

Documentos de Consenso

Proyecto PROMETEO
2013: Evaluación global
de los factores de riesgo
cardiovascular en el
postrasplante renal

Editores especiales

Manuel Arias Rodríguez
José M. Campistol Planas

* Grupo de Trabajo del Proyecto Prometeo





www.senefro.org

© 2015 Sociedad Española de Nefrología (SEN)

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias (en este caso, dirijase a CEDRO [www.cedro.org]).

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Aparte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Nota. Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Nefrología (SEN) tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1ª planta
08029 Barcelona (España)
Zurbano, 76, 4º Izq.
28010 Madrid (España)

ISSN: 2013-7575

eISSN: 2014-1580

www.revistanefrologia.com

email: revistanefrologia@elsevier.com

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Depósito legal: B 10542-2015

Director: Mariano Rodríguez Portillo

Director Asociado: Roberto Alcázar Arroyo

Subdirectores: Ángel Luis Martín de Francisco, Fernando García López, Víctor Lorenzo Sellares, Vicente Barrio Lucia

Directores honorarios: Luis Hernando Avendaño, David Kerr, Rafael Matesanz Acedos, Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

COMITÉ DE REDACCIÓN (Editores de Área Temática)

Nefrología experimental

A. Ortiz*
J. Egido de los Ríos
S. Lamas
J.M. López Novoa
D. Rodríguez Puyol
J.M. Cruzado

IRC-metabolismo Ca/P

E. Fernández*
J. Cannata Andía
R. Pérez García
M. Rodríguez
J.V. Torregrosa

Diálisis peritoneal

R. Selgas*
M. Pérez Fontán
C. Remón
M.E. Rivera Gorrin
G. del Peso

Nefrología clínica

M. Praga*
J. Ara

J. Ballarín
G. Fernández Juárez
F. Rivera
A. Segarra

Hipertensión arterial

R. Marín*
L. Orte
R. Santamaría
A. Rodríguez Jornet

Hemodiálisis

A. Martín Malo*
P. Aljama
F. Maduell
J.A. Herrero
J.M. López Gómez
J.L. Teruel

Nefropatía diabética

F. de Álvaro*
J.L. Górriz
A. Martínez Castela
J.F. Navarro
J.A. Sánchez Tornero
R. Romero

Nefropatía y riesgo vascular

J. Díez*
A. Cases
J. Luño

Trasplante renal

J. Pascual*
M. Arias
J.M. Campistol
J.M. Grinyó
M.A. Gentil
A. Torres

Nefropatías hereditarias

R. Torra*
J.C. Rodríguez Pérez
E. Coto
V. García Nieto

Calidad en Nefrología

M.D. Arenas
E. Parra Moncasi
P. Rebollo
F. Ortega

Nefrología pediátrica

N. Gallego
A.M. Sánchez Moreno
R. Vilalta

Enfermedad renal crónica

A.L. Martín de Francisco*
A. Otero
E. González Parra
I. Martínez
J. Portolés Pérez

Fracaso renal agudo

F. Liaño*
F.J. Gainza
J. Lavilla
E. Poch

Nefropatología

J. Blanco*
I.M. García
E. Vázquez Martul
A. Barat Cascante

* Coordinadores de área temática.

COMITÉ EDITORIAL

A. Alonso
J. Arrieta
F.J. Borrego
D. del Castillo
P. Gallar
M.A. Frutos
A. Mazuecos
A. Oliet
L. Pallardo
J.J. Plaza
J. Teixidó
J. Alsina
J. Bustamante
P. García Cosmes

M.T. González
L. Jiménez del Cerro
J. Lloveras
B. Miranda
J. Olivares
A. Serra
F.A. Valdés
F. Anaya
A. Barrientos
P. Errasti
F. García Martín
M. González Molina
B. Maceira
J. Mora

A. Pérez García
L. Sánchez Sicilia
J. Aranzábal
G. Barril
F. Caravaca
C. de Felipe
S. García de Vinuesa
A. Gonzalo
R. Lauzurica
J.F. Macías
E. Martín Escobar
J.M. Morales
R. Peces
J.M. Tabernero

G. de Arriba
C. Bernis
F. Coronel
E. Fernández Giráldez
F.J. Gómez Campdera
P. Gómez Fernández
E. Huarte
R. Marcén
J. Montenegro
A. Palma
L. Piera
A. Tejedor

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

E. Burdmann (Brasil)
B. Canaud (Francia)
J. Chapman (Australia)
R. Coppo (Italia)
R. Correa-Rotter (México)
F. Cosío (EE. UU.)
G. Eknayan (EE. UU.)

A. Felsenfeld (EE. UU.)
J.M. Fernández Cean (Uruguay)
J. Frazao (Portugal)
M. Ketteler (Alemania)
Levin, Adeera (Canadá)
Li, Philip K.T. (Hong Kong, China)

L. Macdougall (Gran Bretaña)
P. Massari (Argentina)
S. Mezzano (Chile)
B. Rodríguez Iturbe (Venezuela)
C. Ronco (Italia)
J. Silver (Israel)

P. Stevinkel (Suecia)
A. Wiecek (Polonia)
C. Zoccali (Italia)

Proyecto PROMETEO 2013: Evaluación global de los factores de riesgo cardiovascular en el postrasplante renal

Editores especiales: Manuel Arias Rodríguez, José M. Campistol Planas

INTRODUCCIÓN

- 1 • **Riesgo cardiovascular postrasplante renal**
Manuel Arias, Josep María Campistol

ARTICULOS ESPECIALES

- 2 • **Mortalidad cardiovascular: ¿cómo prevenirla?**
Ramon Estruch

RESUMEN

- 13 • **La enfermedad cardíaca del paciente renal**
Javier Díez

REVISIONES

- 14 • **Riesgo cardiovascular y trasplante renal**
Domingo Hernández
- 21 • **La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en receptores de un trasplante renal**
Ángel Alonso-Hernández, Carlos Gómez-Alamillo, Antonio Franco-Esteve, Ana M. Fernández-Rodríguez, Teresa García-Álvarez, Gonzalo Gómez-Marqués, Francisco M. González-Roncero, Carmen de Gracia-Guindo, Inmaculada Lorenzo-González, Enrique Luna-Huerta, Alicia Mendiluce-Herrero, Miguel A. Muñoz-Cepeda, Ana Ramos-Verde, Alberto Rodríguez-Benot
- 35 • **Diabetes mellitus de novo postrasplante**
Francesc Moreso, Juan J. Amenábar, Gema Ariceta, Isabel Beneyto, Carmen Bernis, Natividad Calvo, Laura Cañas, José F. Crespo, Patricia Delgado, Roberto Gallego, Manuel A. Rodríguez, Minerva Rodríguez, Eugenia Sola
- 45 • **Lípidos y trasplante renal**
Alex Gutiérrez-Dalmau, Ángel Alonso, Frederic Cofan, Cristina Canal, Pedro Errasti, Julia Fijo, Luisa Jimeno, María López-Oliva, Anna Manonelles, M. José Pérez, Astrid Rodríguez, Natalia Polanco, Elena Román, Rafael Romero, Antonio Franco, Laura Cañas

Riesgo cardiovascular postrasplante renal

Manuel Arias¹, Josep María Campistol²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

² Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):1

El objetivo inicial y mantenido de la Reunión Prometeo ha sido la promoción del conocimiento en las alteraciones metabólicas postrasplante renal y la realización de estudios multicéntricos que suministren información sobre dichas complicaciones. Diversos aspectos de las alteraciones metabólicas que conducen al daño vascular progresivo han sido analizados individualmente en otras ediciones. Ahora revisamos de forma global el tópico de riesgo cardiovascular postrasplante renal, que es la causa más importante de pérdidas de injertos y pacientes en la mayoría de registros nacionales e internacionales.

La prevalencia del síndrome metabólico en pacientes en diálisis es muy alta y aumenta después del trasplante debido a la ganancia de peso y los efectos perjudiciales de los fármacos inmunosupresores sobre todos los componentes del síndrome. Los corticosteroides causan resistencia a la insulina, hiperlipidemia, metabolismo anormal de la glucosa e hipertensión arterial. Tacrolimus es diabetogénico mediante la inhibición de la secreción de insulina, mientras que la ciclosporina causa hipertensión y aumenta los valores de colesterol. Los antagonistas de mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*) son responsables de la hiperlipidemia y el metabolismo anormal de la glucosa por mecanismos relacionados también con la resistencia a la insulina. Este síndrome metabólico en pacientes trasplantados renales es causa de numerosas complicaciones como la diabetes de novo, afectación vascular, principalmente cardíaca, y la muerte del paciente. Además, también se ha relacionado con disminución más rápida de la función del injerto, proteinuria y, en última instancia, pérdida del injerto. La prevención y manejo del síndrome me-

tabólico postrasplante no difiere de las normas generales aplicables en pacientes no trasplantados, aumento de la actividad física, pérdida de peso y control de los factores de riesgo cardiovascular, pero los objetivos son más difíciles de alcanzar. La retirada de esteroides y la sustitución de tacrolimus por ciclosporina facilitan el control de la diabetes, mientras que la sustitución de los antagonistas de ciclosporina y mTOR puede mejorar la hiperlipidemia. El nuevo inhibidor de la coestimulación, belatacept, tiene propiedades inmunosupresoras potentes sin efectos adversos metabólicos y será un componente importante de los regímenes inmunosupresores con mejor perfil de riesgo metabólico.

Lo que está claro es que los resultados del trasplante renal, la supervivencia del paciente y del injerto, dependen en gran parte del control estricto de estas alteraciones metabólicas y cardiovasculares.

Siguiendo el esquema previo hemos contado con expertos en el área que han realizado una puesta al día de gran nivel, así, el Prof. Ramón Estruch actualizó los aspectos preventivos, centrándose sobre todo en sus datos sobre dieta mediterránea («Mortalidad cardiovascular: cómo prevenirla»); el Prof. Javier Díez desarrolló «Aspectos actuales de la enfermedad cardíaca en el paciente renal»; el Prof. Roberto Elosúa, «Marcadores genéticos de riesgo cardiovascular», y el Prof. Domingo Hernández sintetizó el tema «Factores predictores de riesgo cardiovascular».

Se dividieron los grupos que graduaron los aspectos más importantes del tema mediante los grados de medicina basada en la evidencia, coordinados por Francesc Moreso, Ángel Alonso y Álex Gutiérrez-Dalmau, y la información expuesta y consensuada finalmente por todo el grupo es el contenido de este suplemento.

Correspondencia: M. Campistol

Servicio de Nefrología.
Hospital Clínic, Barcelona.
JMCAMPIS@clinic.ub.es

Mortalidad cardiovascular: ¿cómo prevenirla?

Ramon Estruch

Servicio de Medicina Interna. IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Gobierno de España

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):2-12

RESUMEN

El primer escalón en la prevención y tratamiento de muchas enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares, es el seguimiento de una dieta saludable. Varios estudios epidemiológicos han mostrado que el seguimiento de una dieta mediterránea tradicional reduce la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y la incidencia de enfermedades crónicas como las cardiovasculares, el cáncer y las patologías neurodegenerativas. No obstante, un único estudio ha analizado los efectos de la dieta mediterránea en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea). Este ensayo incluyó 7.447 sujetos con alto riesgo vascular, que se aleatorizaron a 3 grupos de intervención: dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, dieta mediterránea suplementada con frutos secos o dieta control (baja en todo tipo de grasa). Los análisis de marcadores intermedios mostraron los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea sobre la presión arterial, el perfil lipídico, las partículas de lipoproteínas, los marcadores de oxidación e inflamación y la aterosclerosis carotídea. No obstante, el hallazgo más llamativo fue la reducción del 30% en el riesgo relativo de sufrir complicaciones cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte cardiovascular) en ambos grupos de dieta mediterránea comparado con los que siguieron una dieta baja en grasa. Los resultados del estudio PREDIMED demuestran, pues, que un patrón de alimentación rico en grasa no saturada y productos antioxidantes y antiinflamatorios como la dieta mediterránea resulta ser una herramienta muy útil en la reducción de la mortalidad global y en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Dieta mediterránea. Mortalidad. Infarto de miocardio. Accidente vascular cerebral. Prevención. Riesgo vascular. Presión arterial. Dislipidemia. Inflamación. Oxidación.

Cardiovascular mortality: how to prevent it?

ABSTRACT

The first step in the prevention and treatment of several chronic diseases as cardiovascular diseases is to follow-up a healthy dietary pattern. Several epidemiological studies have observed that to follow-up a traditional Mediterranean diet reduce overall and cardiovascular mortality, as well as the incidence of chronic diseases such as coronary heart disease, stroke, certain cancers and some neurodegenerative diseases. However, up to now only one randomized study has analyzed the long-term effects of the Mediterranean diet on the primary prevention of cardiovascular disease, the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) study. This trial included 7447 high-risk individuals who were randomized into three dietary intervention groups: Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil, Mediterranean diet supplemented with nuts, and control diet (advice on a low-fat diets. Analyses of intermediate markers of cardiovascular risk demonstrated beneficial effects of both Mediterranean diets on blood pressure, lipid profiles, lipoprotein particles, inflammation, oxidative stress, and carotid atherosclerosis. However, the most important finding was the 30% reduction of relative risk to present major cardiovascular events (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke and cardiovascular mortality) in both groups of Mediterranean diet. The results of the PREDIMED trial demonstrate that a high-unsaturated fat, antioxidant and anti-inflammatory dietary pattern such as the Mediterranean Diet is a useful tool in the reduction of overall mortality and prevention of cardiovascular disease.

Key words: Mediterranean diet. Mortality. Myocardial infarction. Stroke. Prevention. Vascular risk. Hypertension. Dyslipidemia. Inflammation. Oxidative stress.

Correspondencia: Ramon Estruch

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínic. Barcelona.
restruch@clinic.ub.es

INTRODUCCIÓN

A pesar de un descenso de la mortalidad cardiovascular en Europa de casi un 50% en las últimas 3 décadas, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en el mundo, son responsables del 42% de los fallecimientos en varones y del 52% de los acontecidos en mujeres^{1,2}. En este contexto, de acuerdo con las previsiones de la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares cerebrales continuarán siendo la principal causa de muerte en el año 2030³. Se trata, pues, de una auténtica epidemia que podría limitarse con un retorno a un estilo de vida y una alimentación más sanos como, por ejemplo, la dieta mediterránea⁴. El estilo de vida y la alimentación que se sigue en la juventud y en las etapas medias de la vida parecen ser los principales determinantes de la aparición de enfermedades crónicas en etapas posteriores. Por este motivo, las medidas dirigidas a lograr una alimentación saludable y un estilo de vida sano deberían ser el ingrediente indispensable de toda prevención, y el primer escalón de todo tratamiento de estas enfermedades, así como una prioridad en materia de salud pública por todas las instituciones científicas y sanitarias.

Lamentablemente, aunque esto parezca evidente, la realidad es muy diferente, ya que en la práctica clínica, la falta de tiempo, pero también la falta de convicción, por parte de los profesionales de la salud hace que este tipo de medidas y consejos frecuentemente se obvian, se pospongan o únicamente se esbocen. Así, por ejemplo, los esfuerzos realizados tanto por los médicos de atención primaria como por los médicos especialistas suelen dirigirse más a la prescripción de tratamientos «preventivos» basados únicamente en fármacos (hipolipemiantes, antihipertensivos y otros), que a la educación de sus pacientes para conseguir corregir sus malos hábitos y mejorar su estilo de vida. Si se consiguiera inculcar esta priorización de las medidas higienicodietéticas frente a los tratamientos farmacológicos, especialmente en los centros de atención primaria, no solo disminuiría el gasto farmacéutico a corto y largo plazo, sino que también se lograría reducir comorbilidades y efectos adversos derivados del amplio uso de los fármacos preventivos, con el consiguiente beneficio global para la salud de la población⁵.

PATRONES DIETÉTICOS, ALIMENTOS Y NUTRIENTES

Las recomendaciones dietéticas para promocionar la salud se han basado en los patrones dietéticos, alimentos y nutrientes predictivos de riesgo de sufrir una enfermedad crónica, especialmente una enfermedad cardiovascular⁶. No obstante, actualmente se considera que la aproximación ideal al estudio de los efectos de la alimentación sobre la salud es el análisis de los patrones dietéticos, más que el análisis de determinados alimentos o nutrientes, ya que en la dieta concurren los efectos sinérgicos de todos los alimentos y nutrientes que la componen⁷. Así, algunos estudios han observado que los efectos protectores de determinados patrones dietéticos sobre el sistema cardiovascular son mayores que los de alimentos o nutrientes aislados^{8,9}. En este mismo sentido, una reciente revisión sistemática, que ha examinado la relación causal entre factores dietéticos y enfermedad coronaria, clasificó a la dieta mediterránea como el modelo dietético del que disponemos mayor evidencias científicas sobre su efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular¹⁰. De hecho, son muchos los estudios prospectivos de cohorte que han concluido que un incremento en la adherencia a la dieta mediterránea tradicional se acompaña de una reducción significativa del riesgo de sufrir tanto una complicación cardiovascular como una muerte por cualquier causa^{4,11}. Asimismo, muchos estudios han analizado los mecanismos probablemente implicados, hecho que añade plausibilidad al supuesto efecto protector de la dieta mediterránea sobre el sistema cardiovascular¹².

Muchos estudios epidemiológicos y de intervención dietética han analizado los efectos de la dieta mediterránea o sus principales componentes sobre marcadores intermedios de enfermedad (presión arterial, perfil lipídico, marcadores de estrés oxidativo o moléculas de inflamación) como medidas del riesgo cardiovascular¹³⁻¹⁸. No obstante, esta aproximación no está exenta de defectos, ya que el riesgo vascular global ni se limita a la suma de los diferentes factores de riesgo conocidos, ni todos los factores de riesgo tienen ni el mismo periodo de inducción ni el mismo efecto potencial, y posiblemente existen muchos otros factores de riesgo no conocidos que también puedan jugar un importante papel en la aparición o no de una complica-

ción cardiovascular. Planteadas así las cosas, las recomendaciones que se efectúen a determinados grupos pacientes y, sobre todo, a la sociedad en general deberían basarse en los resultados de grandes ensayos clínicos aleatorizados de intervención nutricional en los que se valoren variables finales muy potentes («*hard end-points*») como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, mortalidad cardiovascular o también mortalidad general. Las conclusiones obtenidas en los estudios epidemiológicos de grandes cohortes solo tienen un nivel intermedio de calidad de evidencia científica, y no permiten inferir causalidad debido a la existencia de factores confusores residuales y/o efectos no conocidos. Son necesarios, pues, estudios aleatorizados de intervención nutricional en los que se valoren los efectos protectores de diferentes patrones dietéticos sobre mortalidad global, e incidencia de las principales patologías crónicas como enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedades neurodegenerativas, entre otras.

En este sentido, hasta el momento actual solo se han realizado 2 ensayos clínicos, el estudio PREDIMED (PREvenición con DIeta MEDiterránea)¹⁹ y el Lyon Diet Heart Study²⁰, que han analizado los efectos de una intervención con dieta mediterránea en la prevención primaria y secundaria, respectivamente, de la enfermedad cardiovascular. El ensayo del Lyon Diet Heart Study mostró una marcada reducción de complicaciones cardiovasculares y mortalidad en pacientes que habían sobrevivido a un infarto de miocardio y que siguieron una dieta mediterránea enriquecida con ácido alfa-linolénico, comparado con una dieta control²⁰. Asimismo, recientemente se han publicado los resultados finales del estudio PREDIMED, en el que se ha demostrado que el seguimiento de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos (nueces, avellanas y almendras) reduce en un 30% el riesgo relativo de sufrir una complicación cardiovascular en pacientes asintomáticos con alto riesgo vascular, comparado con una dieta baja en todo tipo de grasa²¹.

Patrón de dieta mediterránea tradicional

La dieta mediterránea se define como el patrón de alimentación propio de los países del área mediterránea donde crecen los olivos (Creta, Grecia y Sur de Italia y España)

de finales de la década de los cincuenta y principios de los sesenta. Aunque no existe una dieta mediterránea única, se considera que sus principales características son las siguientes: *a*) un alto consumo de grasas (incluso superior al 40% de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva (más del 20% de la energía total); *b*) un elevado consumo de cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; *c*) un consumo moderado-alto de pescado; *d*) un consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo), y productos lácteos, principalmente en forma de yogurt o queso fresco; *e*) un bajo consumo de carne roja y productos derivados de la carne, y *f*) un consumo moderado de vino, principalmente con las comidas⁴. Este patrón alimentario y las proporciones de los distintos alimentos que lo componen se muestra gráficamente en forma de una «pirámide alimentaria» que se va actualizando (figura 1). Merece destacarse que en esta pirámide de alimentación se han añadido otros aspectos relacionados con hábitos de vida como el ejercicio físico, la sociabilidad y el compartir la mesa con familiares y amigos²².

Como se ha señalado anteriormente, en un metaanálisis de estudios observacionales¹¹, tras el análisis de 8 cohortes que incluían un total de 534.064 sujetos, se observó que un incremento de 2 puntos en una escala de adhesión a la dieta mediterránea de 9 puntos se acompañaba de una reducción en la incidencia de episodios cardiovasculares fatales y no fatales de un 10%. Desde la publicación del metaanálisis de Sofi et al¹¹ se han comunicado los resultados de 7 estudios adicionales, que se han incluido en otro metaanálisis utilizando los mismos criterios de Sofi et al¹¹, y se ha comprobado que la reducción en el riesgo relativo (RR) de sufrir complicaciones cardiovasculares se mantenía en un 10% (RR: 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,86-0,94).

