serían estas últimas el tratamiento de elección.
- Tratamiento con hipoglicemiantes orales y si no existe control pasar a insulinoterapia.
- Los casos que debuten con hiperglicemia superior a 11 mMol/L comenzar tratamiento con insulinoterapia.

Interconsulta con endocrinología en caso de no control de la glucemia

Factores de riesgo para el desarrollo de Diabetes postrasplante

- Edad del receptor
- Historia familiar de Diabetes
- Intolerancia hidrogenada antes del trasplante
- Sobrepeso
- Algunos antígenos del sistema HLA
- Tratamiento con esteroides y anticalcineurínicos

Poliglobulia

- La poliglobulia postrasplante se ve en 10-15 % de los pacientes y puede contribuir al desarrollo de hipertensión arterial y complicaciones cardiovasculares, especialmente con hematocrito por encima de 60 %.
- En pacientes con hipertensión arterial y poliglobulia se aconseja tratamiento con IECA o antagonistas del receptor I de la angiotensina II.
Ejemplo: captopril 25 mg o más/día.
- Si no se controla es necesaria la flebotomía.

Episodios de rechazo agudo y crónico

- Los episodios de rechazo agudo conducen a un tratamiento inmunosupresor más enérgico y dosis acumuladas de esteroides más altas

que contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular.

- La proteinuria que acompaña el rechazo crónico puede agravar la hiperlipidemia y la hipertensión arterial:

Causas de proteinuria

- Rechazo agudo
- Hipertensión arterial
- Recidiva de la enfermedad de base
- Enfermedad glomerular de novo
- Nefropatía crónica del injerto
- El control de la proteinuria debería formar parte de nuestras prioridades puesto que influye no solo en la supervivencia del injerto a largo plazo (desarrollo de neuropatía crónica del injerto) sino también en la morbimortalidad cardiovascular.
- Siempre que sea posible es aconsejable el uso de IECA o ARA II.

Infecciones virales

Las infecciones virales juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular como es el caso del herpes simple y el citomegalovirus (CMV).

Su etiopatogenia no está clara, pero parece que pueden intervenir tanto mecanismos inflamatorios como inmunológicos, por ende la profilaxis con

agentes antivirales pueden reducir el riesgo, se recomienda utilizar:

- Ganciclovir (2,5 – 5 mg/kg/día) ajustado al grado de función renal, en caso de tratamiento con drogas biológicas o infección demostrada por CMV.

Fármacos inmunosupresores

- Los corticosteroides influyen a través de sus efectos sobre la hipertensión arterial, hiperlipidemia e intolerancia hidrogenada. Además inducen mayor expresión del gen de la enzima de conversión de la angiotensina en el músculo liso vascular, conlleva mayor producción local de angiotensina II, la cual favorece la producción de factores de crecimiento que estimulan la hiperplasia e hipertrofia de dichas paredes vasculares. Por otra parte la ciclosporina predispone al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión arterial.

- Es necesario en los pacientes que se demuestre enfermedad cardiovascular, además el tratamiento inmunosupresor utilizando dosis mínimas de prednisona (7,5 mg/día) y según disponibilidad cambiar ciclosporina por similar.

Hipertensión arterial postrasplante renal

- La prevalencia de HTA postrasplante es muy elevada, oscilando según las series entre 60-90 %. El control de la presión arterial debe ser un

objetivo prioritario, pues es uno de los factores de riesgo de enfermedad

cardiovascular más importante, siendo dicha enfermedad la causa más frecuente de muerte en la población trasplantada, además favorece la disfunción progresiva del injerto.

- El objetivo terapéutico debe ser el control óptimo de la TA (cifras menores de 130/80 mm Hg). Habitualmente serán necesarias las combinaciones de varios fármacos antihipertensivos. Junto al tratamiento antihipertensivo deberá contemplarse el tratamiento conjunto del resto de los factores de riesgo cardiovascular.

- No hay contraindicaciones específicas para la utilización de cualquiera de los grupos farmacológicos y todos han demostrado ser efectivos en el control de la HTA. En el primer escalón terapéutico deben situarse (salvo contraindicaciones específicas) los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y después los diuréticos y calcio-antagonistas.