No obstante, estos metaanálisis se han basado en estudios de cohorte. Los estudios aleatorizados de intervención aportan resultados de mayor calidad de evidencia científica. A este respecto, merecen destacarse el ensayo francés Lyon Diet Heart Study²⁰, que demostró la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular superior al 50%, y el ensayo español PREDIMED, que mostró una eficacia de la dieta en la prevención primaria de un 30%.

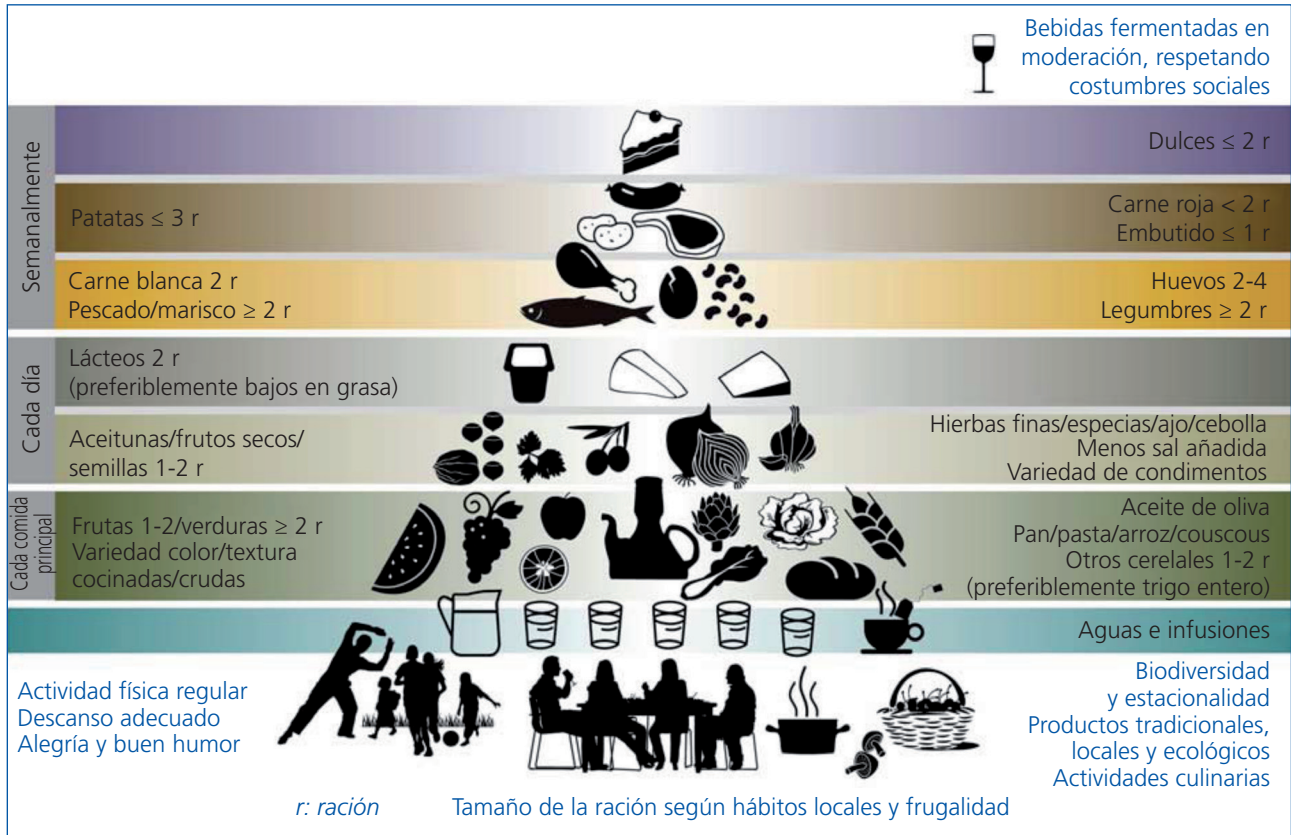


Figura 1. Pirámide de la dieta mediterránea confeccionada por la Fundación de la Dieta Mediterránea de Barcelona (2010).

Fuente: *Mediterranean Diet Foundation, www.dfmed.org*²².

Efectos de la dieta mediterránea sobre la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares

Tras la publicación de los resultados del estudio de Lyon, se señaló que este presentaba algunas limitaciones que reducían su utilidad como base de futuras recomendaciones en materia de salud pública. Se señalaba que: *a)* las conclusiones observadas solo son aplicables para prevención secundaria, pues analizó la tasa de reinfartos y muertes coronarias en pacientes que ya habían sufrido un episodio coronario; *b)* la fuente de grasa que se empleó (ácido linoléico administrado en forma de una margarina a base de aceite de canola) es peculiar y no se encuentra comercializada, ni disponible para el público; *c)* la dieta del grupo control era más rica en grasa que la del grupo de intervención; *d)* el tamaño muestral era reducido y, en consecuencia, el número de episodios fue relativamente bajo (14

episodios en un grupo y 44 en otro), y *e)* la valoración dietética durante el seguimiento no fue completa. Era necesario, por tanto, ensayar otro tipo de intervenciones con dieta mediterránea para cubrir esta importante laguna de conocimientos.

El ensayo clínico PREDIMED se diseñó para demostrar, con el máximo nivel de evidencia científica, los efectos de una dieta mediterránea tradicional en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular^{19,21}. En total se incluyeron 7.447 participantes, de edades comprendidas entre 55 y 80 años (varones) o 60 y 80 años (mujeres) y sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión, pero con una alta probabilidad de presentarlas, ya que se trataba de sujetos con alto riesgo vascular. La mitad, aproximadamente, presentaban diabetes mellitus y la otra mitad, 3 o más factores de riesgo vascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia

—colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] elevado y/o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] bajo—, sobrepeso u obesidad, o historia familiar de cardiopatía isquémica precoz). Estos participantes se asignaron de forma aleatoria a 3 grupos de intervención dietética: una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (2.487 participantes), una dieta mediterránea suplementada con frutos secos (2.396 participantes) o una dieta baja en todo tipo de grasa (2.349 participantes). A todos ellos se les convocó a una sesión individual y grupal con una dietista cada 3 meses y fueron evaluados anualmente. El estudio finalizó a finales del año 2011, lo que implica un seguimiento medio de 6 años de los participantes.

Tras la visita basal, todos los participantes fueron entrevistados por una dietista del PREDIMED, que realizó: *a*) una valoración simplificada de la adherencia al patrón tradicional de dieta mediterránea con una escala validada de 14 puntos²⁴; *b*) la administración de recomendaciones para seguir una dieta mediterránea o una dieta baja en grasa (guías de la American Heart Association y del NCEP, Adult Treatment Panel III); *c*) la entrega de folletos con recomendaciones escritas para el seguimiento de la dieta correspondiente, que incluía un listado de la cesta de la compra adaptado a la estación de año y 14 menús, que sirvieran de ejemplo de la dieta que se recomendaba, y *d*) una intervención individual en función de los resultados del cuestionario de 14 puntos, en la que el participante recibía consejos personalizados de los cambios que debía introducir en su alimentación dirigidos a la adquisición de un patrón de dieta mediterránea tradicional o de dieta baja en grasa. Los participantes asignados al grupo de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra recibían un folleto adicional con los beneficios para la salud, el uso y conservación del aceite, mientras que los asignados al grupo dieta mediterránea suplementada con frutos secos recibían información sobre los 3 tipos de frutos secos usados en el ensayo (ver www.predimed.org).

En el grupo de dieta mediterránea y aceite, el objetivo era consumir > 40 g/día de aceite de oliva virgen extra, porque este es el consumo medio que se ha visto protector en países con una incidencia baja de enfermedad cardiovascular^{25,26}. Los participantes pertenecientes al grupo dieta me-

diterránea y frutos secos recibieron nueces, avellanas y almendras. Como se dispone de evidencia acerca de un efecto cardioprotector de alimentos ricos en ácido alfa-linolénico, especialmente presente en las nueces, el aporte de nueces es mayor²⁷. A pesar de que los ensayos de campo nutricionales a corto plazo²⁸ empleen dosis de 50 g/día o aún mayores, una ingesta media de 30 g/día pareció ser más aceptable para un consumo a largo plazo durante 4 a 6 años. Los efectos beneficiosos añadidos de una ingesta a largo plazo a dosis similares o menores, probablemente sean el origen de la protección frente a cardiopatía isquémica que se observa en estudios epidemiológicos²⁹⁻³².

Los participantes incluidos en el PREDIMED fueron evaluados anualmente, momento en el que se les repetía las mismas mediciones y exploraciones realizadas en la visita inicial. El objetivo principal del estudio era la valoración de la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de un agregado que incluía como *variables primarias* la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio y el accidente vascular cerebral. Otras variables que se consideran como resultados con carácter secundario (*secondary endpoints*) son la incidencia de cáncer (mama, colorrectal, pulmón y gástrico), diabetes y la mortalidad global. También se valoraron los efectos sobre presión arterial, adiposidad, glucemia, perfil lipídico y marcadores sistémicos de enfermedad cardiovascular.

Durante el seguimiento, los participantes incluidos en ambos grupos de dieta mediterránea mejoraron una media de casi 2 puntos de la escala de 14 puntos utilizada, con cambios significativos en 12 de los 14 puntos. Este incremento respecto al grupo control se observó pronto (a los 3 meses) y se mantuvo más o menos constante durante todo el estudio. No obstante, los principales cambios se observaron en el consumo de aceite de oliva virgen extra, que aumentó a 50 y 32 g al día, y en los frutos secos, cuyo consumo aumentó a 0,9 y 6 raciones (30 g cada ración) por semana en los grupos de dieta mediterránea suplementada con aceite y frutos secos, respectivamente. En cambio, no se observó ningún efecto adverso relacionado con la alimentación en ninguno de los 3 grupos estudiados.

A los 4,8 años de seguimiento se detectaron 288 complicaciones cardiovasculares mayores: 96 en el grupo de

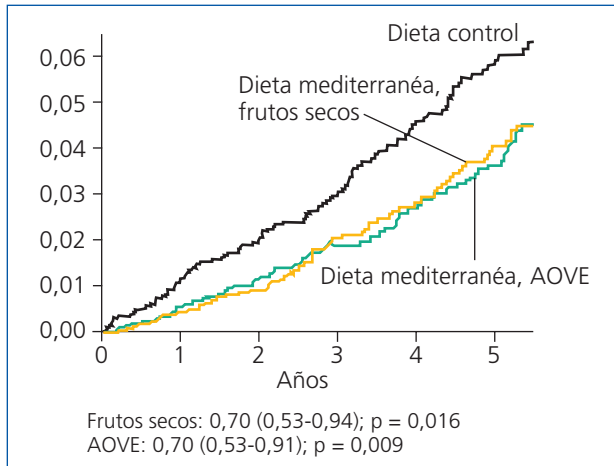


Figura 2. Incidencia de complicaciones cardiovasculares en los 7.447 participantes en el estudio PREDIMED según análisis de estimaciones de Kaplan-Meier. La variable final analizada es un agregado de complicaciones cardiovasculares que incluye muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y/o accidente vascular cerebral. AOVE: aceite de oliva virgen extra; IC: intervalo de confianza. *Hazard ratios estratificados por centro (modelo de Cox). Modificado de Estruch et al²¹.

aceite de oliva virgen extra (3,8%), 83 en el de frutos secos (3,4%) y 109 en el grupo control (4,5%)²¹. Las tasas respectivas de presentar un episodio cardiovascular primario fueron de 8,1, 8,0, y 11,2 por 1.000 personas-año y las

hazard ratios (HR) respectivas de 0,70 (IC del 95%, 0,53-0,91) para el grupo del aceite de oliva virgen extra y 0,70 (IC del 95%, 0,53-0,94) para el grupo de los frutos secos (figura 2). El análisis multivariado mostró una protección similar para ambos grupos de dieta mediterránea respecto a la dieta control después de ajustar por edad, sexo, variables de adiposidad y factores de riesgo basales. Asimismo, estos efectos protectores de la dieta mediterránea no variaron en función de la edad (mayores/menores de 70 años), sexo (varones/mujeres), diabéticos (sí/no), hipertensos (sí/no), dislipémicos (sí/no), participantes con sobrepeso u obesidad (sí/no) o con y sin antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (sí/no). Respecto a la mortalidad global, se observó una tendencia a una reducción de la mortalidad general en el grupo de dieta mediterránea suplementado con aceite de oliva virgen extra, con una HR de 0,81 (IC del 95%, 0,63-1,05; p = 0,11) respecto al grupo control (figura 3). Por lo tanto, el estudio PREDIMED ha demostrado por primera vez con un diseño aleatorizado que la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos es muy eficaz en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. En este mismo sentido, otro hallazgo importante es la gran reducción del RR (> 50%) de sufrir otra complicación cardiovascular, la arteriopatía periférica, en ambos grupos de dieta mediterránea comparado con el grupo control³³.

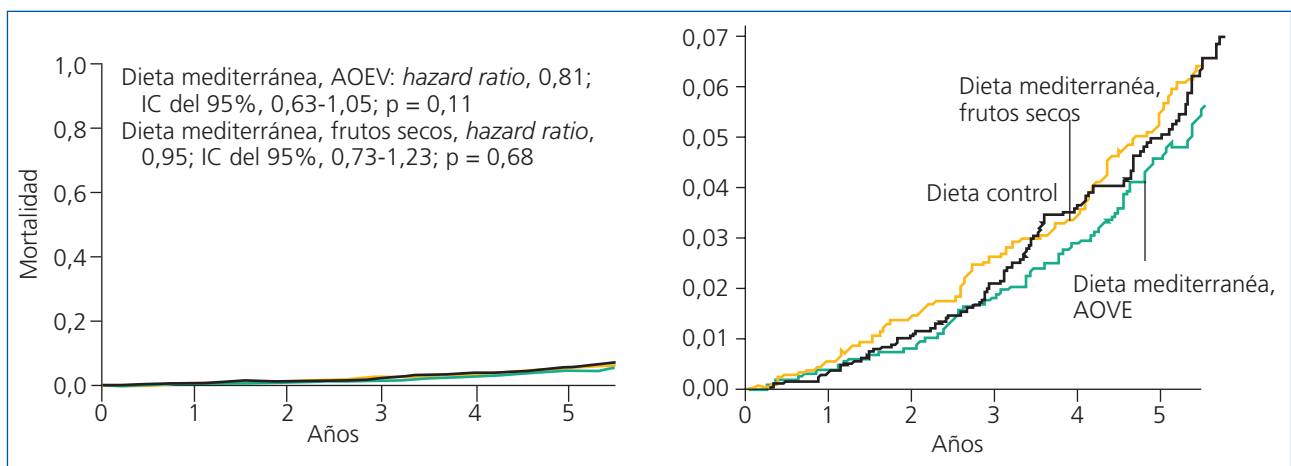


Figura 3. Mortalidad global en los 7.447 participantes en el estudio PREDIMED según análisis de estimaciones de Kaplan-Meier. Los *hazard ratios* han sido estratificados por centro (modelo de Cox). AOVE: aceite de oliva virgen extra; IC: intervalo de confianza. *Hazard ratios estratificados por centro (modelo de Cox). Modificado de Estruch et al²¹.

Mecanismos de acción de la dieta mediterránea: efectos sobre los factores de riesgo vascular

Diabetes mellitus

En el estudio PREDIMED, también se analizó la eficacia de la dieta mediterránea sobre la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus, lógicamente en los participantes que no habían sido diagnosticados de esta enfermedad al inicio del ensayo. Estudios previos, tanto de cohorte como de intervención, ya habían observado la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de la diabetes³⁴. También hay numerosos estudios que han analizado el papel de intervenciones de modificaciones de estilo de vida dirigidas a conseguir una reducción de peso a través de dietas hipocalóricas junto a un aumento de la actividad física³⁴. Sin embargo, no se sabía qué papel podía ejercer el seguimiento de una dieta mediterránea tradicional, sin restricción energética o cambios en la actividad física, en la prevención de la diabetes. En un estudio preliminar, ya se observó que ambos grupos de intervención con dieta mediterránea en el estudio PREDIMED presentaban una reducción próxima al 50% en la incidencia de nuevos casos de diabetes, comparado con el grupo control, tras un seguimiento medio de 4 años³⁵. Más recientemente se ha analizado la incidencia de casos de diabetes en toda la cohorte PREDIMED y se han detectado 273 nuevos casos de diabetes entre 3.541 participantes, 80 en el grupo de aceite de oliva, 92 en el grupo de frutos secos y 101 en el grupo control. Tras ajustar por diferentes variables, las HR para diabetes fueron de 0,60 (IC del 95%, 0,43-0,85) para el grupo de aceite de oliva y de 0,82 (IC del 95%, 0,61-1,10) para el grupo de frutos secos, comparados con el grupo control³⁶. Estos resultados confirman la eficacia de la dieta mediterránea por sí misma, sin otros cambios en el estilo de vida, en la prevención de la diabetes mellitus.

Otros factores de riesgo vascular

En el estudio PREDIMED también se han analizado los efectos de la dieta mediterránea sobre los otros factores de riesgo vascular. Los resultados de los primeros 772 participantes incluidos en el estudio mostraron que ambas in-

tervenciones con dieta mediterránea reducían las cifras de presión arterial, mejoraban el perfil lipídico y disminuían las moléculas inflamatorias circulantes relacionadas con la arteriosclerosis³⁷. Asimismo se comprobó que ambas dietas mediterráneas aumentaban la concentración de las partículas de HDL de mayor tamaño, y que la dieta mediterránea suplementada con frutos secos incrementaba además la fracción de partículas de cLDL menos aterogénicas³⁸. En otro trabajo con toda la cohorte del PREDIMED y tras un seguimiento medio de 4 años, se observó que la intervención con dieta mediterránea reducía la presión arterial diastólica, pero no la sistólica, comparado con la dieta control³⁹. Merece destacarse que estos efectos se observaron sin apreciarse cambios significativos ni a los 3 meses³⁷ ni al año de seguimiento⁴⁰.

Mientras que los factores de riesgo tradicionales juegan un papel crítico en el desarrollo de la arteriosclerosis, los mecanismos relacionados con estos factores de riesgo y la propia enfermedad cardiovascular incluyen disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo y factores genéticos, entre otros. Una concentración plasmática elevada de cLDL es un potente factor aterogénico, pero las partículas de LDL oxidadas resultan críticas en los procesos de inicio y progresión de la arteriosclerosis. En el estudio PREDIMED, también observamos una reducción de las partículas circulantes de LDL oxidada en los 2 grupos de dieta mediterránea a los 3 meses de intervención⁴¹. La inflamación también juega un papel importante en la patogenia de muchas enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades cardiovasculares. La reducción de las moléculas inflamatorias circulantes, tanto séricas como celulares, observadas a los 3 meses de intervención³⁷ y al año⁴³ confirman la reducción de la expresión de genes proateroscleróticos relacionados con la inflamación vascular⁴⁴.

En un subestudio del PREDIMED se comprobó que los participantes con un grosor elevado de la capa íntima-media incluidos en ambos grupos de dieta mediterránea presentaban una reducción del grosor de esta capa, lo que implicaría una regresión de las lesiones arterioscleróticas⁴⁵. En un estudio posterior se confirmó que el grupo que siguió la dieta mediterránea suplementada con frutos secos presentaba, además, una regresión de las placas de aterosclerosis, y los que siguieron la intervención con dieta medi-

terránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, un retraso en la progresión de las lesiones comparado con el grupo control⁴⁶. Aunque los mecanismos de esta protección no son bien conocidos, estos efectos se atribuyen a los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de la dieta mediterránea⁴⁷. De hecho, como se ha señalado, los estudios nutrigenómicos practicados revelan que la dieta mediterránea reduciría la expresión de genes proaterogénicos relacionados con la inflamación, la formación de células espumosas y la trombosis⁴⁴. En otras palabras, los efectos protectores de la dieta mediterránea sobre el sistema cardiovascular se explican, al menos en parte, por sus efectos sobre los factores clásicos y emergentes de riesgo vascular, así como sus efectos nutrigenómicos de inhibición de genes proaterogénicos y promoción de la expresión de genes antiaterogénicos.

En el estudio PREDIMED, también se analizó si los efectos protectores de la dieta mediterránea o sus componentes diferían en función del genoma de cada participante y, así, comprobar los efectos de diferentes variables genéticas sobre los fenotipos intermedios (presión arterial, lípidos, etc.) y su interacción con la dieta, así como los efectos de estas interacciones sobre los fenotipos finales (enfermedad cardiovascular y cáncer, principalmente).

La ciclooxigenasa-2 (*COX-2*) y la interleucina-6 (*IL-6*) son 2 genes importantes relacionados con la inflamación. En el estudio PREDIMED se ha comprobado que el polimorfismo *COX-2* -765G>C se asocia a menores concentraciones séricas de *IL-6* y de *ICAM-1* (*intercellular adhesion molecule-1*) en los portadores del alelo variante y el polimorfismo *IL-6*-174G>C (portadores CC frente a G) se asociaba a mayores concentraciones de *ICAM-1*, pero en cambio no se apreció ninguna interacción gen-dieta tras la intervención. De este modo, la dieta mediterránea disminuyó los marcadores inflamatorios en todos los participantes, independientemente de su genotipo. En otras palabras, el efecto antiinflamatorio se relacionó más con el grado de adherencia a la dieta que a las características genotípicas de los participantes⁴⁸. Finalmente, merece destacarse que la dieta mediterránea también ha resultado útil para reducir el riesgo genético de presentar determinadas patologías, en este caso un accidente vascular cerebral⁴⁹. En el estudio PREDIMED se analizó el gen de transcrip-

ción del factor 7-like 2 (*TCF7L2*), fuertemente asociado a la diabetes, y se halló que la intervención con ambas dietas mediterráneas anulaba el efecto adverso del polimorfismo *TCF7L2* rs7903146 (C>T) sobre los factores de riesgo vascular (glucosa y lípidos) y, lo más importante, sobre la incidencia de accidente vascular cerebral.