- Causas más frecuentes de la hipertensión arterial en pacientes trasplantados renales:

Tratamiento inmunosupresor

Corticoides

Ciclosporina

Tacrolimus (FK506)

Enfermedad parenquimatosa del injerto renal

Glomerulonefritis recurrente o de novo

Nefropatía diabética recurrente

Rechazo agudo o crónico

Nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus

Enfermedad vascular del injerto:

Estenosis de la arteria renal del injerto

Estenosis ateromatosa de pequeños vasos renales

Persistencia de secreción elevada de renina en el riñón nativo.

Hipertensión esencial recurrente.

Misceláneas:

Otras causas de hipertensión secundarias

Hipercalcemia

Elección del fármaco antihipertensivo:



2º Diuréticos.

3º Calcioantagonistas (dihidropiridínicos) o β -bloqueadores.

4º α -bloqueadores y agentes de acción central.

- **Fármacos según patología de base**

Fármacos según patología de base	
Cardiopatía isquémica, ICC	•β-bloqueantes + IEACA/ARAII
Diabetes mellitus	•Diurético de asa si FG < 30 mL/min •Antagonistas del calcio •α-bloqueadores
Ancianos, HTA sistólica aislada	•Antagonistas del calcio
Hipertrofia benigna de próstata	•α-bloqueadores
Sin otra patología	•Todos los grupos farmacológicos son útiles. Lo importante es el control óptimo de la TA.

Tratamiento de la HTA. Modificaciones del estilo de vida

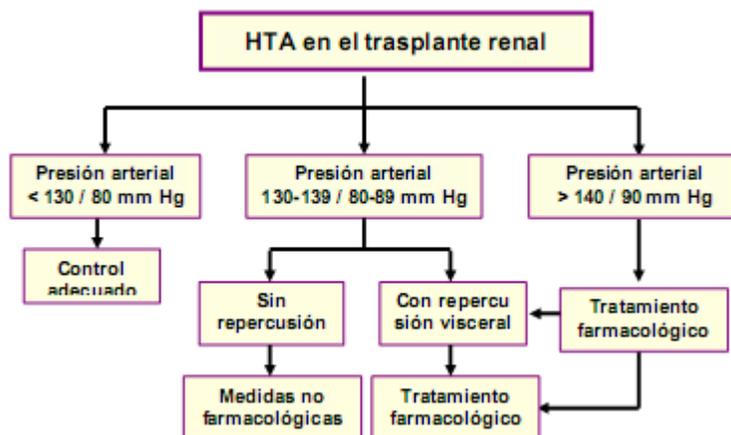
- Control del sobrepeso
- Supresión del tabaco
- Aumentar la actividad física
- Limitar la ingesta de alcohol
- Reducir ingesta de sodio (< 6 g ClNa/día)
- Ingesta adecuada de potasio (50 – 60 mEq/día)
- Ingesta adecuada de calcio y magnesio
- Reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol

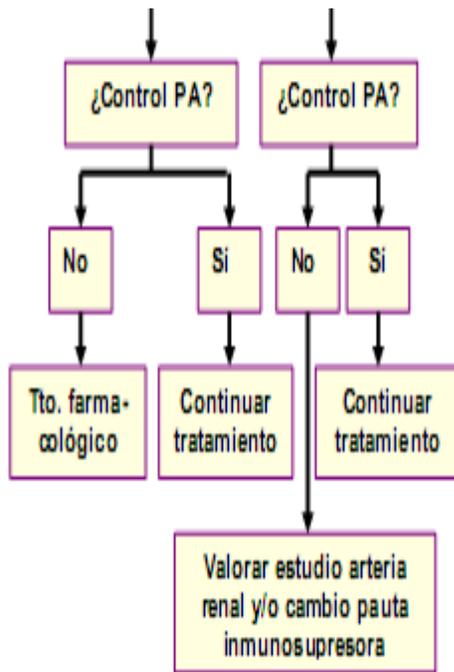
Revascularización

- No está claro cual debe ser la indicación de la revascularización

coronaria en el paciente renal, puesto que el éxito del tratamiento dependerá también de otros factores de comorbilidad asociados y por que con frecuencia presentan enfermedad difusa que hace que el éxito del tratamiento no sea el esperado.