CONCLUSIONES

El estudio PREDIMED ha demostrado por primera vez que la dieta mediterránea tradicional incrementa la longevidad y ejerce un potente efecto protector frente a la aparición y desarrollo de la enfermedad cardiovascular, y confirmado los efectos beneficiosos de este patrón de alimentación sobre los principales factores de riesgo vascular, tanto clásicos como emergentes. Merece destacarse que la dieta mediterránea ejerce este efecto protector independientemente de la edad, el sexo y los factores de riesgo vascular, y es especialmente eficaz en las personas genéticamente susceptibles de sufrir una enfermedad cardiovascular. Sus efectos protectores son de una magnitud similar a los observados, por ejemplo, con las estatinas, pero sin observar los efectos secundarios que muchas veces causan estos fármacos. Así pues, nunca es tarde para cambiar nuestros hábitos alimentarios y mejorar nuestra alimentación hacia una dieta más saludable, como la dieta mediterránea tradicional. No obstante, incluso podría mejorarse esta dieta si se cambia el aceite de oliva común por aceite de oliva virgen extra, se aumenta el consumo de frutos secos, pescado azul, verduras y legumbres, se sustituye el pan y cereales refinados por integrales, se mantiene un consumo moderado de vino con las comidas, se reduce el consumo de sal y de carnes, especialmente la carne roja, y se evita el consumo de refrescos azucarados, bollería y dulces industriales⁵⁰.

Financiación

El estudio PREDIMED ha sido financiado básicamente por ayudas del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Economía y Competitividad, tanto a través de la Redes Temáticas (RTIC G03/140 y RTIC RD 06/0045) como CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición. Tam-

bién han contribuido ayudas del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares CNIC 06/2007, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Plan Nacional, Generalitat de Catalunya, Generalitat de Valencia, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía y Fundación Maphre.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013;34:3028-34.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-245.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 2006;3:e442.
- Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64:S27-47.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, et al; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:530-40.
- Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation*. 2011;123:2870-91.
- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:3-9.
- Appel LJ. Dietary patterns and longevity: expanding the blue zones. *Circulation*. 2008;118:214-5.
- Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61 Suppl 6:S1402-6.
- Mente A, De Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:659-69.
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189-96.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299-313.
- Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr*. 2004;23:1113-21.
- Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:538-46.
- Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, Smit AJ, Muskiet FA, Lefrandt JD, et al. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:221-7.
- Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med*. 2001;134:1115-9.
- Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:152-8.
- Espósito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:1440-6.
- Martínez-González MÁ, Corella D, Salas-Salvadó J, Rosa E, Covas MI, Fiol M, et al; PREDIMED Study Investigators. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol*. 2012;41:377-85.
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al; Mediterranean Diet Foundation Expert Group.

- Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14:2274-84.
23. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25:20-6.
 24. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al., on behalf of the PREDIMED Study Investigators. A short screener is valid for assessing Mediterranean Diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* 2011;141:1140-5.
 25. Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L, González CA, Thiébaud A, Trichopoulos A, et al. Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. *Public Health Nutr.* 2002;5:1227-42.
 26. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999;353:1547-57.
 27. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr.* 2004;134:919-22.
 28. Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr.* 2005;135:2082-9.
 29. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med.* 1992;152:1416-24.
 30. Ellsworth JL, Kushi LH, Folsom AR. Frequent nut intake and risk of death from coronary heart disease and all causes in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11:372-7.
 31. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ.* 1998;317:1341-5.
 32. Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1382-7.
 33. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA. Mediterranean diet inversely associated with peripheral artery disease: the PREDIMED randomized trial. *JAMA.* 2014;311:415-7.
 34. Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:B32-48.
 35. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011;34:14-9.
 36. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas M-I, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160:1-10.
 37. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. *Ann Intern Med.* 2006;145:1-11.
 38. Damasceno NR, Sala-Vila A, Cofán M, Pérez-Heras AM, Fitó M, Ruiz-Gutiérrez V, et al. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2013;230:347-53.
 39. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2013;11:207.
 40. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al; PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med.* 2008;168:2449-58.
 41. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, De la Torre R, et al; PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2007;167:1195-203.
 42. Mena MP, Sacanella E, Vázquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:248-56.
 43. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res.* 2012;65:577-83.
 44. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MA, Fitó M, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-

- atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2010;208:442-50.
45. Murie-Fernández M, Irimia P, Toledo E, Martínez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martínez M, et al; PREDIMED Study Investigators. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: A randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis*. 2011;219:158-62.
46. Sala-Vila A, Romero-Mamani ES, Gilibert R, Núñez I, De la Torre R, Corella D, et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet. A sub-study of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:439-45.
47. Konstantinidou V, Covas MI, Muñoz-Aguayo D, Khymenets O, De la Torre R, Tormos Mdel, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial *FASEB J*. 2010;24:2546-57.
48. Corella D, González JI, Bulló M, Carrasco P, Portolés O, Díez-Espino J, et al. Polymorphisms cyclooxygenase-2 -765G>C and interleukin-6 -174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts. *J Nutr*. 2009;139:128-34.
49. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Matínez-González MA, et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*. 2013;36:3803-11.
50. Estruch R, Salas-Salvadó J. "Towards an even healthier Mediterranean diet". *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:1163-6.

La enfermedad cardíaca del paciente renal

Javier Díez

Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

Área de Ciencias Cardiovasculares. Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardíaca. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):13

La enfermedad cardíaca en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC) tiene 2 formas principales de presentación: la de la cardiopatía isquémica secundaria a la enfermedad arterial coronaria, y la de la cardiopatía que se caracteriza por la coexistencia de hipertrofia (principalmente concéntrica) y de disfunción asintomática (principalmente diastólica) del ventrículo izquierdo. Este resumen se centra en esta segunda forma de presentación.

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con disfunción diastólica (DD) es muy frecuente en los pacientes con ERC, ya en los estadios iniciales de esta, aumentando su prevalencia y gravedad a medida que esta progresa. Desde el punto de vista histológico, esta cardiopatía se caracteriza por cambios en la composición del miocardio que producen su remodelado estructural y comprometen la función cardíaca.

Aunque en muchos pacientes con ERC esta cardiopatía se asocia con la hipertensión arterial, en otros casos no sucede así, por lo que en su origen cabe reconocer mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos. Algunos de estos mecanismos no hemodinámicos están relacionados con el deterioro de la función renal, tanto la uropoyética (p. ej., acumulación de sustancias con efectos nocivos sobre el miocardio, como la cistatina c) como la endocrina (p. ej., déficit de hormonas con efectos beneficiosos para el miocardio, como la vitamina D).

Los pacientes con ERC que presentan HVI y DD están muy expuestos al desarrollo de diversas complicaciones cardíacas, especialmente la insuficiencia cardíaca con

fracción de eyección preservada, que comprometen gravemente su pronóstico vital. Por tanto, el diagnóstico y el tratamiento de esta cardiopatía requieren una atención especial.

La correcta caracterización diagnóstica de la HVI y la DD requiere el empleo de técnicas de imagen cardíaca que no siempre se emplean en los pacientes con ERC a lo largo de su evolución. Por ejemplo, el estudio de la función diastólica mediante el empleo de Doppler tisular no es rutinario en los pacientes con ERC.

El manejo terapéutico de esta cardiopatía en los estadios 1-4 de ERC se basa en el control estricto de la presión arterial basado en el empleo de fármacos que interfieren con el sistema renina-angiotensina y en la corrección de la anemia mediante el empleo adecuado de eritropoyetina. Es interesante señalar que tanto los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina como los antagonistas del receptor AT_1 y la propia eritropoyetina pueden ejercer efectos beneficiosos directos sobre el remodelado del miocardio.

No está claro que el tratamiento sustitutivo renal con diálisis detenga o revierta la evolución de la cardiopatía de los pacientes con ERC estadio 5. Los hallazgos de algunos estudios clínicos sugieren que la activación del receptor de la vitamina D se asocia con la reversión parcial de la cardiopatía en estos pacientes. Por otra parte, en los pacientes trasplantados renales se ha demostrado que el control de la hipertensión es crítico para evitar la evolución de la cardiopatía, que en estos pacientes puede estar facilitada por el empleo de ciertos fármacos inmunosupresores (p. ej., ciclosporina). En cambio, datos clínicos preliminares sugieren que los inhibidores de la mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*) podrían tener un efecto favorable sobre la cardiopatía en los pacientes trasplantados renales.

Correspondencia: Javier Díez

Centro de Investigación Médica Aplicada, y Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
jadimar@unav.es

Riesgo cardiovascular y trasplante renal

Domingo Hernández

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

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):14-20

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) representa el tratamiento de elección de la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica, pero estos enfermos presentan una elevada mortalidad con respecto a la población general, a pesar de los nuevos tratamientos inmunosupresores y de la optimización del manejo clínico de estos enfermos. Concretamente, la muerte con injerto funcionante constituye la primera causa de pérdida de los injertos procedentes de donante cadáver. Una situación similar se observa en las mejores condiciones de partida como el TR con donante vivo. Asimismo, esta mortalidad con injerto funcionante ha permanecido estable a lo largo de los años^{1,2}. Este hecho justifica que los excelentes resultados obtenidos a corto plazo no lleven una trayectoria paralela a más largo plazo^{3,4}. Por tanto, conocer las causas de muerte, identificar los factores tradicionales y emergentes de riesgo, aplicar modelos predictivos de morbimortalidad e implementar las terapias más adecuadas pudieran contribuir a mejorar los resultados del TR en términos de supervivencia.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CAUSAS DE MUERTE

Esta preocupante situación se debe, probablemente, a una alta prevalencia de entidades cardiovasculares y de procesos infecciosos y tumorales que concurren en esta población en el marco del tratamiento inmunosupresor. Asimismo, es posible que exista una interacción entre estos procesos, los cuales comparten al mismo tiempo factores causales y mecanismos patogénicos que conducen a un

incremento de la mortalidad⁵. Paralelamente, es posible que en estos enfermos se sumen un número importante de indicadores de «mala» salud como la inactividad física, el bajo peso al nacer, la obesidad o los escasos ingresos económicos, entre otros, que tienen un impacto negativo sobre la supervivencia⁶. Como una consecuencia, estudios observacionales de cohortes han demostrado que la mortalidad cardiovascular de los enfermos con TR es significativamente superior a la de la población general^{2,7}. En este sentido, datos epidemiológicos procedentes de registros nos confirman que la enfermedad cardiovascular (ECV) representa la primera causa de muerte (30-40%) en la población trasplantada, seguida muy de cerca por las causas de origen infeccioso y neoplásico^{8,9}. Con todo, hay diferencias significativas entre las tasas de mortalidad de países con importante actividad trasplantadora como España y Estados Unidos, lo que deja entrever que factores ambientales o raciales pudieran justificar tales diferencias¹⁰.

Aunque se han identificado factores de riesgo pre-TR e inherentes al propio trasplante, los factores que más contribuyen a este riesgo cardiovascular son la diabetes, la hipertensión arterial y la dislipemia post-TR en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor¹¹⁻¹⁴. En efecto, los fármacos inmunosupresores pueden magnificar los efectos deletéreos de los factores de riesgo cardiovascular contribuyendo de esta manera a la elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular de esta población¹⁵. Globalmente, estos factores pueden justificar que hasta un 40% de los enfermos con TR sufra algún episodio cardiovascular en los primeros 10 años post-TR, como se ha podido demostrar en estudios observacionales europeos de largo seguimiento¹⁶. En cualquier caso, los factores tradicionales de riesgo vascular no explican suficientemente bien la elevada mortalidad cardiovascular. Existen factores de riesgo compartidos entre la ECV y el desarrollo de procesos infecciosos y neoplásicos como la inmunosupresión,

Correspondencia: Domingo Hernández

Servicio de Nefrología.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

domingohernandez@gmail.com

el hábito tabáquico o la diabetes, entre otros. Al mismo tiempo, hay una alta de prevalencia de factores de riesgo emergentes en estos enfermos como la proteinuria, la inflamación, la disfunción renal o los valores de adiponectina, los cuales se asocian a elevada morbimortalidad¹⁷⁻²² y condicionan una relación atípica entre el TR y la ECV post-TR. De hecho, la puntuación de riesgo de Framingham infravalora el riesgo cardiovascular de la población trasplantada^{23,24}. Esto aflora la necesidad de implementar otros *scores* de riesgo en estos pacientes utilizando factores clásicos y medidas subordinadas inherentes al proceso de trasplante para predecir la mortalidad.

MECANISMOS PATOGENÉTICOS

Mecanísticamente, estos factores de riesgo confluyen en 3 procesos que están interrelacionados. En primer lugar, un proceso de aterosclerosis acelerada que condiciona enfermedad isquémica cardíaca e isquemia en otros territorios vasculares periféricos. En segundo lugar, un fenómeno de remodelación cardíaca anómalo con presencia de fibrosis intermiocardiocítica e hipertrofia e hiperplasia de los miocardiocitos y de los fibroblastos, que conduce al crecimiento ventricular izquierdo (concéntrico o excéntrico) y a la disfunción ventricular. Por último, la calcificación de la capa media de las arterias, o arteriosclerosis, un proceso frecuente en la enfermedad renal crónica, que no suele revertir tras el TR y que puede incrementar la morbimortalidad⁵. El resultado final es un fallo ventricular con descenso del gasto cardíaco y muerte prematura en estos pacientes después del implante. La cardiopatía isquémica es muy prevalente tras el TR (11% al tercer año) e incrementa 3 veces el riesgo de muerte post-TR²⁵. Asimismo, la hipertrofia ventricular izquierda es muy frecuente en estos enfermos (60% en el primer año), donde la masa ventricular izquierda pre-TR, una peor función del injerto renal y no usar fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (SRA), constituyen factores de riesgo independientes para el mantenimiento de esta alteración²⁶. Finalmente, hasta un 25% de los enfermos presenta calcificaciones vasculares pre-TR, evaluadas por una radiografía simple de abdomen, y este hallazgo se asocia a mayor mortalidad post-TR independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular²⁷. Y en esta línea, valores elevados de factor de crecimiento fibroblástico

(FGF-23) se han asociado a un incremento de la mortalidad global y cardiovascular post-TR²⁸.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Dada la alta prevalencia de trastornos metabólicos y vasculares en esta población, el control de la presión arterial, la dislipemia, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y posiblemente la administración de antiagregantes, pudieran minimizar la comorbilidad de estos enfermos y, en teoría, mejorar la supervivencia. De hecho, los pacientes trasplantados pudieran considerarse de muy alto riesgo vascular según las guías de la European Society of Hypertension²⁹. Por tanto, parece factible extrapolar los resultados obtenidos en la población general con el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. El bloqueo farmacológico del SRA reduce la presión arterial y la masa ventricular, y estudios observacionales han demostrado que el empleo de estos fármacos se asocia a una reducción de la mortalidad, utilizando análisis de propensión para evitar la confusión por indicación^{30,31}. En esta dirección, un ensayo clínico controlado de 10 años de seguimiento demostró que la administración de lisinopril (5-20 mg/día) era capaz de mejorar la supervivencia y disminuir el número de episodios cardiovasculares frente al grupo control³². Sin embargo, un estudio controlado aleatorizado que comparó losartán 100 mg/día con placebo durante 5 años, no mostró diferencias en las cifras de presión arterial, función renal ni albuminuria. Asimismo, no se modificó el riesgo de muerte frente placebo³³, lo cual nos conduce a reflexionar sobre el potencial beneficio de estos fármacos en esta población donde concurren múltiples factores de riesgo. Por último, un ensayo clínico controlado en pacientes trasplantados con cierto grado de dislipemia demostró que el uso de fluvastatina se asociaba a una reducción de las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y de los episodios cardiovasculares frente a los que recibieron placebo³⁴. Con todo, el empleo de medicación cardioprotectora y renoprotectora como estatinas, bloqueadores beta o aspirina, es muy variable y relativamente escaso durante el primer año post-TR^{35,36}, lo cual pudiera justificar, al menos en parte, la elevada mortalidad en pacientes con elevado riesgo cardiovascular como la población con TR.

Por otra parte, dado los efectos negativos del tratamiento inmunosupresor sobre los factores de riesgo cardiovascular, la individualización de la inmunosupresión puede ser una de las estrategias que mejoren los resultados del TR en términos de supervivencia. La retirada de esteroides, la individualización del inhibidor de la calcineurina o la administración de fármacos no nefrotóxicos pudieran ser algunas alternativas. La retirada de esteroides o evitar su uso se asocian a un ligero aumento de la tasa de rechazo agudo, pero mejora notoriamente el perfil cardiovascular, lo que puede contribuir a disminuir el riesgo de mortalidad³⁷⁻³⁹. Tacrolimus es más diabético que la ciclosporina, pero pautas terapéuticas con minimización de esteroides e individualización del inhibidor de la calcineurina pueden disminuir el riesgo de diabetes post-TR, especialmente en los enfermos con mayor predisposición a padecer esta entidad⁴⁰. Los fármacos anti-mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*), sirolimus y everolimus, tienen propiedades antiproliferativas sobre las estructuras cardiovasculares. Por tanto pueden revertir las lesiones vasculares ateromatosas y disminuir la masa ventricular izquierda, como se ha demostrado en estudios controlados en humanos y en modelo animal^{41,42}. Sin embargo, un estudio observacional en población europea, sorprendentemente mostró que el uso de fármacos anti-mTOR se asociaba a mayor mortalidad frente a los pacientes que nunca los recibieron, ajustando para un análisis de propensión. Y esto se repetía en los enfermos sin neoplasias previas⁴³. Estos pacientes tenían una baja tasa de diabetes y no se especificaron las causas de muerte, pero debe de hacernos reflexionar a la hora de un posible cambio de un fármaco inhibidor de la calcineurina a un anti-mTOR. El empleo de fármacos no nefrotóxicos, como belatacept, pudiera contribuir a minimizar el riesgo cardiovascular en esta población. Estudios controlados aleatorizados han demostrado que belatacept se asocia a corto y medio plazo con una menor incidencia de diabetes post-TR, mejora el perfil lipídico y optimiza la función renal frente a ciclosporina, sin menoscabo de su potencia inmunológica⁴⁴.

Finalmente, una adecuada evaluación del riesgo cardiovascular pre-TR, especialmente en los enfermos de alto riesgo, a partir de ecocardiografía de estrés u otros tests cardiológicos no invasivos, pudiera ser muy útil para detectar enfermedad isquémica cardíaca⁴⁵. Estos enfermos

pudieran beneficiarse de técnicas de revascularización miocárdica o, en su defecto, de recibir fármacos bloqueadores beta durante el primer año post-TR en aras de mejorar la supervivencia. En este sentido, los valores elevados de troponina pre-TR se han relacionado con mayor mortalidad post-TR⁴⁶.

PREDICCIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD

Identificar las causas de muerte y los factores de riesgo, aplicar modelos predictivos de morbilidad y mortalidad e intervenir los factores causales, pueden ser algunas de las estrategias para mejorar los resultados del TR en términos de supervivencia. Por tanto, en los pacientes con TR se necesita, inexcusablemente, la aplicación de índices pronósticos que incluyan factores de riesgo comorbidos y medidas subordinadas de la supervivencia, para estimar con mayor precisión la supervivencia en aras de tomar las decisiones terapéuticas dirigidas más acertadas.

Durante los últimos años se han elaborado diferentes índices pronósticos de mortalidad y comorbilidad en los pacientes con TR. Algunos han sido elaborados a partir de índices de riesgo desarrollados y aplicados inicialmente en la población general, como el índice de Charlson⁴⁷. Otros han sido generados a partir de variables clínicas y demográficas pre-TR y post-TR extraídas de registros multicéntricos o de estudios monocéntricos. Todos predicen el riesgo de muerte o de comorbilidad (principalmente cardiopatía isquémica) con un alto nivel de concordancia y todos han sido validados interna o externamente en otras poblaciones⁴⁸⁻⁵⁶. Estas herramientas pueden ser muy útiles para predecir la mortalidad en esta población y, en consecuencia, establecer estrategias terapéuticas dirigidas que mejoren los resultados en estos enfermos. Comentemos brevemente algunos ejemplos que se han centrado en la capacidad predictiva de la mortalidad y la cardiopatía isquémica. A partir de la base de datos del registro canadiense de TR se comparó la capacidad de predicción de la mortalidad de 4 índices pronósticos validados en población general y urémica. El índice de Charlson fue el más útil en predecir el desenlace final en estos pacientes^{48,49}. No obstante, un alto número de pacientes no mostraba una gran comorbilidad en el momento del TR y no incluyeron

condiciones inherentes al propio TR. Un estudio posterior de cohortes analizó 715 pacientes trasplantados entre 1998 y 2003, y demostró que el índice de Charlson constituía una buena herramienta clínica para la evaluación de la morbilidad. Los pacientes con puntuación > 5 presentaron un mayor riesgo de muerte y de pérdida de injertos que aquellos con puntuación < 5 , pero de nuevo no emplearon factores inherentes al TR⁵⁰. En un estudio de cohortes monocéntrico se elaboró y validó un índice de mortalidad a partir del peso estadístico (coeficiente beta) de todas las variables pre-TR y peri-TR que se asociaron significativamente con la supervivencia en la población modelo. Con ello se generó una puntuación sumatoria que fue dividida en terciles de riesgo. Estos terciles de riesgo incluyeron la combinación de factores tradicionales de riesgo y factores perioperatorios inherentes al TR, de manera que a medida que aumentaba el riesgo disminuía significativamente la supervivencia⁵¹.

En este sentido, se ha elaborado un *score* de predicción de mortalidad a partir de la base de datos del registro americano para pacientes en lista de espera y para receptores de un TR de cadáver o de donante vivo. Tras la aleatorización de la muestra en 2 subpoblaciones se obtuvo una puntuación sumatoria a partir de las variables que se asociaron a la mortalidad en la población modelo en el análisis multivariante de Cox⁵². Sin embargo, no se incluyeron factores de riesgo post-TR. A partir de la base de datos del Grupo Español de Nefropatía Crónica del injerto se desarrolló un índice predictivo de mortalidad a partir de la combinación de factores de riesgo basales y evolutivos post-TR⁵³. Se obtuvo una puntuación sumatoria a partir de los coeficientes beta de las variables de la población modelo que en el análisis de Cox se asociaron a mortalidad. Esta puntuación se estratificó en cuartiles y se empleó para calcular la probabilidad de muerte en los primeros 3 años de seguimiento. La probabilidad de muerte se incrementó desde $< 1\%$ para el cuartil más bajo (*score*, 40) hasta $> 5\%$ en el cuartil más alto (*score*, 200). La probabilidad estimada de mortalidad fue similar a la mortalidad observada en las 2 subpoblaciones estudiadas (modelo y validación), con una discriminación aceptable (C-index, 0,75 y 0,74). Con una estrategia similar se elaboró una puntuación de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica en el post-TR inmediato, a la semana del TR y después del primer año de

evolución post-TR, a partir de las variables que se asociaron con el episodio primario durante los momentos estudiados en el análisis multivariante⁵⁴. De esta forma se obtuvo una relación exponencial entre la puntuación de riesgo sumatoria y la probabilidad de un episodio isquémico cardíaco. Finalmente, se han creado *scores* de predicción de comorbilidad y mortalidad a partir de grandes bases de datos procedentes de registros o de estudios controlados con solo un pequeño número de variables utilizadas en la práctica clínica diaria^{55,56}. Esto, obviamente, podría facilitar la implementación de estos modelos predictivos en el seguimiento de la población trasplantada.

Financiación

Este estudio ha sido financiado en parte por el Ministerio Español de Economía y Competitividad (MINECO), Instituto de Salud Carlos III, ICI14/00016, REDINREN RD12/0021/0015 y por la Consejería de Salud del Gobierno de Andalucía (PI- 0590/2012).

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011 [consultado 31-12-2013]. Disponible en: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>
2. The 34th Annual ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) Report 2013- Data to 2012 (Last updated 31-Dec-2012) [consultado 31-12-2013]. Disponible en: <http://www.anzdata.org.au/v1/index.html>
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004;4:378-83.
4. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft

- survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11:450-62.
5. Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression?. *Nefrología.* 2013;33:171-80.
 6. Schold JD, Buccini LD, Kattan MW, Goldfarb DA, Flechner SM, Srinivas TR, et al. The association of community health indicators with outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Arch Surg.* 2012;147:520-6.
 7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 Suppl 3:S112-9.
 8. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010;89:851-7.
 9. Morales JM, Marcén R, Andrés A, Molina MG, Castillo DD, Cabello M, et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;111:S94-9.
 10. Ojo AO, Morales JM, González-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:213-20.
 11. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006;69:588-95.
 12. González-Posada JM, Hernández D, Genís BB, Tamajón LP, Pérez JG, Maceira B, et al. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant.* 2006;20:650-8.
 13. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:1071-81.
 14. Moore R, Hernández D, Valantine H. Calcineurin inhibitors and post-transplant hyperlipidaemias. *Drug Saf.* 2001;24:755-66.
 15. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs.* 2009;69:2227-43.
 16. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, Borm GF, De Fijter JW, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int.* 2008;21:985-91.
 17. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, Gimpelewicz C, Staffler B, Fellström B. Renal transplant dysfunction--importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2282-9.
 18. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:466-75.
 19. Hernández D, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, González-Posada JM, et al. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation.* 2012;93:297-303.
 20. Winkelmayer WC, Lorenz M, Kramar R, Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:1148-54.
 21. Triñanes J, Salido E, Fernández J, Rufino M, González-Posada JM, Torres A, et al. Type 1 diabetes increases the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in the artery wall of candidate patients for kidney transplantation. *Diabetes Care.* 2012;35:427-33.
 22. Cañas L, Bayés B, Granada ML, Ibernón M, Porrini E, Benítez R, et al. Is adiponectin a marker of preclinical atherosclerosis in kidney transplantation? *Clin Transplant.* 2012;26:259-66.
 23. Kasiske BL, Chakkeri HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1735-43.
 24. Silver SA, Huang M, Nash MM, Prasad GV. Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors underpredict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011;92:183-9.
 25. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:496-506.
 26. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int.* 2005;67:2015-20.
 27. Hernández D, González A, Rufino M, Laynez I, De la Rosa A, Porrini E, et al. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2678-85.
 28. Baia LC, Humalda JK, Vervloet MG, Navis G, Bakker SJ, De Borst MH. Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1968-78.
 29. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm

- M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
30. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:889-99.
 31. Hernández D, Muriel A, Abaira V, Pérez G, Porrini E, Marrero D, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:417-22.
 32. Paoletti E, Bellino D, Marsano L, Cassottana P, Rolla D, Ratto E. Effects of ACE inhibitors on long-term outcome of renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013;95:889-95.
 33. Ibrahim HN, Jackson S, Connaire J, Matas A, Ney A, Najafian B, et al. Angiotensin II blockade in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:320-7.
 34. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2024-31.
 35. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, et al. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:1811-5.
 36. Pilmore HL, Skeans MA, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Cardiovascular disease medications after renal transplantation: results from the Patient Outcomes in Renal Transplantation study. *Transplantation*. 2011;91:542-51.
 37. Arnol M, De Mattos AM, Chung JS, Prather JC, Mittalhenkle A, Norman DJ. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008;86:1844-8.
 38. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD005632.
 39. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*. 2010;89:1-14.
 40. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4:583-95.
 41. Elloso MM, Azrolan N, Sehgal SN, Hsu PL, Phiel KL, Kopec CA, et al. Protective effect of the immunosuppressant sirolimus against aortic atherosclerosis in apo E-deficient mice. *Am J Transplant*. 2003;3:562-9.
 42. Paoletti E, Marsano L, Bellino D, Cassottana P, Cannella G. Effect of everolimus on left ventricular hypertrophy of de novo kidney transplant recipients: a 1 year, randomized, controlled trial. *Transplantation*. 2012;93:503-8.
 43. Cortazar F, Molnar MZ, Isakova T, Czira ME, Kovesdy CP, Roth D, et al. Clinical outcomes in kidney transplant recipients receiving long-term therapy with inhibitors of the mammalian target of rapamycin. *Am J Transplant*. 2012;12:379-87.
 44. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12:210-7.
 45. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28 Suppl 2:ii1-71.
 46. Keddis MT, El-Zoghby ZM, El Ters M, Rodrigo E, Pellikka PA, Jaffe AS, et al. Cardiac troponin T before and after kidney transplantation: determinants and implications for posttransplant survival. *Am J Transplant*. 2013;13:406-14.
 47. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
 48. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:136-42.
 49. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Predicting mortality after kidney transplantation: a clinical tool. *Transpl Int*. 2005;18:1248-57.
 50. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, et al. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3437-44.
 51. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation*. 2005;79:337-43.
 52. Van Walraven C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. *CMAJ*. 2010;182:666-72.
 53. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. A novel risk score for mortality

- ty in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation*. 2009;88:803-9.
54. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study PORT Investigators. *Am J Transplant*. 2010;10:338-53.
55. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED. A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:947-60.
56. Soveri I, Holme I, Holdaas H, Budde K, Jardine AG, Fellström B. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation*. 2012;94:57-62.

La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en receptores de un trasplante renal

Ángel Alonso-Hernández¹, Carlos Gómez-Alamillo², Antonio Franco-Esteve³, Ana M. Fernández-Rodríguez⁴, Teresa García-Álvarez⁵, Gonzalo Gómez-Marqués⁶, Francisco M. González-Roncero⁷, Carmen de Gracia-Guindo⁸, Inmaculada Lorenzo-González⁹, Enrique Luna-Huerta¹⁰, Alicia Mendiluce-Herrero¹¹, Miguel A. Muñoz-Cepeda¹², Ana Ramos-Verde¹³, Alberto Rodríguez-Benot¹⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

² Hospital Universitario Marques de Valdecilla. Santander

³ Hospital General de Alicante. Alicante

⁴ Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

⁵ Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

⁶ Hospital Son Espases. Palma de Mallorca

⁷ Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁸ Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

⁹ Hospital General de Albacete. Albacete

¹⁰ Hospital Infanta Cristina. Badajoz

¹¹ Hospital Clínico Universitario. Valladolid

¹² Hospital Virgen de la Salud. Toledo

¹³ Fundación Jiménez Díaz. Madrid

¹⁴ Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):21-34

INTRODUCCIÓN

Todos los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) deben ser considerados de alto riesgo cardiovascular (CV). Los receptores de un trasplante renal (TR) cumplen criterios de ERC, con independencia de que tengan un filtrado glomerular (FG) > 60 ml/min/1,73 m², pues la mayoría de ellos tiene evidencia de daño estructural renal si se les practica una biopsia renal, además de tener mayor mortalidad y riesgo de ERC estadio 5¹.

Las enfermedades CV representan la principal causa de muerte (30-45%) entre los receptores de un TR. En estos pacientes, la tasa anual de episodios CV, fatales o no, en especial por cardiopatía isquémica, es unas 50 veces más

alta que la registrada entre la población general de similar edad y sexo, hasta el punto de que un 22% de los pacientes puede sufrir algún episodio CV dentro de los 5 años posteriores al trasplante, cifra que se duplica a los 10 años^{2,3}. La tasa de mortalidad global anual de estos enfermos oscila entre un 5-7% y aumenta a un 10% en la población > 65 años. Con todo, la mortalidad después del trasplante es inferior a la de los pacientes que permanecen en diálisis o la del grupo, más seleccionado, que se incluye en lista de espera.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN RECEPTORES DE UN TRASPLANTE RENAL

El incremento en la morbimortalidad CV postrasplante se debe a la agregación de numerosos factores de riesgo, clásicos o inherentes al trasplante, modificables o no^{4,5}. El valor predictivo de una serie de nuevos marcadores, como la ele-

Correspondencia: Ángel Alonso Hernández
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña.
angel.alonso.hernandez@sergas.es

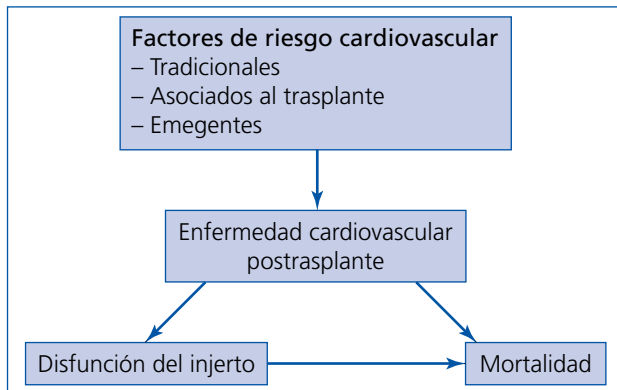


Figura 1. Interacción entre factores de riesgo cardiovascular (CV) y morbilidad posttrasplante renal.

vacación de troponina T, es de momento desconocido. Tantos factores de riesgo y el pequeño número estudios aleatorizados disponibles, hacen especialmente difícil el manejo del riesgo CV en estos pacientes, lo que se traduce en un incremento de enfermedad y mortalidad CV (figura 1).

En la actualidad, la muerte con injerto funcionante (MIF), en especial de causa CV, constituye la segunda causa de pérdida de los injertos procedentes de donante cadáver, una situación que ha variado poco a lo largo de la última década. Las evidencias apuntan que, después del trasplante, los factores de riesgo CV tradicionales no añaden mucho valor predictivo adicional a los factores asociados al trasplante, en especial los ligados a la función del injerto, sin que ello quiera decir que no tengan que ser manejados adecuadamente pues, con frecuencia, son factores de riesgo modificables. En este sentido es muy recomendable promover hábitos de vida saludables, al igual que ocurre en la población general y en otros enfermos de alto riesgo CV⁶.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL

La hipertensión arterial (HTA), con una prevalencia del 70-90% y un origen multifactorial, es un factor tradicional y modificable de riesgo CV después del trasplante⁷. Un 60% de estos enfermos presenta hipertrofia ventricular izquierda (HVI) al año del trasplante y, la gran mayoría, tiene asociados varios factores más de riesgo CV, factores que se potencian entre sí y que generan un riesgo total

superior a la suma individual de cada uno de ellos. El incremento de la presión arterial (PA) se asocia con un aumento lineal del riesgo y mortalidad CV en la población general; en consecuencia, el control de la PA tiene como objetivos preservar la función renal y reducir las complicaciones y mortalidad CV.

Si está claro que el descenso de la PA es beneficioso, no lo está el umbral para tratar y el límite inferior a alcanzar, como tampoco las vías para lograrlo y los riesgos/beneficios de tales objetivos y es que la evidencia, basada en ensayos clínicos para el manejo de la PA en receptores de un TR, es sorprendentemente limitada⁸.

Recomendaciones de las guías KDIGO BP 2012 para receptores de un trasplante renal

En 2012 se publicaron las KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease⁹, destinadas a facilitar el manejo de la PA en pacientes con ERC no incluidos en diálisis.

Sus recomendaciones están basadas en el sistema GRADE para clasificar la calidad de la evidencia (A, B, C, D) y el grado de recomendación (niveles 1 y 2). Se empleó la categoría «no graduada» para situaciones donde la evidencia no es aplicable o para recomendaciones basadas en la opinión de expertos.

En receptores de un TR, la evidencia es escasa, pues muchos de los estudios publicados no cumplían los criterios de inclusión exigidos por las guías; en consecuencia, las recomendaciones se limitan a:

- Sugerir que los pacientes adultos portadores de un TR cuya PA tomada en la consulta sea consistentemente > 130/80 mmHg sean tratados para obtener una PA ≤ 130/80, todo ello con independencia del valor de albuminuria (2D).
- En estos pacientes y como factores de individualización a la hora de elegir el tratamiento antihipertensivo considerar: el tiempo transcurrido desde el trasplante, la presencia o no de albuminuria, el empleo de inhibi-

dores de la calcineurina (ICN) y la existencia de otras comorbilidades (no graduada).

Hay que señalar que ningún algoritmo para el tratamiento de la HTA postrasplante ha sido universalmente aceptado.

Recomendaciones de otras guías para el manejo de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica

Además de las guías KDIGO BP⁹ y las Guías de la ESH/ESC 2013¹⁰ se han publicado recientemente las Recomendaciones 2014 del panel JNC 8 para el manejo de la HTA¹¹. Los 2 últimos documentos no hacen recomendaciones específicas para receptores de un TR. En 2010 se publicaron las guías CST/CSN, que sugieren el empleo de bloqueadores de los canales del calcio (BCC) como primera opción para pacientes trasplantados, sin proteinuria clínicamente significativa y un objetivo de control < 130/80 mmHg¹².

¿Cuál es el mejor método para medir la presión arterial?

Las guías KDIGO BP⁹ solo hacen recomendaciones o sugerencias basadas en mediciones registradas en la consulta, puesto que son las utilizadas en ensayos clínicos que analizan intervenciones para reducir la PA en pacientes con ERC. En la misma línea se expresan las guías europeas¹⁰. No hay ninguna razón para creer que la medición de la PA en la consulta deba ser realizada de forma diferente en receptores de un TR respecto a otros pacientes con y sin ERC.

Las guías KDIGO BP⁹ consideran como «patrón oro» la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) y la auto-medida (o por un cuidador entrenado) de la PA (AMPA), habitualmente en domicilio y empleando para ello dispositivos automáticos debidamente validados. Las principales ventajas de la AMPA son: disponibilidad, bajo coste, reproducibilidad y fácil aceptación. La MAPA y la AMPA tienen importantes diferencias entre sí y la elección dependerá de la indicación clínica, la disponibilidad, el coste y la preferencia por parte del paciente.

En la población general (cohortes con diferentes grados de riesgo CV), la MAPA es más sensible que la medición en consulta para predecir morbilidad y mortalidad de causa CV, por lo que hay un interés creciente en su utilización en pacientes con ERC y en receptores de un TR, ya sea como parte de protocolos de investigación o dentro de la práctica clínica; sin embargo, aún no hay evidencia suficiente para recomendar la MAPA como la mejor estrategia para monitorizar la PA y guiar el tratamiento antihipertensivo, además de los problemas logísticos y de costes que genera su expansión. Los valores promedio normales son < 135/85 mmHg durante el día e < 120/70 durante la noche. Aunque no hay un objetivo de control aceptado basado en MAPA, parece deseable una cifra promedio (24 h) < 130/80 mmHg¹⁰. En receptores de un TR estables se sugiere su empleo dentro del primer año, individualizándose otras posibles indicaciones.

En un estudio realizado en receptores de un TR con injerto funcionante al año, la medición mediante MAPA se mostró como un mejor predictor de daño renal (creatinina al año del trasplante y rango de proteinuria en 24 h) que los factores inmunológicos tradicionales¹³. En otro estudio, también en trasplantados renales, se evaluó si la medición de la PA por MAPA (24 h) era superior a la PA tomada en consulta. La PA en consulta sobrestimó la PA respecto a la MAPA, incrementando la prevalencia de HTA de bata blanca¹⁴. Por último, un estudio reciente mostró que un patrón *dipper* inverso al tercer mes del trasplante (presente en el 30,9% de los pacientes) se asoció con inflamación de bajo grado (elevación de los valores de TNFR2s) y resultó ser un factor predictivo independiente de mala evolución de paciente e injerto¹⁵.

Los ICN se consideran como muy relevantes en la persistencia o agravación de la HTA y de otros factores de riesgo CV. En un estudio prospectivo, realizado en receptores estables de un TR, se evaluó el efecto de la retirada tardía del ICN (> 1 año postrasplante) sobre la PA (medida por MAPA) y sobre el grosor íntima-medial carotídea. La retirada del ICN resultó en un descenso significativo de la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD), diurna y nocturna, que no fue observado en el grupo en el que se retiró el micofenolato mofetil. No se apreció ningún efecto sobre el grosor de la íntima-medial carotídea. Los autores con-

cluyen que los receptores estables de un TR pueden beneficiarse de un mejor control de la PA tras retirada del ICN¹⁶.

Una consideración adicional merece la hipertensión resistente (HR), que se define como una PA en consulta que permanece $\geq 140/90$ mmHg ($\geq 130/80$ en pacientes diabéticos o con ERC), a pesar de recibir tratamiento con 3 fármacos antihipertensivos. Idealmente, el tratamiento debe incluir un diurético y dosis óptimas de todos los fármacos¹⁰.

Estudios epidemiológicos realizados en la población general indican que la HR representa un factor independiente de riesgo renal y CV, algo que también parece apreciarse entre los receptores de un TR¹⁷.

Para analizar, mediante MAPA, las tasas de control de la PA y la prevalencia y características clínicas de la HR en España, se realizó el estudio RETENAL. Se incluyeron 868 pacientes con un injerto funcionante al año. Se definió HTA HR como una PA en consulta $\geq 130/80$ mmHg a pesar de recibir 3 o más antihipertensivos. Por MAPA, en ausencia de una definición establecida, se consideró PA normal $< 125/85$ (promedio 24 h). La prevalencia de HR por MAPA fue del 32,8%. Los pacientes con HR eran de más edad, varones, con un peor perfil CV y antecedentes de enfermedad CV. Además tenían una peor función renal y un mayor porcentaje recibía esteroides. Del estudio se puede concluir que en receptores de un TR la HTA está a menudo mal diagnosticada y, en consecuencia, infratratada y mal controlada. El empleo de la MAPA podría ayudar a mejorar el control de la PA y contribuir a reducir el riesgo CV¹⁸.

Para superar las dificultades técnicas, logísticas y económicas que genera la MAPA y para mejorar el diagnóstico y control de la PA y la adherencia terapéutica se ha introducido la AMPA, que se ha recomendado para la mayoría de pacientes con sospecha o diagnóstico de HTA¹⁹, aunque su papel en el control de la PA a largo plazo es desconocido²⁰. Se recomiendan, idealmente, 6 mediciones diarias (3 por la mañana y 3 por la tarde, separadas 2 min) durante 5 días consecutivos.

La evidencia con el empleo de AMPA en TR es todavía limitada. En un estudio realizado en receptores adultos

de un TR (54% de cadáver) se compararon MAPA (patrón oro) frente a AMPA y PA en consulta. En relación con la MAPA, la AMPA fue la más sensible y específica (curvas ROC) que la PA en consulta para diagnosticar un mal control de la PA²¹. Un segundo estudio comparó PA en domicilio y PA en consulta. El resultado más relevante fue una discrepancia del 42% entre ambas técnicas (21% de HTA de bata blanca e idéntico porcentaje de HTA enmascarada). También se apreció que los pacientes con HTA no controlada (un 29%) tenían más proteinuria. Los autores consideran que la PA registrada en domicilio permite obtener un mejor perfil de la PA, lo que podría tener implicaciones terapéuticas y pronósticas²².

Tomados en conjunto, estos estudios apuntan hacia un papel beneficioso del control domiciliario de la PA, pero se necesitan más estudios para comprobar si este efecto se traslada a una reducción del riesgo renal y CV.

Presiones e índices centrales como marcadores de riesgo cardiovascular

La presión de pulso (PP), la diferencia entre la PAS y la PAD, refleja el componente pulsátil de la PA y es un marcador de elasticidad arterial. A partir de estudios observacionales, como el de Framingham, sabemos que la PP aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 60 años. En una persona sana < 45 -50 años, la PAS y la PP son significativamente superiores a nivel periférico que a nivel central (12-14 mmHg), lo que se conoce como fenómeno de amplificación. La arteriosclerosis produce un incremento en la rigidez arterial, fundamentalmente en la aorta y sus ramas, que se traduce en un incremento de la PAS y un descenso de la PAD, lo que provoca que las presiones centrales sean iguales o superiores a las presiones periféricas (pérdida de amplificación). De la misma forma, la rigidez de la pared arterial hace que las ondas viajen más rápidamente, lo que incrementa la velocidad de la onda de pulso (VOP), que asciende desde 4-5 m/s en personas jóvenes hasta los 12 m/s en un anciano de 80 años.

La medición de la VOP carotidofemoral (VOPCF) es el método de referencia para medir la rigidez arterial (es la

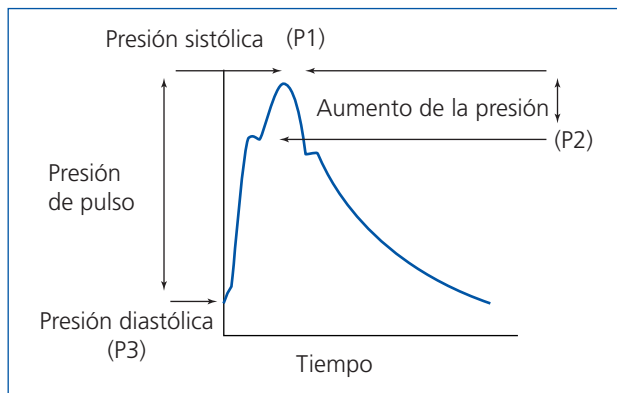


Figura 2. Forma de la onda aórtica típica. P1 y P2: picos sistólicos; P3: presión diastólica. Índice de aumento de presión: diferencia entre P2 y P1, expresado como un porcentaje de la presión de la onda de pulso.

única que indica la rigidez de la aorta y del eje iliofemoral), sin embargo es más fácil emplear para tal fin el índice de aumento central (IA), definido como la ratio entre el incremento de la PAS central (diferencia entre el segundo y el primer pico sistólico) y la PP central (figura 2). Aunque la relación entre rigidez aórtica y episodios CV es continua, una VOPCF corregida > 10 m/s, en un sujeto hipertenso de mediana edad, ha sido sugerida como indicativa de rigidez aórtica clínicamente significativa¹⁰.

Diversos estudios han demostrado que el incremento de la PP, la VOP o el IA son factores independientes, bien establecidos, de riesgo CV y mortalidad en la población de más edad y en pacientes con HTA, diabetes o ERC²³; sin embargo, las aplicaciones prácticas de estos estudios han sido modestas.

Es preciso recordar que el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la PA central es diferente. Los agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) tienen un impacto mayor sobre la PA central y la rigidez arterial, en especial cuando se combinan con BCC o diuréticos²⁴. En ausencia de estudios de alta calidad y potencia estadística adecuada, no está claro si son superiores a otros antihipertensivos en su efecto sobre la rigidez arterial. Los bloqueadores beta, al reducir la frecuencia cardíaca, impiden la reducción de la PAS y PP aórticas en pacientes con HTA, aunque se objetive un descenso de la PA braquial.

En receptores de un TR, el número de estudios es reducido, aunque algunos han analizado el impacto de la PP, la VOP y otros parámetros para predecir riesgo CV.

PP. Los estudios publicados coinciden en que un aumento de la PP (> 60 - 65 mmHg) se asocia de forma independiente con morbilidad y mortalidad CV, en especial por cardiopatía isquémica²⁵. Vetromille et al analizaron una cohorte de 493 receptores de un TR. El incremento de la PP, a los 3 meses del trasplante, demostró ser un marcador precoz de mortalidad en general y pérdida de injerto (censurada), más potente que la PAS, PAD y PA media e independiente de la edad del donante o del receptor, del FG y de la albuminuria²⁶.

VOP. Pocos estudios han evaluado el papel del incremento de la VOP en receptores de un TR. En un trabajo reciente, Mitchell et al²⁷ analizaron si la VOPCF podía predecir mortalidad en pacientes estables sometidos a un TR. La cohorte se estratificó en 3 grupos: VOP $< 7,5$ m/s; VOP entre $7,5$ y 10 m/s, y VOP > 10 m/s. El incremento en la VOP se asoció con una mayor edad, una PAS elevada y una mayor PP. En un análisis de regresión de Cox, la PAS y la VOP fueron factores independientes de riesgo de mortalidad (de todas las causas).

Un segundo estudio analizó de forma simultánea la VOP, el IA y el incremento de presión sistólica central (IPSC), calculado como la diferencia entre el segundo y el primer pico sistólico, para analizar su significado pronóstico como marcadores de riesgo CV en receptores de un TR²⁸. Usando curvas ROC, el área bajo la curva para predecir eventos CV fue de $0,718$ para la VOP, de $0,670$ para la IPSC y de $0,595$ para el IA. Tras un análisis de regresión de Cox, el aumento de la VOP y el IPSC se mantuvieron como factores independientes de riesgo CV. Este es el primer estudio que aporta evidencias directas de que ambas, rigidez arterial y reflejo de la onda central, son predictores independientes de riesgo CV en TR.

Por último, otro estudio analizó la VOP en pacientes sometidos a diálisis y después de recibir un TR²⁹. Se analizó la PA media y la VOP en un control basal y 1

año después. La PA media solo descendió significativamente en los pacientes trasplantados, mientras la VOP no se modificó. Un análisis multivariante mostró que los cambios en la VOP dependieron de la VOP basal y del descenso de la PA media. Así, en pacientes con un TR, el descenso en la PA media podría asociarse con una mejor evolución de la rigidez aórtica y un mejor pronóstico CV. Tras el TR, al menos a corto plazo, la VOP no mejora.

En conclusión, los datos señalan que las mediciones de la PP, la VOP o el IA, son marcadores subordinados de daño arterial y, en consecuencia, de riesgo CV, aunque no disponemos de una evidencia consistente que nos indique que la utilización de la PA central como objetivo terapéutico mejore los resultados preventivos respecto a la PA braquial. Por otra parte, los resultados de un estudio epidemiológico, basado en población general (cohorte de Framingham), indican que la rigidez aórtica es un precursor más que una consecuencia de la HTA³⁰.

Papel de la inmunosupresión sobre la presión arterial. Nuevas evidencias

La HTA asociada al tratamiento esteroideo es dependiente de la dosis y se acepta que una dosis de mantenimiento < 10 mg/día tiene un efecto limitado sobre la PA. La retirada de esteroides podría mejorar el control de la PA, un hallazgo que no es universal. Varios estudios recientes han revisado el tema desde diferentes enfoques.

En un primer estudio se realizó un revisión sistemática de la bibliografía, que incluyó 34 estudios controlados y aleatorizados (5.637 receptores de un TR) que comparaban regímenes que evitaban o retiraban esteroides (ERE) frente a su mantenimiento³¹. La ERE se asoció con un incremento significativo en el riesgo de RA, que no se tradujo en una peor supervivencia del paciente o injerto. La creatinina incrementó y el FG disminuyó en pacientes con ERE; sin embargo, en este grupo se redujo significativamente la incidencia de HTA, diabetes e hipercolesterolemia. Los autores resumen que con las pautas actuales de IS, la ERE parece justificada en receptores de bajo riesgo inmunológico.

En un segundo estudio se analizó el impacto de la retirada de esteroides (RE) dentro de un estudio multicéntrico español sobre disfunción crónica del injerto (estudio retrospectivo con 4.481 receptores de un TR de cadáver)³². Se retiraron los esteroides en el 20,6% de los pacientes. En un análisis de regresión de Cox multivariante, estratificado por índices de propensión, el mantenimiento de esteroides se asoció a un incremento en el riesgo de muerte de un 70%. Tras la RE mejoró el control de la diabetes y la dislipidemia y se redujeron las necesidades de antihipertensivos. No se apreció ningún efecto negativo sobre la función renal o la supervivencia del injerto.

En un tercer estudio se procedió a una revisión sistemática y metaanálisis de 9 estudios prospectivos, controlados y aleatorizados (1.820 participantes), con RE de 3 a 6 meses después del TR³³. En pacientes que recibían ciclosporina (CsA), pero no tacrolimus, la RE se asoció con un incremento en la incidencia de RA y RA comprobado por biopsia. La cifra de colesterol fue significativamente inferior a la de los controles, independiente del ICN que recibieran. No hubo diferencias en otros parámetros analizados (PA, triglicéridos, creatinina, diabetes o infecciones). No se analizó la proteinuria. De nuevo parece que la RE es una opción razonable en pacientes seleccionados, pero se necesitan más estudios para hacer una recomendación.

Por último, en un estudio retrospectivo, utilizando datos del registro CTS, se analizó la relación entre dosis de esteroides y MIF 2 a 5 años después del trasplante³⁴. La dosis acumulada de esteroides a 1 año se correlacionó con MIF y con muerte de causa CV o infecciosa. Este efecto se mantuvo en pacientes con una función renal óptima. Los autores concluyen que el mantenimiento de esteroides se asocia con un incremento de mortalidad CV o infecciosa. Parece claro que muchos pacientes reciben esteroides por decisión médica, no por necesidad, una decisión con consecuencias clínicas relevantes.

Otro punto de interés está en el empleo de inmunosupresores que, a diferencia de los ICN, no tienen efectos sobre la PA, como son los inhibidores de mTOR —del inglés *mammalian target of rapamycin*— (ImTOR) y el belatacept.

La retirada del ICN y su sustitución por un ImTOR, sirolimus o everolimus, puede mejorar la función renal y el control de la PA^{16,35} y, aunque inducen hiperlipidemia, resistencia insulínica y, con frecuencia, proteinuria y anemia, podrían reducir el riesgo CV a través sus efectos beneficiosos sobre el remodelado vascular y reduciendo la masa ventricular izquierda. Los resultados, sin embargo, son contradictorios^{36,37}.

El belatacept es un bloqueador selectivo de la coestimulación de los linfocitos T. Estudios de fase III han demostrado que, al compararlo con CsA, los pacientes tratados con belatacept tiene un mejor perfil CV (mejor control de la PA, de los lípidos séricos y menos diabetes postrasplante)³⁸. Estos resultados se mantienen al quinto año³⁹.

No disponemos de estudios que comparen belatacept con tacrolimus.

Bloqueo del sistema renina-angiotensina

Después de un TR, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) son fármacos especialmente atractivos no solo por su eficacia, sino también por sus efectos antiproteinúrico y antifibrótico, lo que podría traducirse en una mejoría en la supervivencia del injerto, algo no demostrado mediante estudios prospectivos y aleatorizados, aunque sí por algún estudio observacional⁴⁰. Por otra parte, el bloqueo del sistema renina-angiotensina (BSRA) podría reducir el riesgo CV y, en consecuencia, mejorar la supervivencia del paciente. La angiotensina II induce aterogénesis mediante una respuesta inflamatoria en la pared vascular mediada por citocinas, radicales libres y moléculas de adhesión, lo que resulta en la migración de células inflamatorias a esas áreas y daño vascular⁴¹. Además de su potencial antiaterogénico, los IECA pueden mejorar la HVI⁴², mientras que no usarlos constituye un factor de riesgo de persistencia de dicha alteración⁴³. Por el contrario, los IECA/ARA pueden causar hipercaliemia y descenso del FG, lo que limita su empleo, sobre todo en los primeros meses del trasplante o en caso de mala función renal⁴⁴.

En los últimos años, varios estudios han analizado el papel de los IECA/ARA en receptores de un TR.

En un metaanálisis publicado en 2009 se analizaron 62 estudios en los que se compararon diversas clases de antihipertensivos frente a placebo o no tratamiento⁴⁵. En las conclusiones, los investigadores sugieren que los BCC deben ser los agentes antihipertensivos de elección, debido a que mejoran el FG y reducen la pérdida de injerto. Los IECA tuvieron un efecto negativo sobre la función renal y los datos fueron insuficientes para evaluar sus efectos sobre la evolución del paciente. La comparación directa entre BCC e IECA no fue concluyente. Cuando se compararon BCC dihidropiridínicos (BCCHP) y no dihidropiridínicos, los primeros se asociaron con una creatinina más baja y una tendencia a un mejor FG. Estos resultados han llevado a las guías canadienses (CST/CSN) a sugerir los BCCHP como fármacos de elección en receptores de un TR que no presenten proteinuria significativa¹².

En un estudio posterior, Hernández et al evaluaron el impacto del uso de IECA/ARA sobre la supervivencia de paciente e injerto en receptores de un TR de cadáver, mediante un estudio longitudinal de cohortes, controlando variables dependientes del tiempo⁴⁶. Se incluyeron 990 pacientes, de los cuales un 42% recibió IECA/ARA en algún momento del estudio. Un 70% recibió, además, estatinas o antiagregantes. El empleo de BSRA se asoció con un descenso de mortalidad cruda y después de ser ajustada por un análisis de Cox. Por contraste, el uso de IECA/ARA no se asoció con una mejoría en la supervivencia del injerto. Los autores concluyen que la prescripción de BSRA puede ser sugerida, en especial con estatinas y ácido acetilsalicílico, para reducir la mortalidad en receptores de un TR, aunque no mejoran la supervivencia del injerto.

En un estudio prospectivo más reciente se evaluó el impacto del empleo de IECA sobre la evolución CV en receptores no diabéticos de un TR de cadáver⁴⁷. Se incluyeron 70 pacientes consecutivos (36 recibieron un IECA y 34 sirvieron como control), que presentaban HVI 3-6 meses después del trasplante. Al final del seguimiento (10 años), no hubo diferencias en las cifras de mortalidad o

pérdida de injerto (muy bajas). La tasa de episodios CV mayores fue significativamente más alta en el grupo control. No hubo diferencias en la evolución renal (pérdida de injerto o duplicación de la cifra de creatinina), aunque la proteinuria solo aumentó en el grupo control. Tampoco hubo diferencias en el control de la PA. En un análisis de regresión de Cox, el empleo de IECA se mostró como el factor más potente para predecir supervivencia libre de episodios CV y de episodios CV mayores. Aunque la regresión de la HVI (a los 18 meses) solo se apreció en el grupo que recibió IECA, no se apreció ninguna interacción entre cambios en los índices de masa del ventrículo izquierdo y evolución en general o CV. Los autores concluyen que en receptores de un TR, el empleo de IECA permite una mejor evolución CV sin un efecto nocivo sobre la función del injerto. Recomiendan su empleo sistemático, en especial en pacientes con cardiopatía asintomática.

Por último, Opelz et al⁴⁸ analizaron el efecto del BSRA sobre la mortalidad CV con datos obtenidos del registro CTS en 39.251 TR que recibieron un IECA y/o un ARA u otros antihipertensivos al año del trasplante. Tras 2-10 años, la incidencia acumulada de MIF fue del 4,7%. No hubo diferencias entre pacientes tratados con BSRA o con otros antihipertensivos. Un análisis de regresión de Cox confirmó que los IECA/ARA no confirieron un beneficio adicional sobre la mortalidad CV. No se analizó la exposición acumulada a los BSRA, no se diferenció entre IECA y ARA ni se analizaron otras variables como la proteinuria, etc.

Uno de los aspectos más controvertidos de los BSRA es su posible papel renoprotector, más allá de su eficacia sobre el control de la PA. En este sentido, Ibraim et al⁴⁹ diseñaron un estudio prospectivo para comprobar si el empleo de un ARA II previene el desarrollo de fibrosis intersticial/atrofia tubular (FI/AT) en receptores de un TR que recibieron losartán o placebo durante 5 años. La IS fue similar en ambos grupos. La variable principal de evaluación (EP) fue la compuesta por la duplicación del volumen ocupado por el intersticio respecto al control basal y la pérdida del injerto por FI/AT. En un análisis por intención de tratar, no hubo diferencias en el EP entre el grupo losartán y el placebo, ni se encontró asociación

significativa entre el empleo de losartán y el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), duplicación de la cifra de creatinina o mortalidad. Tampoco hubo diferencias en la proteinuria o en el control de la PA. El empleo del ARA II fue seguro. Los autores concluyen que el tratamiento con losartán no reduce de forma significativa la expansión del espacio intersticial o el desarrollo de IRCT por FI/AT.

En un segundo estudio, realizado en la misma población del estudio anterior, Issa et al⁵⁰ analizaron la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona (ERAA) para determinar su asociación con el FG, expansión del espacio intersticial (FI) y el desarrollo de ERC terminal en receptores de un TR asignados para recibir losartán o placebo. Para ello analizaron anualmente, durante 5 años, la actividad de renina plasmática y los valores de aldosterona, que fueron normales en todas las determinaciones y no se demostró asociación de cualquiera de ellos con descenso del FG, proteinuria o desarrollo de FI. El empleo de losartán no se asoció, de forma no significativa, con un menor riesgo de duplicación de la creatinina, muerte e IRCT, mientras que la HTA, la combinación tacrolimus-sirolimus, menos de 3 compatibilidades HLA y el rechazo agudo sí se asociaron de forma significativa con un mayor número de tales episodios. Por último, los pacientes que desarrollaron IRCT presentaban valores más altos de aldosterona que los que no la desarrollaron. En conclusión, el ERAA no está sobreactivado en receptores de un TR, aunque esto no necesariamente refleja lo que ocurre con el SRA a nivel intrarrenal. Está por determinar si la inhibición de la aldosterona, sola o en combinación con BSRA, puede prevenir el desarrollo de FI y el descenso del FG.

La falta de respuesta al BSRA puede estar relacionada con el origen multifactorial de la FI/AT en los receptores de un TR (causas inmunológicas y no inmunológicas) pero también con el diseño de los estudios.

En resumen, la evidencia disponible no ha demostrado que el BSRA se asocie con una mejoría en la supervivencia del injerto renal. Aunque su empleo podría reducir el número de episodios CV, su papel en reducir la mortalidad, más allá de sus efectos sobre el control de la PA está por demostrar entre los receptores de un TR.

RECOMENDACIONES

En la tabla 1 se resumen las recomendaciones para el manejo de la HTA postrasplante y el nivel de evidencia (sistema GRADE).

independencia del tratamiento farmacológico empleado, el objetivo fundamental es controlar la PA, lo que debe de hacerse de forma individualizada para alcanzar el objetivo final, que no es otro que reducir la enfermedad CV y la muerte con injerto funcionante.

CONCLUSIONES

La HTA es uno de los factores de riesgo CV más prevalentes después de un TR, riesgo compartido con otros múltiples factores tradicionales o inherentes al trasplante. Con

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Tabla 1. Manejo de la hipertensión arterial (HTA) en receptores de un trasplante renal (TR). Recomendaciones y nivel de evidencia (sistema GRADE)

Introducción

- Al paciente trasplantado renal se le considera como portador de ERC y de alto riesgo CV, con independencia de su FG y nivel de albuminuria (A)
- Las enfermedades CV representan la principal causa de mortalidad entre los receptores de un TR (30-45%) (A)
- El incremento del riesgo CV post-TR se debe a la agregación de factores de riesgo, clásicos o inherentes al trasplante, modificables o no. Los efectos pueden verse magnificados por el empleo de algunos inmunosupresores (no graduada)
- La HTA, con una prevalencia del 70-90% y un origen multifactorial, es un factor tradicional y modificable de riesgo CV después del trasplante (A)

Objetivo de control de la PA

El objetivo primario es reducir el riesgo renal y CV

- Se sugiere que los pacientes portadores de un TR sean tratados para obtener una PA \leq 130/80 mmHg, con independencia del nivel de albuminuria (C)

Cambios en el estilo de vida

En población trasplantada renal no se han evaluado estas intervenciones. Al igual que en otros pacientes con ERC y alto riesgo CV se recomienda:

- Adquirir o mantener un IMC de 20-27,5 kg/m² (A)
- Reducir la ingesta de sal a unos 5 g/día (salvo contraindicación) (A)
- Realizar ejercicio físico, intentando al menos 30 min al día 5 días a la semana (A)
- Se sugiere moderar el consumo de alcohol a menos de 20-30 g/día en varones y a menos de 10-20 g/día en mujeres (C)
- Aunque el tabaco no tiene un efecto claro y directo sobre la PA, evitar su exposición es esencial para reducir el riesgo CV

Monitorización de la PA

Las guías KDIGO BP CKD ND 2012 y las guías ESH/ESC 2013, solo hacen recomendaciones basadas en mediciones de la PA registradas en la consulta

- En la población general (cohortes con diferentes grados de riesgo CV), la MAPA es más sensible que la medición en consulta para predecir morbilidad y mortalidad de causa CV (A)

(Continúa)

Tabla 1. Manejo de la hipertensión arterial (HTA) en receptores de un trasplante renal (TR). Recomendaciones y nivel de evidencia (sistema GRADE) (Continuación)

- En pacientes con ERC (incluidos los receptores de un TR) no hay evidencia suficiente para recomendar la MAPA como la mejor estrategia para monitorizar la PA y guiar el tratamiento antihipertensivo (C)
 - El empleo de MAPA (24 h), al permitir un diagnóstico más exacto de la HTA y conocer su patrón diurno y nocturno, podría ayudar a mejorar el control y reducir los efectos adversos del tratamiento. En receptores estables de un TR se sugiere su empleo dentro del primer año (C)
 - Mediante MAPA, la prevalencia de HR es del 32,8% (definida como PA en consulta \geq 130/80 mmHg a pesar de recibir al menos 3 fármacos en dosis óptimas). El porcentaje de HR aumenta al empeorar la función renal (C)
 - En todos los receptores de un TR se recomienda el empleo rutinario de la automedida de la PA (AMPA). Su papel en el manejo de la PA a largo plazo es desconocido (C)
-
- Mediante AMPA se recomiendan, idealmente, 6 mediciones diarias (3 por la mañana y 3 por la tarde, separadas 2 min) durante 5 días consecutivos (C)
 - La AMPA es útil para evaluar la HTA de bata blanca, enmascarada o resistente, mejorar el control de la PA y la adherencia terapéutica (C)
 - La MAPA y la AMPA son complementarias, no competitivas, y su indicación debe de individualizarse (no graduada)

Presiones e índices centrales y otros marcadores de riesgo CV

- Un incremento en la PP (>60-65 mmHg), se asocia de forma independiente con morbilidad y mortalidad CV, en especial por cardiopatía isquémica (C)
- La medición de la VOP o del índice de aumento central (definido como la ratio entre el aumento de la PAS y la PP central) son los métodos de referencia para medir la elasticidad arterial (A)
- En receptores de un TR, el incremento de la VOP y de la presión sistólica central, son marcadores subordinados de daño arterial y, en consecuencia, de riesgo CV (B)
- No disponemos de evidencia que nos indique que utilización de la PA central como objetivo terapéutico mejore los resultados preventivos respecto a la PA braquial, por lo que, en general, se considera su uso solo para investigación clínica (C)
- En torno a un 25% de los receptores de un TR presentan calcificaciones vasculares en el momento del trasplante (por radiografía simple de abdomen). Su presencia representa un factor independiente de riesgo CV (C)

Tratamiento farmacológico

- Todos los antihipertensivos son eficaces para controlar la PA después de un TR. La consecución del objetivo de control implicará, en una mayoría de pacientes, el empleo de más de un fármaco (A)
- La elección del tratamiento antihipertensivo deberá individualizarse, en función del tiempo transcurrido desde el trasplante, empleo de ICN, presencia o no de albuminuria y la existencia de otras comorbilidades (C)
- Ninguno de los algoritmos desarrollados para tratar la HTA postrasplante ha sido uniformemente aceptado (no graduada)
- Se sugiere el empleo de BCC como primera opción terapéutica, pues presentan un buen perfil de eficacia y seguridad y permiten optimizar el FG (B)
- En pacientes en los que se inicia tratamiento con un BCC, en especial si es de tipo no dihidropiridínico, se sugiere monitorizar los valores de ICN e ImTOR (B)
- En pacientes > 18 años, con proteinuria \geq 1 g/día, los IECA o ARA II son los fármacos de elección, en ausencia de contraindicaciones (B)

(Continúa)

Tabla 1. Manejo de la hipertensión arterial (HTA) en receptores de un trasplante renal (TR). Recomendaciones y nivel de evidencia (sistema GRADE) (Continuación)

BSRA

- No se recomienda el empleo de BSRA durante las primeras semanas del TR, pues conlleva un elevado riesgo de hipercaliemia, sobre todo en pacientes con cifras de creatinina > 2,5 mg/dl. Si se emplean, además de disponer de un Doppler previo que descarte estenosis de arteria renal del injerto, se recomienda reevaluar la función renal y los valores de potasio tras 7-10 días de tratamiento. Deben retirarse ante ascensos de creatinina > 30% o potasio > 5,6 mEq/l (B)
 - En pacientes estables, en fase de mantenimiento, el riesgo de hiperpotasemia clínicamente relevante es bajo (B)
 - Aunque su repercusión CV es desconocida, el empleo sostenido de un IECA o ARA II puede resultar en una reducción significativa del FG, proteinuria y hematocrito (B)
 - El empleo de inhibidores del SRA puede asociarse con una reducción en la incidencia de episodios CV, pero no se ha demostrado que se traduzca en un descenso en la mortalidad, más allá de sus efectos sobre el control de la PA (C)
 - La utilización de IECA o ARA II, no parece mejorar la supervivencia del injerto (B)
 - En pacientes hipertensos con HVI, el tratamiento prolongado con un IECA puede permitir la regresión de la masa ventricular izquierda, un efecto que parece ser independiente del control de la PA. Su repercusión sobre el riesgo CV es desconocida (B)
-
- En pacientes tratados con un ImTOR, sobre todo tras la retirada de un ICN, se sugiere el empleo de BSRA (C)
 - En pacientes que reciben ImTOR, los BCC-DHP pueden asociarse con un mayor riesgo de edemas e incremento de la proteinuria (C)
 - Algunos pacientes pueden desarrollar episodios de rechazo vascular e HTA grave, debido a la presencia de anticuerpos que activan el receptor de tipo 1 de la angiotensina II. En este grupo, los ARA II son los antihipertensivos de elección (C)

Manejo del tratamiento inmunosupresor

- La minimización o retirada (individualizada) de los ICN, mejora el control de la PA así como el perfil lipídico (B)
- La sustitución de la CsA por tacrolimus o la de un ICN por un ImTOR puede mejorar el control de la PA (C)
- La retirada o no empleo de esteroides puede asociarse con un mejor control de la PA y un descenso en las cifras de colesterol (B)
- La retirada de esteroides se asocia con un incremento en el riesgo de rechazo agudo, en especial en pacientes tratados con CsA; sin embargo, la repercusión sobre la función o supervivencia del injerto es, en general, poco relevante (A)
- El empleo de belatacept, se asocia con un mejor control de la PA (media de la PAS y PAD), menos necesidades de antihipertensivos, un mejor perfil lipídico y menor incidencia diabetes postrasplante, al compararlo con pacientes tratados con CsA (A)

AMPA: automedida de la presión arterial; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; BSRA: bloqueo del sistema renina-angiotensina; CsA: ciclosporina; CV: cardiovascular; DHP: dihidropiridínicos; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HR: hipertensión arterial resistente; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ICN: inhibidores de la calcineurina; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; ImTOR: inhibidor de mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*); MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión de pulso; VOP: velocidad de onda de pulso.

CONCEPTOS CLAVE

1. Los receptores de un TR cumplen criterios de ERC y, por tanto, deben ser considerados de alto riesgo CV. En el manejo de estos pacientes hay que considerar los factores de riesgo CV en su conjunto y actuar en consecuencia.
2. La HTA, con una prevalencia del 70-90% y un origen multifactorial, es un factor tradicional y modificable de riesgo CV después del trasplante.
3. La medición ambulatoria de la PA, mediante MAPA o AMPA, puede facilitar un diagnóstico más preciso de la HTA y facilitar el tratamiento. Ambas técnicas tienen diferencias entre sí, y la elección dependerá de la indicación clínica y la disponibilidad.
4. El objetivo de control es obtener una PA \leq 130/80 mmHg, con independencia del valor de albuminuria.
5. Ningún algoritmo para el tratamiento de la HTA postrasplante ha sido universalmente aceptado. En estos pacientes, todos los antihipertensivos son útiles para controlar la PA, por lo que su empleo debe ser individualizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
2. KDIGO Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-150.
3. Valdés F, Pita S, Seijo R, Pértega S, Alonso A, Cillero S, et al. Incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc.* 2007;39:2239-41.
4. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation.* 2009;88:803-9.
5. Cohen D, Vella JP. *Transplantation.* NephSAP. 2011;10:597-603.
6. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013. doi:10.1161/01.cir0000437740.48606.d1
7. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:331-41.
8. Wheeler DC, Becker G. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int.* 2013;83:377-83.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl.* 2012;2:337-414.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESC) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219.
11. James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-20.
12. Knoll G, Blydt-Hansen T, Campbell P, Cantarovich M, Cole E, Fairhead T, et al. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:219-46.
13. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of

- ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation*. 2009;87:1864-9.
14. Wen K, Gourishankar S. Evaluating the utility of ambulatory blood pressure monitoring in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012;26:E465-70.
 15. Ibernón M, Moreso F, Sarrias X, Sarrias M, Grinyo JM, Fernández-Real JM, et al. Reverse dipper pattern of blood pressure at 3 months is associated with inflammation and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2089-95.
 16. Mourer JS, De Koning E, Van Zwet E, Mallat M, Rabelink T, Fijter J. Impact of late calcineurin inhibitor withdrawal on ambulatory blood pressure and carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96:49-57.
 17. Arias M, Fernández-Fresnedo G, Gago M, Rodrigo E, Gómez-Alamillo C, Tovos C, et al. Clinical characteristics of resistant hypertension in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 4:iv36-8.
 18. Arias M, Fernández-Fresnedo G, Campistol JM, Marín R, Franco A, et al. Clinical characteristics of renal transplant patients with resistant hypertension classified by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. En prensa 2015.
 19. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, De Leeuw P, Imai Y, et al. European of Hypertension Practice Guidelines for home blood monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010;24:779-85.
 20. Uhling K, Patel K, Stanley I, Kitsios G, Ethan M. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:185-94.
 21. Agena F, Dos Santos E, Soares P, Vieira G, Brambate F, Mion D Jr, et al. Home blood pressure (BP) monitoring in kidney transplant recipients is more adequate to monitor BP than office BP. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3745-9.
 22. Sberro-Soussan R, Rabant M, Snanoudj R, Zuber J, Bererhi L, Mamzer MF, et al. Home and office blood pressure in renal transplant recipients. *J Transplant*. 2012;2012:702316.
 23. Bell E, Gao L, Judd S, Glasser S, McClellan W, Gutiérrez OM, et al. Blood pressure indexes and end-stage renal disease risk in adults with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2012;25:789-96.
 24. Williams B, Lacy PS, Thom S, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results on the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
 25. Moreso F, Alegre R, Bernis C, Beneyto I, Crespo JF, Delgado P, et al. Riesgo cardiovascular e hipertensión arterial postrasplante renal. *Nefrología*. 2009;29 Suppl Ext 3:11-5.
 26. Vetromile F, Szwarc I, Garrigue V, Delmas S, Fesler P, Mimran A, et al. Early high pulse pressure is associated with graft dysfunction and predicts poor kidney allograft survival. *Transplantation*. 2009;88:1088-94.
 27. Mitchell A, Opazo S, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nurnberger J. Pulse wave predicts mortality in renal transplant patients. *Eur J Med Res*. 2010;15:452-5.
 28. Verbeke F, Maréchal C, Van Laecke S, Van Biesen W. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension*. 2011;58:833-8.
 29. Bachelet-Rousseau C, Kearney-Schwartz A, Frimat L, Fay R, Kessler M, Benetos A. Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3386-91.
 30. Kaess BM, Rong J, Larson M, Hamburg N, Vita J, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308:875-91.
 31. Knight S, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*. 2010;89:1-14.
 32. González-Molina M, Gentil MA, Burgos D, Cabello M, Cobelo C, Bustamante J, et al. Effect of long-term steroid withdrawal in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *NDT Plus*. 2010;3 Suppl 2:ii32-6.
 33. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;90:343-9.
 34. Opelz G, Döhler B. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:2096-105.
 35. Alonso A, Bayés B, Cabello V, Cofán F, Crespo M, Franco A, et al. Tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante renal. *Nefrología*. 2009;29 Supl Ext 3:16-23.
 36. Paoletti E, Marsano I, Bellino D, Cassottana P, Cannella G. Effect of everolimus on left ventricular hypertrophy of de novo kidney transplant recipients: a 1 year, randomized, controlled trial. *Transplantation*. 2012;93:503-8.
 37. Murbraech K, Holdaas H, Massey R, Undset LH, Aakhus S. Cardiac response to early conversion from calcineurin inhibitor to everolimus in renal transplant recipients: an echocardiographic substudy of the controlled CENTRAL trial. *Transplantation*. 2014;97:184-8.

38. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol JM, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation*. 2011;91:976-83.
39. Rostaing L, Vincenti F, Grinyo JM, Rice K, Bresnahan B, Steinberg S, et al. Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant*. 2013;11:2875-83.
40. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr W, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:889-99.
41. Wong G, Lim W, Chapman JR. Questioning the myth: benefits of renin-angiotensin system blockade in transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97:271-2.
42. Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, Gherzi M, Rolla D, Cannella G. ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:133-42.
43. Hernández D, González A, Rufino M, Laynez I, De la Rosa, Porrini E, et al. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2678-85.
44. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant*. 2007;7:2350-60.
45. Cross N, Webster A, Masson P, O'Connell P, Craig J. Antihypertensive for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2009;88:7-18.
46. Hernández D, Muriel A, Abaira V, Pérez G, Porrini E, Marrero D, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:417-22.
47. Paoletti E, Bellino D, Marsano L, Cassottana P, Rolla D, Ratto E. Effects of ACE inhibitors on long-term outcome of renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013;95:889-95.
48. Opelz G, Döhler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation*. 2013. [Epub ahead of print].
49. Ibrahim HN, Jackson S, Connaire J, Matas A, Ney A, Najafian B, et al. Angiotensin II blockade in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:320-7.
50. Issa N, Ortiz F, Reule S, Kukla A, Kasiske B, Mauer M, et al. The renin-aldosterone axis in kidney transplant and its association with allograft function and structure. *Kidney Int*. 2013;85:404-15.

Diabetes mellitus de novo postrasplante

Francesc Moreso¹, Juan J. Amenábar², Gema Ariceta³, Isabel Beneyto⁴, Carmen Bernis⁵, Natividad Calvo⁶, Laura Cañas⁷, José F. Crespo⁸, Patricia Delgado⁹, Roberto Gallego¹⁰, Manuel A. Rodríguez¹¹, Minerva Rodríguez¹², Eugenia Sola¹³

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Bilbao

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 La Princesa. Madrid

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna-Tenerife

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Torrecárdenas. Almería

¹² Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):35-44

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus de novo postrasplante renal (DM-NPT) es una complicación frecuente (2-53%), se asocia a diversas comorbilidades del receptor y condiciona una peor supervivencia para el paciente debido a una mayor tasa de complicaciones infecciosas y cardiovasculares. Este tema fue revisado en la segunda reunión del grupo Prometeo celebrada en 2009 y se acompañó de una publicación como suplemento especial en la revista NEFROLOGÍA en 2010¹. El objetivo de la presente revisión es actualizar este tema, sobre el que durante los últimos años se han publicado diversos trabajos dirigidos a revisar su epidemiología y factores de riesgo, su impacto sobre la supervivencia del injerto y del paciente, así como las aproximaciones más adecuadas para su prevención y tratamiento. En la presente revisión haremos referencia en diversas ocasiones a la realizada previamente e intentaremos evitar, en todo lo posible, repeticiones que no aporten nada nuevo sobre el documento referenciado.

Durante los últimos años, esta complicación postrasplante ha sido objeto de numerosos trabajos de investigación y en la bibliografía hay diversas revisiones actualizadas sobre el tema²⁻⁵. Uno de los puntos más destacables de los trabajos recientes es que hasta hace poco tiempo la fisiopatología de la DMNPT se consideraba de forma análoga a la de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los receptores de un trasplante renal (TR) presentan, fundamentalmente, un aumento de la resistencia a la insulina en relación con la obesidad y el tratamiento con corticoides. Sin embargo, la resistencia a la insulina mejora tras el TR y los receptores de un injerto renal presentan una sensibilidad a la insulina aumentada en comparación con los pacientes en diálisis. Además, al año del trasplante no hay diferencias en la resistencia a la insulina entre los pacientes con DMNPT y sin ella. Por otra parte, la resistencia a la insulina en el periodo postrasplante inicial no es capaz de predecir el desarrollo de DMNPT. En cambio, durante los últimos años se ha demostrado que la disfunción de la célula beta pancreática contribuye, en gran manera, en el desarrollo de DMNPT. Hay un gran número de mecanismos potenciales que pueden contribuir a la disfunción de la célula beta pancreática, entre los que se incluyen la hiperglucemia, el valor elevado de

Correspondencia: Francesc Moreso Mateos
Servicio Nefrología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
fjmoreso@vhebron.net

ácidos grasos libres y el efecto del tratamiento inmunosupresor. En este trabajo se revisarán las evidencias existentes sobre el papel que tienen diversos factores en la patogenia de la toxicidad sobre la célula beta pancreática, así como en las implicaciones que ello puede tener sobre la prevención y tratamiento de la DMNPT.

MÉTODOS

La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed utilizando como restricción artículos publicados durante el período 2009-2014. Uno de los autores de la presente revisión (F.M.) revisó los *abstracts* encontrados y seleccionó los trabajos a revisar específicamente. Utilizando las palabras clave «*new onset diabetes after transplantation*» se encontraron un total de 207 artículos incluyendo 44 revisiones sobre el tema.

PREVALENCIA, DIAGNÓSTICO Y ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES DE NOVO POSTRASPLANTE

Prevalencia de diabetes mellitus de novo postrasplante

La prevalencia de DMNPT en diversas series de pacientes varía entre el 2 y el 53% en función del tipo de población estudiada, del tratamiento inmunosupresor administrado y de los criterios empleados para su definición²⁻⁵. En la población española existen 2 estudios que han analizado de forma prospectiva la incidencia de DMNPT. El estudio conducido por Marcen et al entre 2000 y 2002⁶ mostró que en 1.783 pacientes no diabéticos la incidencia acumulada a los 2 años fue del 21,6%. En este estudio se incluyeron pacientes tratados con ciclosporina (28,4%) y con tacrolimus (71,5%). En el estudio de Porrini et al⁷ se evaluaron 154 pacientes tratados con tacrolimus y la prevalencia de DMNPT fue muy similar a la del anterior (19 y 20% a los 3 y 12 meses, respectivamente). En este estudio, la realización de un test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa (TSOG) permitió diagnosticar de prediabetes al 36 y al 33% de los pacientes a los 3 y 12 meses.

Diagnóstico de diabetes mellitus de novo postrasplante

La definición de DMNPT se basa en los criterios de la DM2 actualizados por la American Diabetes Association (ADA) en 2010 y revisados en 2013⁸, tal como se muestran en la tabla 1. La glucemia por la mañana en ayunas durante el período posoperatorio inmediato (quinto día) tiene un elevado valor predictivo negativo (cercano al 90%), pero un bajo valor predictivo positivo (< 50%) sobre el posterior diagnóstico de DMNPT⁴. Por ello, en distintos estudios se ha evaluado si otras herramientas para el diagnóstico como el TSOG, la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la glucemia capilar por la tarde permiten detectar pacientes que, a pesar de tener normogluceemia en ayunas, presentan DMNPT o prediabetes (revisión en referencia 4). Los estudios realizados muestran que la presencia de hipergluceemia por la tarde relacionada con la toma matutina de los corticoides en pacientes con normogluceemia por la mañana en ayunas, es muy frecuente durante el pri-

Tabla 1. Criterios diagnósticos para las alteraciones del metabolismo de la glucosa según la asociación americana de diabetes (ADA) 2010

Criterios para el diagnóstico de diabetes. Cualquiera de los siguientes:

- Síntomas clásicos y cualquier determinación de glucemia ≥ 200 mg/dl (11,1 mM)
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mM)^a
- Glucosa plasmática 2 h ≥ 200 mg/dl (11,1 mM) en TSOG^b
- HbA1c $\geq 6,5\%$.

Criterios para el diagnóstico de prediabetes.

Cualquiera de los siguientes:

- Glucosa basal alterada. Glucosa plasmática en ayunas 100-125 mg/dl (5,6-7 mM)^a
- Intolerancia oral a la glucosa. Glucosa plasmática 2 h 140-199 mg/d (7,8-11,1 mM) en TSOG^b
- HbA1c en el rango 5,7-6,4%

HbA1c: hemoglobina glucosilada; TSOG: test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

^aAyunas indica no ingesta calórica durante al menos 8 h.

^bTest de sobrecarga oral de glucosa con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

mer mes postrasplante (> 85%)⁹ y que a las 6 semanas del trasplante cerca de la mitad de los pacientes presenta glucemia capilar por la tarde > 200 mg/dl¹⁰. En el estudio realizado por Yates et al¹⁰ con pacientes estudiados a los 3 y 12 meses se observa que el TSOG detecta DMNPT en el 14% e intolerancia a la glucosa en el 28%, mientras que la HbA1c (≥ 6,5%) detecta DMNPT en el 10% y prediabetes (HbA1c 5,7-6,4%) en el 51%. Si solo se realiza TSOG en los pacientes con prediabetes según HbA1c se puede detectar DMNPT en el 94% de los casos y hay que hacer cribado con TSOG en el 51% de los pacientes. Por otra parte, en una cohorte de 1.571 trasplantes sin diagnóstico de diabetes se realizó TSOG a las 10 semanas del trasplante y se evaluaron distintos puntos de corte para la glucosa basal en ayunas y para la HbA1c para diagnosticar DMNPT¹¹. Los autores concluyen que los pacientes con una glucemia basal entre 95 y 125 mg/dl o una HbA1c ≥ 5,8% deben realizar un TSOG a las 10 semanas, esto permite detectar, al menos, al 80% de los pacientes con DMNPT y requiere testar al 49 o al 40% de los pacientes, respectivamente. Para reducir el número de TSOG a realizar proponen realizarlo a los pacientes con glucemia en ayunas ≥ 90 mg/dl y

HbA1c ≥ 5,7%. En este caso, la sensibilidad es del 79% y solo es necesario testar al 29% de los pacientes. Estos estudios permiten concluir que la glucemia en ayunas no es un buen parámetro para hacer cribado de DMNPT y que en los pacientes no diabéticos, según la glucemia en ayunas, las herramientas más útiles son la glucemia capilar vespertina durante las primeras semanas postrasplante y hacer cribado con HbA1c, y reservar el TSOG para aquellos con prediabetes (HbA1c entre el 5,7 y el 6,4%) a partir de los 3 meses. En la figura 1 se proponen 2 algoritmos de seguimiento para los pacientes durante el período postrasplante precoz y a partir de los 3 meses.

Factores de riesgo de diabetes mellitus de novo postrasplante

En la revisión publicada en 2010 se mostró la asociación entre la DMNPT y diversas variables demográficas (edad, sexo, etnia) y clínicas pretrasplante (obesidad, síndrome metabólico, poliquistosis renal, hipertrigliceridemia, virus de la hepatitis C) y postrasplante (tratamiento inmunosu-

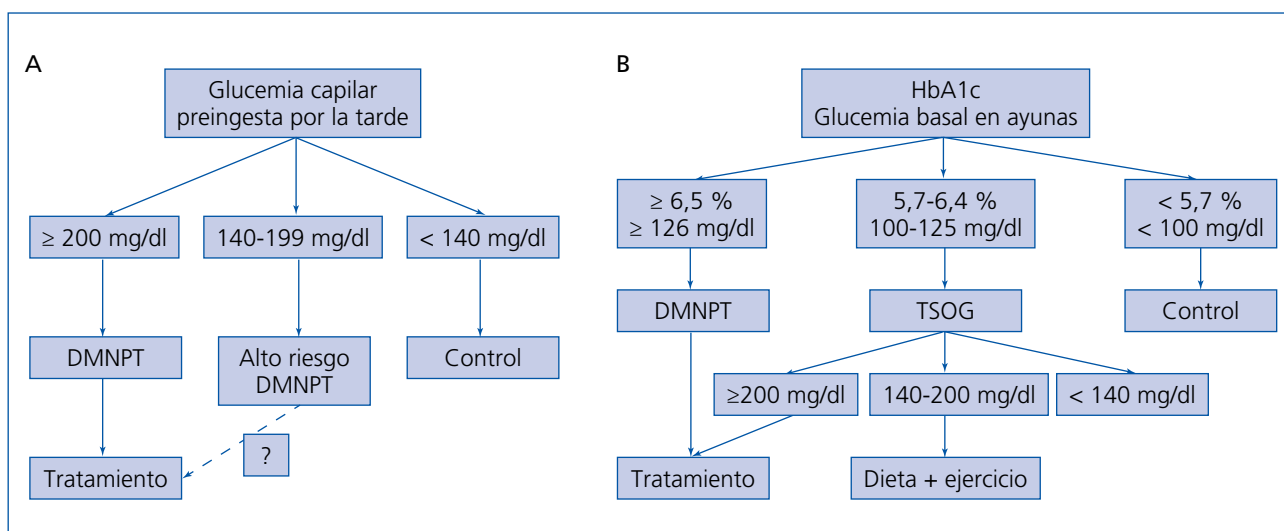


Figura 1. Algoritmos para la monitorización del metabolismo de la glucosa postrasplante. Durante las primeras semanas y mientras la dosis de corticoides es > 0,1 mg/kg/día, la determinación de glucemia capilar preingesta por la tarde permite detectar la presencia de hiperglucemia en muchos pacientes (panel A). A partir del tercer mes del trasplante y cuando la dosis de corticoides es < 0,1 mg/kg/día, se recomienda monitorización con glucemia basal en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA1c) a los 3 meses y anualmente. Se recomienda realizar test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa (TSOG) a los pacientes con prediabetes. (panel B).

DMNPT: diabetes mellitus de novo postrasplante renal.

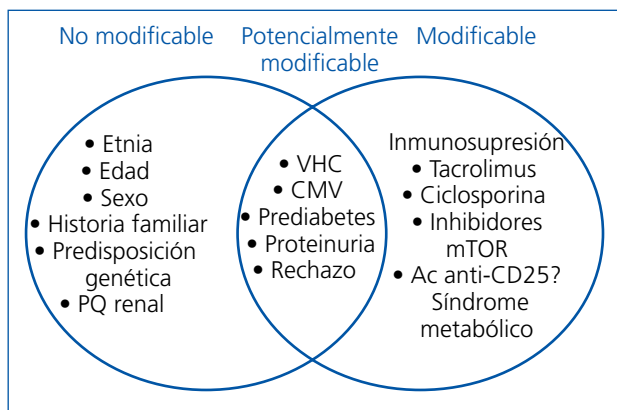


Figura 2. Factores no modificables, potencialmente modificables y modificables de diabetes mellitus de novo postrasplante.

Ac anti-CD25: anticuerpos monoclonales frente a la subunidad alfa del receptor de interleucina 2 de los linfocitos T; CMV: citomegalovirus; mTOR: *mamalian target of rapamycin*; PQ: poliquistosis; VHC: virus de la hepatitis C.

presor, infección por citomegalovirus). En la figura 2 se resumen los factores de riesgo modificables, no modificables y potencialmente modificables relacionados con DM-NPT (revisión en referencias 2 y 3).

Durante los últimos años, y al igual que para la DM2, se han realizado diversos estudios de asociación entre diversos polimorfismos genéticos y el desarrollo de DMNPT. La interpretación de los resultados es difícil, ya que las poblaciones estudiadas y los tratamientos recibidos no son homogéneos. Ghisdal et al evaluaron la asociación entre diversos polimorfismos genéticos asociados a DM2 en población general y la DMNPT¹². De los diversos polimorfismos estudiados observaron que el polimorfismo del gen *TCF7L2* (*rs7903146*) se asocia de forma independiente a la DMNPT. Este gen se expresa a nivel de la célula beta pancreática y participa en el control de la secreción de insulina. Por otra parte, en un estudio reciente de asociación del genoma completo se muestra una asociación entre diversos polimorfismos en genes relacionados con la apoptosis de la célula beta pancreática y la aparición de DMNPT¹³, reforzando la hipótesis del papel que tiene la toxicidad sobre la célula beta pancreática en la aparición de DMNPT.

Uno de los factores de riesgo de DMNPT es la presencia de prediabetes durante el período en lista de espera. Debe

tenerse en cuenta que en el paciente con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) no se ha podido demostrar con claridad la utilidad de la determinación de HbA1c para hacer cribado del riesgo de DMNPT. Esto se halla en relación con que la vida media del hematíe en los pacientes con ERCT está disminuida y se ve afectada por el tratamiento con agentes eritropoyéticos. Además, en la ERCT terminal, la vida media de la insulina aumenta al disminuir su eliminación renal. Hasta la actualidad, las guías recomendaban realizar TSOG a los pacientes con glucemia basal < 110 mg/dl cuando se incluían en lista de espera. En un estudio reciente se analiza una cohorte de pacientes no diabéticos caucásicos y se observa que de los 899 pacientes estudiados, 72 (8,1%) tienen diagnóstico de DM pretrasplante (16 por glucemia basal > 126 mg/dl y 56 por un TSOG patológico). Además, realizar un TSOG a los pacientes con glucemia basal entre 92-125 mg/dl consigue identificar a 65 de los 72 pacientes con DM (16 por glucemia basal y 49 por TSOG). Es necesario realizar 7 TSOG para detectar 1 caso. En cambio, si se realiza un TSOG a los pacientes con glucemia basal < 110 mg/dl se consigue identificar a 60 de los 72 pacientes (16 por glucemia basal y 44 por TSOG) y es necesario realizar 14 TSOG para detectar 1 caso. La determinación de HbA1c no resultó útil en esta cohorte de pacientes¹⁴. Teniendo en cuenta los criterios de DM2 de la ADA y para facilitar la práctica clínica, el grupo de consenso propone el algoritmo que se muestra en la figura 3, para realizar cribado en el momento de incluir a los pacientes en lista de espera de TR.

Para finalizar con los factores de riesgo asociados a DMNPT hay que hacer especial hincapié en el tratamiento inmunosupresor. En la revisión del grupo realizada en 2010¹ se objetivó la evidencia del papel patogénico de los corticoides (nivel de evidencia A) y del tacrolimus en relación con la DMNPT (nivel de evidencia A). La información disponible sobre el uso de inhibidores de mTOR (del inglés *mamalian target of rapamycin*) se limitaba al estudio realizado con datos del registro americano, en el que se mostraba que el uso de sirolimus de novo combinado con anticalcineurínicos se asocia a mayor riesgo de DMNPT (nivel de evidencia B). Durante los últimos años se han realizado diversos estudios para analizar los mecanismos por los que los inhibidores de mTOR inducen diabetes y sus implicaciones clínicas. Las vías de señalización de

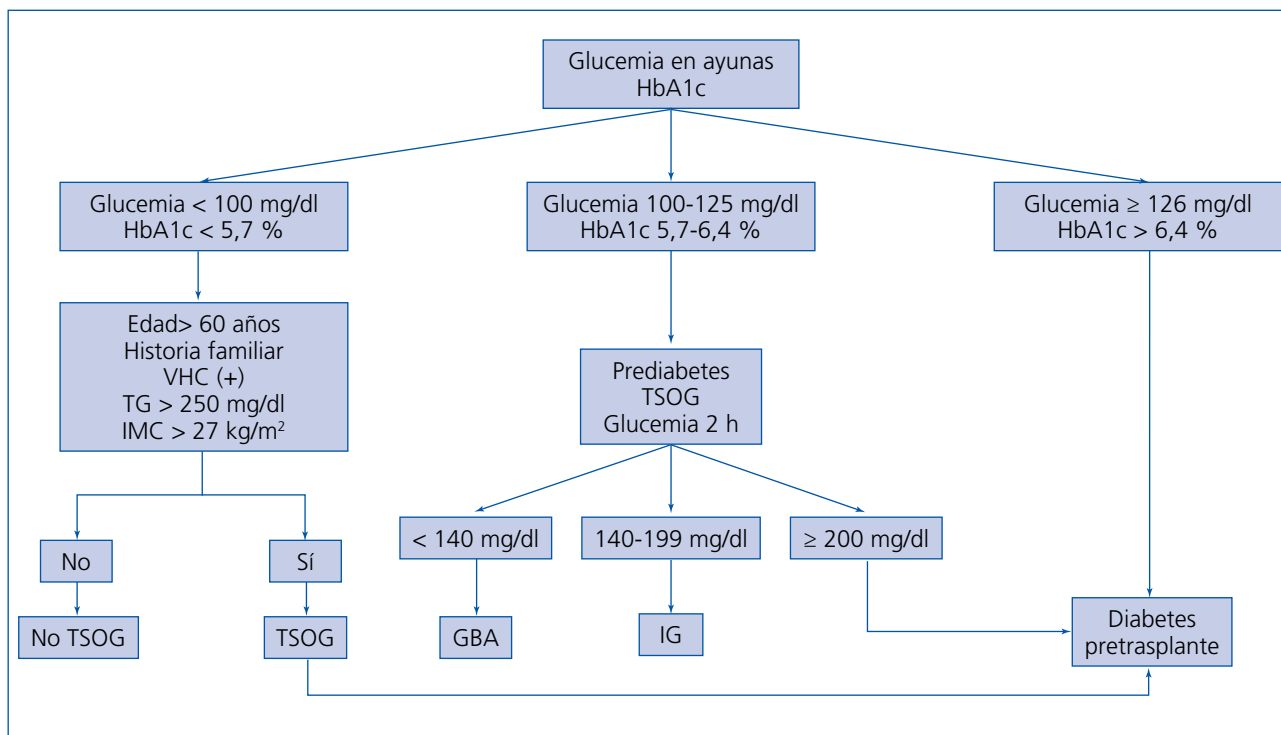


Figura 3. Algoritmo para evaluar el metabolismo de la glucosa en los pacientes con enfermedad crónica terminal que van a ser incluidos en lista de espera de trasplante renal.

GBA: glucemia basal alterada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IG: intolerancia a la glucosa; IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos; TSOG: test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa; VHC (+): virus de la hepatitis C positivo.

mTOR controlan funciones celulares vitales como la transcripción de ARN, la proliferación y diferenciación celular, la angiogénesis y la apoptosis. Se ha demostrado que la inhibición de esta señal es tóxica para la célula beta pancreática y se asocia a una reducción de la masa beta pancreática, de la proliferación y secreción de insulina, así como a un aumento de la apoptosis y autofagia (revisión en referencia 15). Desde el punto de vista clínico, en diversos ensayos clínicos se ha mostrado que el uso de everolimus de novo con minimización de ciclosporina se asocia a bajo riesgo de DMNPT (< 5%)¹⁶. Por el contrario, everolimus asociado a minimización de tacrolimus se asocia a riesgo elevado de DMNPT (nivel de evidencia B). En una revisión reciente¹⁷ se muestra que la combinación de un inhibidor de mTOR, sea sirolimus o everolimus, con tacrolimus a dosis estándar o a dosis minimizadas se asocia a una elevada prevalencia de DMNPT. La incidencia de DMNPT oscila entre el 11,0 y el 27,6% en los pacientes tratados con sirolimus y tacrolimus en minimización y entre el 17,8 y el 38,1% en los tratados con everolimus y ta-

colimus en minimización¹⁷. Es decir, parece que la utilización de inhibidores de mTOR potencia el efecto diabetógeno inducido por tacrolimus, pero no se asocia con un aumento de DMNPT cuando se asocia a otros fármacos (ciclosporina en minimización o micofenolato).

Finalmente, algunos estudios observacionales han establecido una relación entre el uso de pautas de inducción con inhibidores de la subunidad α del receptor CD25 (basiliximab y daclizumab) y la aparición de DMNPT¹⁸⁻²⁰ a través de una posible toxicidad sobre la célula beta pancreática relacionada con la modificación de las subpoblaciones linfocitarias T circulantes (nivel de evidencia C).

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA DIABETES MELLITUS DE NOVO POSTRASPLANTE

En la publicación realizada por el grupo en 2010 se revisaron las evidencias existentes sobre la relación entre DM-

NPT y una menor supervivencia del paciente, un mayor riesgo cardiovascular, un mayor riesgo de infecciones y el mayor riesgo de pérdida del injerto¹. Desde 2010 hasta la actualidad hay poca información novedosa en este ámbito. Cabe destacar el estudio realizado en una cohorte de 1.410 pacientes de etnia caucásica trasplantados a los que se realizó un TSOG a las 10 semanas del trasplante y en el que se evaluó el valor predictivo sobre la mortalidad global, la mortalidad por causa cardiovascular y la mortalidad infecciosa de la glucosa basal en ayunas y de la glucosa a las 2 h tras el TSOG ajustando por distintas variables pre y postrasplante²¹. El estudio muestra que la glucemia a las 2 h es superior a la glucemia en ayunas para predecir la mortalidad global y la mortalidad cardiovascular. Además, la presencia de DMNPT aumenta tanto la mortalidad global como la cardiovascular, mientras que la intolerancia a la glucosa predice la mortalidad global pero no la cardiovascular.

Por otra parte, utilizando los datos del registro americano se ha realizado un estudio para valorar la contribución de la DMNPT y del rechazo agudo en la supervivencia del paciente y del injerto²². En este estudio, con 37.448 trasplantes realizados entre 2004 y 2007 y con injerto funcional durante al menos 1 año, se clasifica a los pacientes en los siguientes grupos: 1, no diabetes-no rechazo (n = 20.964); 2, DMNPT-no rechazo (n = 2.140); 3, diabetes pretrasplante-no rechazo (n = 10.730); 4, no diabetes-sí rechazo (n = 2.282); 5, DMNPT-sí rechazo (n = 361); 6, diabetes pretrasplante-sí rechazo (n = 1.061). Los pacientes con DMNPT sin rechazo agudo (grupo 2) no presentan mayor riesgo de muerte del paciente ni de fracaso del injerto. Los pacientes diabéticos (con o sin rechazo) tienen mayor riesgo de muerte cardiovascular y estos con los del grupo 4 (rechazo agudo sin diabetes) tienen más riesgo de muerte por cualquier causa. El fracaso del injerto censurando la muerte se asocia con el rechazo agudo en los pacientes no diabéticos (grupo 4) y en los diabéticos pretrasplante (grupo 6). Una de las limitaciones de este estudio es que el seguimiento es muy corto (548 días de mediana tras el primer año), pero sus resultados sugieren que para obtener una mayor supervivencia del paciente y del injerto es mejor el uso de pautas de inmunosupresión potentes para prevenir el rechazo agudo, aunque aumenten la prevalencia de DMNPT (nivel de evidencia C).

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS DE NOVO POSTRASPLANTE

Inmunosupresión y diabetes mellitus de novo postrasplante

En la publicación del grupo en 2010 se realizó una revisión de diversos ensayos clínicos y metaanálisis sobre el uso de corticoides y su relación con la DMNPT¹. Durante los 3 últimos años se han realizado nuevos metaanálisis para valorar el riesgo-beneficio de la retirada precoz o tardía de los corticoides.

El metaanálisis sobre la retirada precoz²³ se realizó con 9 ensayos clínicos incluyendo un total de 1.934 pacientes en los que evitaron los esteroides o se retiraron precozmente (< 14 días). El tratamiento de mantenimiento utilizado era ciclosporina en 5 ensayos y tacrolimus en 4 ensayos. En todos los ensayos, excepto en uno, el anticalcineurínico se asociaba con micofenolato y en 6 de ellos se utilizaba inducción con antagonistas del receptor de la interleucina-2. Los pacientes sin esteroides o con eliminación precoz presentaron una menor incidencia de DMNPT, pero esto solo se consiguió en los pacientes tratados con ciclosporina (riesgo relativo [RR]: 0,54; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,30-0,98) y no en los tratados con tacrolimus (RR: 0,75; IC del 95%, 0,32-1,77). Por otra parte, aunque la combinación tacrolimus-micofenolato con pautas de inducción fue segura (RR de rechazo agudo: 1,06; IC del 95%, 0,79-1,42), los pacientes sin esteroides o con eliminación precoz presentaron un mayor riesgo de rechazo agudo si se trataban con ciclosporina (RR: 1,59; IC del 95%, 1,01-4,49).

El metaanálisis sobre la retirada tardía²⁴ incluyó un total de 9 ensayos clínicos incluyendo 1.820 pacientes, en los que se evaluó la utilidad de la retirada de los corticoides entre los 3 y 6 meses postrasplante. Siete de los 9 ensayos en pacientes con ciclosporina y 2 en pacientes con tacrolimus, todos con micofenolato. La retirada de corticoides no se asoció con mayor riesgo de rechazo agudo en los pacientes tratados con tacrolimus, pero sí en los pacientes tratados con ciclosporina (RR: 1.42 con intervalo confianza 95% 1.08-1.87). La retirada de corticoides reduce la incidencia de DMNPT (definida como necesidad de tratamiento hipoglucemiante)

a pesar de que las diferencias no alcanzan significación estadística (RR: 0,59; IC del 95%, 0,31-1,09; $p = 0,089$) y el efecto es parecido en los pacientes tratados con ciclosporina (RR: 0,50) y tacrolimus (RR: 0,61).

Para finalizar con los corticoides, un reciente ensayo clínico de diseño cruzado demuestra que la administración de los corticoides en 2 dosis diarias en lugar de en una sola dosis por la mañana reduce la glucemia media a lo largo del día, así como el pico máximo y el tiempo de exposición a la hiperglucemia²⁵.

Por otra parte, el efecto diabético de los inhibidores de la calcineurina fue extensamente revisado en la publicación de 2010¹. Durante los últimos años han surgido pocos datos nuevos que confirman que el uso de tacrolimus es más diabético que el de ciclosporina.

Tratamiento precoz de la hiperglucemia con insulina

Uno de los abordajes más novedosos para la prevención de la DMNPT se basa en la utilización de insulina para tratar la hiperglucemia vespertina que se puede detectar en casi todos los pacientes en relación con la toma matutina de corticoides (revisión en referencia 2). Este abordaje se ha valorado en un ensayo clínico prospectivo²⁶, en el que se aleatorizaron 50 pacientes a 2 grupos de tratamiento: a) grupo tratamiento. Si la glucemia capilar antes de la cena > 140 mg/dl, a la mañana siguiente se inició tratamiento con insulina basal: 6, 8 y 10 unidades de insulina isofánica humana (Insulatard®, Novo Nordisk) si la glucemia capilar por la tarde antes era de 140, 180 o 240 mg/dl, respectivamente. El objetivo fue alcanzar una glucemia capilar de 110-120 mg/dl; b) grupo control estándar. Si la glucemia capilar antes de la cena > 180 mg/dl se inició tratamiento con insulina de vida media corta (siempre insulina si la glucemia > 250 mg/dl) o antidiabéticos orales (gliclazida, Diamicon®). El 92% de los pacientes del grupo control presentó algún episodio de glucemia capilar > 180 mg/dl y todos los pacientes del grupo tratamiento presentaron alguna determinación de glucemia capilar > 140 mg/dl antes del tercer día y fueron tratados con insulina a partir de la mañana siguiente. A los 3, 6 y 12 meses de seguimiento, los pacientes que requirieron

tratamiento hipoglucemiante fueron 5, 10 y 8 en el grupo control, frente a 2, 1 y 0 en el grupo tratamiento. El TSOG realizado a los 3, 6 y 12 meses mostró que la tolerancia a la glucosa es mejor en los pacientes del grupo tratamiento. La HbA1c, variable de eficacia primaria, fue inferior en el grupo tratamiento a los 3 meses (el 5,7 frente al 6,2%) y se mantuvo estable a lo largo del seguimiento, aunque a los 12 meses la diferencia entre grupos no fue significativa (el 5,8 frente al 6,0%). Además, realizaron estudios de función de la célula beta y de sensibilidad a la insulina y sus datos sugieren que el grupo tratamiento presenta una mejor función de la célula beta pancreática mientras que la sensibilidad a la insulina no es distinta entre los grupos. En resumen, la hiperglucemia vespertina en el paciente trasplantado renal es la norma (y no la excepción), el tratamiento con insulina de vida media larga durante el postrasplante inmediato mejora la HbA1c y la prevalencia de DMNPT a largo plazo a través de una mejoría en la función de la célula beta pancreática. En la actualidad se están llevando a cabo nuevos ensayos clínicos con una muestra de mayor tamaño para confirmar esta hipótesis (ITP-NODAT, registrado en la página web clinicaltrials.gov con el número NCT01683331).