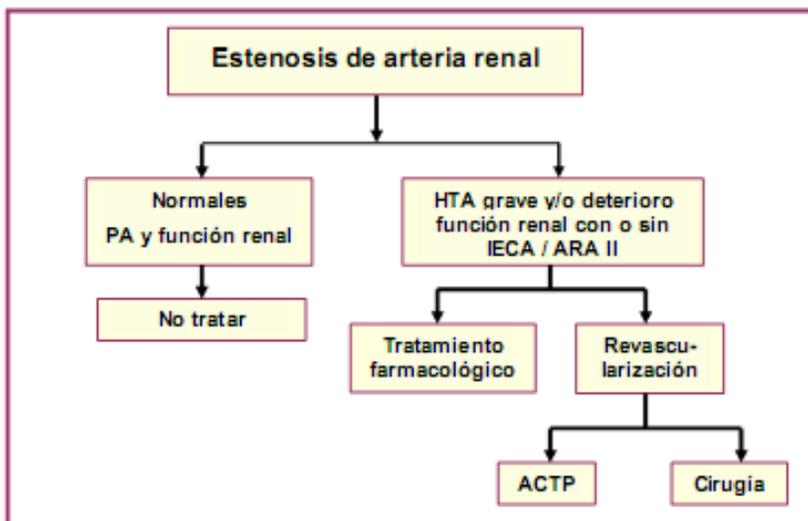
- Tampoco hay consenso sobre cuál de las dos técnicas utilizar: angioplastia con colocación de stent o by-pass.
- La angioplastia (con o sin stent) estaría indicada en pacientes de bajo riesgo que incluye enfermedad de un solo vaso y buena función ventricular y si no se controla la sintomatología habría que optar por la cirugía.
- El by-pass sería la técnica de elección en los casos con alto riesgo que incluye lesión de la coronaria izquierda dominante, enfermedad de 3 vasos con disfunción ventricular izquierda y enfermedad de 2 vasos con afectación proximal de la descendente anterior. La decisión terapéutica va a depender al final de la experiencia de los cardiólogos y del propio centro.





ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL DEL INJERTO

Tratamiento



Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Se considera un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular. Los pacientes renales tienen HVI con frecuencia (50 – 70 %) debido a múltiples factores como la HTA, anemia, sobrecarga de volumen, hiperparatiroidismo y la presencia de una fístula arteriovenosa para diálisis entre otros. Aunque la mayoría de estos factores desaparecen después del trasplante, excepto la HTA, existe controversia sobre la evolución de la HVI.

El seguimiento de los cambios morfológicos y funcionales cardiacos tras el trasplante renal debe llevarse a cabo mediante la ecografía (modo – M, bidimensional y doppler). Esta técnica no invasiva es la de mayor rendimiento diagnóstico en las alteraciones de la estructura y función cardiaca. Se correlaciona muy bien con la masa ventricular izquierda y permite evaluar adecuadamente la función sistólica y diastólica, por lo que es recomendable un estudio ecocardiográfico una vez al año en estos pacientes.

Otras formas de enfermedad cardiovascular

Aunque con menor frecuencia, también se presentan en los pacientes trasplantados renales la enfermedad cerebrovascular, la arteriopatía periférica y las valvulopatías degenerativas, principalmente estenosis aórtica y calcificación del anillo mitral.

Pruebas disponibles para el estudio de la enfermedad cardíaca

- ECG en reposo y ejercicio
- Ergometría
- Pruebas de imagen:

Talio-dipiridamol

Tc99-metoxiisobutilisonitrilo

Yodo 131-yodometaiodobenscilguanidina

Talio

- Troponina T e I
- Ecocardiograma de stress con dobutamina
- Escáner de altas resolución
- Coronariografía

Indicadores

Indicadores de Estructura		Plan %	Bueno	Regular	Malo
Recursos humanos	Personal médico y paramédico a los diferentes niveles atención según lo expuesto en el PA	95-100	95-100	90-94	< 90
Recursos materiales	Aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA	95	95	**	< 80
	Disponer de los medicamentos	95	95		< 80
	expuestos en el PA				
	Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones	95	95	**	< 80
Organiza- tivos	Disponibilidad de consulta urológica pre Txrenal	100	100	-	<100
	Planilla recogida datos del PA	100	100	-	<100
	Base de datos electrónica	100	100	-	<100
Indicadores de Proceso		Plan %	Bueno	Regular	Malo
	% pacientes trasplantados renal con riesgos cardiovasculares evaluados	≥60	≥60	30-60	< 30
	% técnicas diagnósticas propuestas en el PA, aplicadas	≥60	≥60	30-60	< 30
	% pacientes que recibieron las terapias propuestas en el PA	≥60	≥60	30-60	< 30
	% pacientes con atención en consulta externa con la periodicidad establecida	80-100	80-100	60-79	< 60
Indicadores de Resultados		Plan %	Bueno	Regular	Malo
	% pacientes trasplantados renales a los cuales modifico factores riesgos cardiovasculares	≥60	≥60	30-60	< 30
	% pacientes con trasplante renal cuya causa de pérdida de injerto fue la HTA	≤ 21	≤ 21	21-50	>50
	% pacientes trasplantados renales fallecidos por enfermedades cardiovasculares	≥60	≥60	30-60	< 30

(QUITAR LAS COLUMNAS BUENO, REGULAR Y MALO Y DEJAR SOLAMENTE LA DE LOS ESTÁNDARS EN %)

Bibliografía

- Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JI, Weimar W, Borm GF, de Fijter JW, et al. (2008) Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int* ;21:985-91. [\[Pubmed\]](#)
- Campistol JM (2002). Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal. *Nefrología*; 22 (supl 4)

Chobanian AV, Bakris FL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL y cols. (2003) The seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 Report, *Jama*;289: 2560 – 71.

Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell PJ, Craig JC. (2009) Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*;88:7-18.
[\[Pubmed\]](#).

Gabriel M. Danovitch. (2002) *Handbook of Kidney transplantation* 3rd ed.
Kidney International (2004) Volumen 66. Number 4 O

Guijarro C, Massu ZA., (2002) Riesgo cardiovascular y dislipemia postrasplante. *Nefrología*; 22 (supl 4), 20 – 6.

Guías Sen. (2004) *Riñon y enfermedad cardiovascular*. Volumen 24.
Suplemento N°6

K/DOQUI (2004) Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 43: S1 – S290.

Hernández D, González A, Rufino M, Laynez I, de la Rosa A, Porrini E, et al. (2007) Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant*;22:2678-85.

Johnson DW, Herzig K, Purdie D, Brown AM, Rigby RJ, Nicol DL, et al. (2015) A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation*; 69:794–9.

Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJI. (2006) Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*;17:900-7. [\[Pubmed\]](#).

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. (2009) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* (9 Suppl 3):S1-155. [\[Pubmed\]](#).

Kinirons MT, O'Mahony MS. (2014) Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*; 57:540–4.

Matas AJ, Humar A, Gilligham KJ et al. (2004) Five preventable causes of Kidney agents in chronic Kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 43: S1 – S290 *Nefrología*. Vol XXIV. Nº 3.

Meier-Kriesche HU, Srinivas TR, Kaplan B. (2015) Interaction between acute rejection and recipient age on long-term renal allograft survival. *Transplant Proc*; 33:3425–6.

Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. (2015) Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int*. 59:1539–43.

Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. (2014) How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant*; 19:945–51.

Otero-Ravina F, Rodriguez-Martinez M, Gude F, Gonzalez-Juanatey JR, Valdes F, Sanchez-Guisande D. (2015) Renal transplantation in the elderly: does patient age determine the results? *Ageing*; 34:583–7.

Ritz E, Schwenger V, Wiesel M and Zeier. (2000) Atherosclerotic complications after renal transplantation. *Transpl. Int*; 13 (suppl 1):S14–S19.

Saudan P, Berney T, Leski M, Morel P, Bolle JF, Martin PY. (2016) Renal transplantation in the elderly: a long-term, single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*; 16(4):824-8.

Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, et al. (2014) Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised –