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS DE NOVO POSTRASPLANTE

El documento de consenso internacional publicado en 2003 recomendaba un tratamiento por pasos de la DMNPT²⁷ empezando por una intervención no farmacológica seguida del uso de antidiabéticos orales, luego la combinación de insulina con antidiabéticos orales y finalmente la monoterapia con insulina. A la vista de los conocimientos actuales el grupo europeo sobre el manejo de la DMNPT² hace las siguientes recomendaciones:

- Durante los primeros meses postrasplante, el inicio de la enfermedad no es insidioso como en la DM2, sino que lo hace de forma más rápida y, por lo tanto, el tratamiento no puede ir dirigido tan solo a cambios en el estilo de vida.
- Dado que las últimas evidencias muestran que la DMNPT es predominantemente un problema de secreción

de insulina, el uso de agentes orales en monoterapia —especialmente las sulfonilureas— puede incluso agravar la depleción de los islotes pancreáticos.

- En los pacientes con DM2 se está cambiando el enfoque hacia la preservación de la célula beta. En los receptores de un TR con DMNPT manifiesta, el tratamiento con insulina es más fácil de administrar, ya que los valores de glucemia son elevados de forma precoz y los pacientes deben seguir durante este período un estricto control clínico.

En la revisión de 2010 del grupo Prometeo se realizó una amplia revisión sobre el tratamiento no farmacológico de la DMNPT, así como del tratamiento con antidiabéticos orales e insulina¹. Hasta la actualidad, no se dispone de nueva información sobre las recomendaciones a transmitir a los pacientes en cuanto a las modificaciones del estilo de vida, es decir, dieta y ejercicio. Dado que en el paciente trasplantado renal se produce un aumento de peso tras el trasplante, estas recomendaciones deben iniciarse lo antes posible para reducir dicho aumento de peso. Tampoco se dispone de nuevas evidencias para guiar el tratamiento con antidiabéticos orales e insulina que las reportadas en 2010 y los objetivos terapéuticos tampoco se han modificado. Recientemente, la revista *NEFROLOGÍA* ha publicado un documento de consenso sobre el tratamiento de la DM2 en el paciente con ERC elaborado por la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Diabetes²⁸. En este documento se revisan las evidencias existentes sobre el control glucémico en el paciente renal, así como la relación beneficio/riesgo de los distintos antidiabéticos orales.

En la revisión de 2010 se indicó que no habían evidencias suficientes para el uso de las incretinas en TR. Durante los últimos años se han realizado diversos ensayos clínicos para valorar la utilidad de estos fármacos en TR. Las incretinas (gliptinas) actúan inhibiendo la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) encargada de degradar de forma rápida las incretinas endógenas (GLP-1 y GIP) secretadas en las células L del intestino, aumentando el nivel de estas, que son las que ejercen la acción antihiper glucemiante. Las gliptinas mejoran el estrés oxidativo y protegen a la célula beta pancreática. Estos fármacos pueden reducir la

HbA1c del 0,5 al 1% y tienen muy buena tolerancia con baja incidencia de hipoglucemia. Los medicamentos disponibles actualmente son: sitagliptina (Januvia[®]), vildagliptina (Galvus[®]), saxagliptina (Onglyza[®]) y linagliptina (Trajenta[®]). Esta última es de metabolismo hepático, por lo que no necesita ajuste de dosis en la ERC y no interfiere con los inmunosupresores. La vildagliptina se ha evaluado en un ensayo clínico fase II controlado con placebo en pacientes estables (> 6 meses) que presentaban una glucemia > 200 mg/dl en el TSOG. Se incluyeron 33 pacientes y vildagliptina consiguió una reducción mayor de la HbA1c y de la glucemia 2 h, con un buen perfil de seguridad²⁹. Este mismo fármaco se ha utilizado en otro ensayo clínico, en el que 48 pacientes con intolerancia oral a la glucosa fueron aleatorizados a recibir 50 mg de vildagliptina, 30 mg de pioglitazona o placebo³⁰. Los 2 grupos de tratamiento presentaron una reducción significativa en la glucemia a las 2 h (20 mg/dl con vildagliptina y 23 mg/dl con pioglitazona frente a 0 mg/dl con placebo) y en la HbA1c (el 0,1% con vildagliptina y el 0,2% en el grupo pioglitazona frente al 0% con placebo). Sin embargo, el objetivo primario (% de reducción en la glucemia 2 h tras el TSOG) no alcanzó significación estadística. También se han reportado los resultados de un ensayo clínico de diseño cruzado con sitagliptina en pacientes con DMNPT, en el que se muestra la eficacia (reduce la glucemia basal y la glucemia 2 h en el TOSG) con un buen perfil de seguridad³¹.

Por otra parte, diversos autores continúan recomendando la realización de ensayos clínicos con metformina^{2,32}, fármaco de elección en el tratamiento de la DM2 en población general. Este fármaco posee el mejor perfil de eficacia (eficaz en la prevención y tratamiento de la DM2, sin ganancia de peso, mejoría de los componentes del síndrome metabólico, mejor control lipídico, mejor protección cardiovascular y potencial antineoplásico), pero no se dispone de ensayos clínicos para validar su seguridad en una población como la trasplantada renal, que recibe muchos fármacos, presenta complicaciones intercurrentes y en la que, en muchos pacientes, el filtrado glomerular renal está por debajo de 60 ml/min/1,73 m².

En conclusión, el grupo europeo recomienda el uso de insulina para el tratamiento de la hiperglucemia durante el período postrasplante inmediato, con el objetivo de prote-

ger a la célula beta pancreática y así reducir el porcentaje de pacientes con DMNPT a los 12 meses del trasplante, tal como se deriva de los resultados del ensayo clínico publicado por Hecking et al²⁶, en el que ningún paciente del grupo experimental requirió tratamiento hipoglucemiante al año del trasplante. Aunque los resultados obtenidos precisan de confirmación con un ensayo clínico con un mayor tamaño de la muestra, hipotetizan que con este enfoque la prevalencia de DMNPT se podría reducir y equiparar a la de la población general.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Diabetes mellitus posterior al trasplante renal: análisis de la evidencia y consenso de un grupo de trabajo. *Nefrología Suplemento Extraordinario*. 2010;1:1-43.
- Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, Hörl WH, Pascual J, Budde K, et al; European-New-Onset Diabetes After Transplantation Working Group. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:550-6.
- Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:175-86.
- Pham PT, Edling KL, Chakkerla HA, Pham PC, Pham PM. Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:379-87.
- Yates CJ, Furlanos S, Hjelmeseath J, Colman PG, Cohney SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-Changes and challenges. *Am J Transplant*. 2012;12:820-8.
- Marcén R, Morales JM, Del Castillo D, Campistol JM, Serón D, Valdés F, et al; Spanish Renal Forum. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A prospective multicenter study at 2 years. *Transplant Proc*. 2006;38:3530-2.
- Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benítez R, Lampreae I, Díaz JM, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: A prospective and multicenter study. *Transplantation*. 2008;85:1133-8.
- Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S1-66.
- Chakkerla HA, Weil EJ, Castro J, Heilman RL, Reddy KS, Mazur MJ, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:853-9.
- Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cohney SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation*. 2013;96:726-31.
- Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 2009;88:429-34.
- Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, Lionet A, Halimi JM, Rerolle JP, et al. TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2459-67.
- McCaughan JA, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetics of new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1037-49.
- Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelmeseath J, Leivestad T, Bergrem H, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:616-22.
- Barlow AD, Nicholson ML, Herbert TP. Evidence for rapamycin toxicity in pancreatic β -cells and a review of the underlying molecular mechanisms. *Diabetes*. 2013;62:2674-82.
- Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant*. 2004;4:626-35.
- Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27:97-107.
- Bayés B, Pastor MC, Lauzurica R, Granada ML, Salinas I, Romero R. Do anti-CD25 monoclonal antibodies potentiate posttransplant diabetes mellitus? *Transplant Proc*. 2007;39:2248-50.
- Aasebø W, Midtvedt K, Valderhaug TG, Leivestad T, Hartmann A, Reisaeter AV, et al. Impaired glucose homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1289-93.
- Prasad N, Gurjer D, Bhadauria D, Gupta A, Srivastava A, Kaul A, et al. Is basiliximab induction, a novel risk factor for new onset diabetes after transplantation for living donor renal allograft recipients? *Nephrology (Carlton)*. 2014;19:244-50.
- Valderhaug TG, Hjelmeseath J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA,

- Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011;54:1341-9.
22. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:1127-39.
 23. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:825-32.
 24. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;90:342-9.
 25. Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cohn SJ. Divided dosing reduces prednisolone-induced hyperglycaemia and glycaemic variability: a randomized trial after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:698-705.
 26. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:739-49.
 27. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003;75:SS3-24.
 28. Gómez-Huelgas M, Martínez-Castelao M, Artola S, Gorriz JL, Menéndez E; Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:34-45.
 29. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*. 2014;14:115-23.
 30. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Döller D, Pacini G, et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation*. 2013;95:456-62.
 31. Strøm Halden TA, Asberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:926-33.
 32. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *Am J Transplant*. 2011;11:1376-81.

Lípidos y trasplante renal

Alex Gutiérrez-Dalmau¹, Ángel Alonso², Frederic Cofan³, Cristina Canal⁴, Pedro Errasti⁵, Julia Fijo⁶, Luisa Jimeno⁷, María López-Oliva⁸, Anna Manonelles⁹, M. José Pérez¹⁰, Astrid Rodríguez¹¹, Natalia Polanco¹², Elena Román¹³, Rafael Romero¹⁴, Antonio Franco¹⁵, Laura Cañas¹⁶

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

² Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

⁵ Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario la Paz. Madrid

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, Barcelona

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia. Segovia

¹² Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

¹³ Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

¹⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela, A Coruña

¹⁵ Servicio de Nefrología. Hospital General de Alicante. Alicante

¹⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Germans trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):45-56

INTRODUCCIÓN

La dislipemia es un factor clave para la génesis de enfermedad cardiovascular (ECV) (figura 1) y esta, a su vez, es la primera causa de muerte de pacientes adultos portadores de un trasplante renal (TR)¹. De hecho, la prevalencia de ECV en el TR es 2 a 5 veces superior que en la población general y, por tanto, el riesgo cardiovascular de esta población está francamente elevado. Incluso en pacientes trasplantados por debajo de los 45 años, la muerte cardiovascular es un evento frecuente (5 por 1.000 pacientes-año) y de incidencia enormemente aumentada respecto a la población general².

La dislipemia es un hallazgo probable tras el TR, de modo que una cifra de colesterol ligado lipoproteínas de baja

densidad (cLDL) > 100 mg/dl se presenta en aproximadamente un 40-50% de los pacientes a los 6 meses postrasplante, y una cifra muy similar de pacientes está tratada con estatinas con los actuales regímenes de inmunosupresión³.

Pese a la relevancia de la dislipemia, en cuanto a factor de riesgo cardiovascular, sabemos que actualmente el grado de control de la dislipemia en la población trasplantada es insuficiente. En pacientes estables, aproximadamente un 25-30% de ellos no tiene un nivel adecuado de colesterol en sangre, considerado como un colesterol total (CT) < 200 mg/dl o un cLDL < 130 mg/dl^{4,5}.

En el año 2012, el grupo Prometeo revisó los elementos clave de la dislipemia en el TR y elaboró un documento de consenso todavía de plena vigencia, publicado con posterioridad en un SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO DE NEFROLOGÍA⁶. El documento actual pretende resumir el trabajo del grupo Prometeo realizado durante el año 2013, cuyo objeti-

Correspondencia: Alex Gutiérrez Dalmau
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
agutierrezd@salud.aragon.es

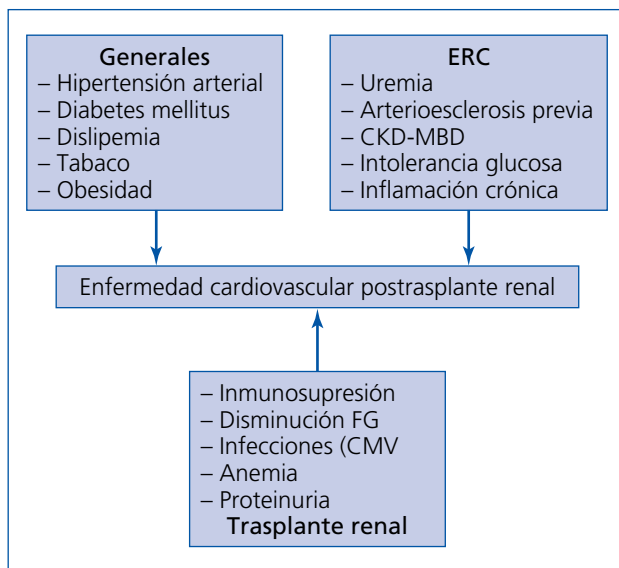


Figura 1. Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en el trasplante renal.

CK-MBD: alteración del metabolismo óseo-mineral de la enfermedad renal crónica; CMV: citomegalovirus; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrafo glomerular.

vo ha sido actualizar dicho consenso con la información científica más recientemente publicada, e integrarlo en una visión más amplia y unificadora de la ECV en el TR.

DISLIPEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL TRASPLANTE RENAL

La ECV debida a los fenómenos de aterotrombosis arterial es la primera causa de mortalidad prematura en el mundo occidental⁷. Las principales entidades clínicas que responden a este fenómeno son la enfermedad arterial coronaria, el accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad arterial periférica. A pesar de que la génesis de la ECV aterotrombótica es multifactorial, la correlación entre las elevaciones del colesterol y la ECV está perfectamente demostrada en la población general. Sin embargo, en la población trasplantada esta correlación no está tan claramente establecida.

Algunos estudios observacionales sí han podido demostrar una buena asociación entre los valores de colesterol y la enfermedad isquémica coronaria remedando lo hallado en población general⁸. El ensayo aleatorizado y controlado

ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation), realizado en trasplantados renales en fase de mantenimiento y cuyo grupo experimental recibió tratamiento con fluvastatina (40-80 mg), ha sido capaz de proporcionar 2 evidencias importantes de la relación entre dislipemia y la ECV. Por una parte, el análisis de los datos del grupo tratado con placebo demostró que los valores de colesterol son un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio (IM) y la mortalidad global (riesgo relativo [RR]: 1,5 por cada 50 mg/dl; $p = 0,0045$)⁹. Por otra parte, este estudio fue capaz de demostrar que la reducción de los valores de colesterol mediante tratamiento con una estatina, en este caso con fluvastatina, redujo el riesgo de morbimortalidad cardiovascular^{10,11}. Partiendo de estos datos puede establecerse que por cada aumento de 1 mmol/l (39 mg/dl) en el cLDL aumenta el riesgo de muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio no fatal en un 41%^{9,12}. Incluso se han desarrollado ecuaciones de cálculo del riesgo de episodios cardíacos mayores en población trasplantada renal, donde el cLDL se añade a otros factores de riesgo conocidos, y que han demostrado un nivel adecuado de predicción en su validación externa en diversas poblaciones¹³.

Si nos referimos a otras fracciones lipídicas, como los triglicéridos (TG) o diferentes apo o lipoproteínas, no disponemos de evidencias que demuestren convincentemente su papel como factores de riesgo independientes en la ECV aterotrombótica de la población trasplantada y, por tanto, no se recomienda su uso para indicar o guiar el tratamiento en esta población.

De cualquier modo, la prevención y el tratamiento de la dislipemia en el TR han de ser siempre consideradas en el marco de la prevención de la ECV. Así que una reflexión clave en el abordaje de la dislipemia postrasplante es la cuantificación del riesgo cardiovascular del paciente, ya que será el criterio que guiará todas las estrategias de diagnóstico y prevención y, sobre todo, es crucial para establecer los objetivos terapéuticos de las intervenciones en dislipemia. El paciente trasplantado renal debe ser globalmente considerado un paciente de alto riesgo cardiovascular, y en muchas ocasiones se podría considerar un paciente de muy alto riesgo debido a la adición de otros factores, como son:

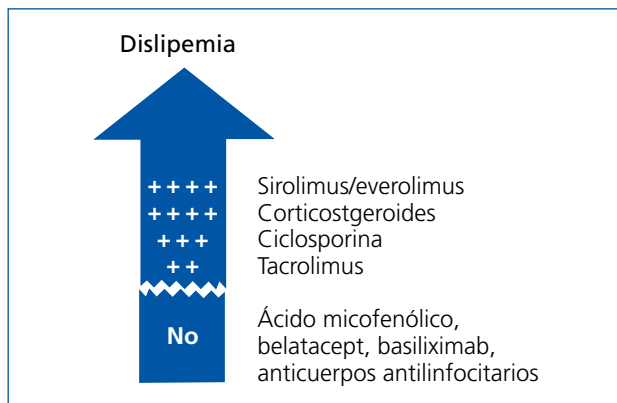


Figura 2. Efecto sobre la intensidad y prevalencia de la dislipemia postrasplante renal de los diferentes fármacos inmunosupresores

++++: grave; ++++: intenso; ++: moderado; +: débil.

- Diabetes mellitus.
- Antecedentes de ECV aterotrombótica.
- Filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m².
- Trasplante en edad pediátrica.

ETIOPATOGENIA

La dislipemia post-TR es una alteración metabólica que aparece de forma precoz, más frecuentemente asociada a la edad avanzada y al sexo masculino, y debido a múltiples causas, aunque los tratamientos inmunosupresores juegan un papel central en su patogénesis (figura 2). Otros factores importantes son la dieta, la obesidad y la predisposición genética. Por supuesto, otras entidades causantes de dislipemia confluyen con relativa frecuencia en el paciente trasplantado y deben ser tenidas en cuenta ante el hallazgo de dislipemia postrasplante; diabetes, síndrome nefrótico, ERC, otros tratamientos concomitantes, hipotiroidismo, hepatopatía, etc. (tabla 1).

Los corticosteroides poseen un efecto dislipémico potente y dependiente de la dosis. Producen una elevación del CT, del cLDL, de los TG y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), mientras que reducen los valores del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). El mecanismo de este efecto metabólico de los corticosteroides es múltiple; incremento de la actividad de la carboxilasas acetil-coenzima A y de la sintetasa de ácidos

Tabla 1. Causas más frecuentes de dislipemia secundaria

Causas	Elevación del cLDL	Elevación de los TG
Dieta	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo excesivo de grasas saturadas o trans • Ganancia de peso • Anorexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de peso • Dietas muy bajas en grasas • Elevada ingesta de carbohidratos refinados • Alcohol
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos • Amiodarona • Glucocorticoides 	<ul style="list-style-type: none"> • Estrógenos, secuestradores de ácidos biliares, inhibidores de la proteasa, glucocorticoides y anabolizantes, ácido retinoico, raloxifeno y tamoxifeno, bloqueadores beta (excepto carvedilol), tiazidas
Patologías y alteraciones metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción biliar • Síndrome nefrótico • Hipotiroidismo • Obesidad • Gestación 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome nefrótico • ERC • Lipodistrofia • Diabetes con mal control • Hipotiroidismo • Obesidad • Gestación

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad;

ERC: enfermedad renal crónica; TG: triglicéridos.

grasos, por una parte, y disminución de la actividad del receptor de LDL e inhibición de la lipoproteinlipasa, por otra³.

Los inhibidores de la calcineurina o anticalcineurínicos (ACN), tanto ciclosporina (CSA) como tacrolimus (TAC), tienen un efecto metabólico desfavorable sobre los lípidos, aunque es claramente más patente para CSA que para TAC. Ambos inducen una elevación del CT, cLDL y TG, y su efecto es aditivo al inducido por los corticosteroides. El mecanismo que media este efecto secundario es en gran

parte desconocido, aunque ha podido identificarse una menor expresión y actividad del receptor de LDL, así como de la actividad de la lipoproteinlipasa y del eflujo de colesterol hacia la luz intestinal^{14,15}.

El efecto dislipémico de los inhibidores de mTOR (del inglés, *mammalian target of rapamycin*) es también intenso y dependiente de la dosis. Acerca de este efecto metabólico, no disponemos de comparaciones válidas sobre las posibles diferencias existentes entre los 2 fármacos de este grupo disponibles en trasplante, sirolimus y everolimus. Hay varios mecanismos implicados, principalmente la disminución en el catabolismo de lipoproteínas, especialmente apolipoproteína B, y un aumento en la producción de VLDL y TG, aunque las causas que subyacen a tales alteraciones son en gran parte especulativas¹⁶.

Es destacable el hecho de que en la actualidad contamos con un número significativo de fármacos inmunosupresores disponibles para su aplicación clínica en trasplante y que poseen un perfil metabólico mucho más favorable que el descrito hasta ahora. Ni el ácido micofenólico (tanto micofenolato mofetil [MMF] como micofenolato sódico con cubierta entérica), belatacept, basiliximab, ni los diferentes anticuerpos antilinfocitarios disponibles, inducen ningún efecto dislipémico significativo. Aunque esto no signifique que podamos prescindir del uso de esteroides, ACN o inhibidores de mTOR, su introducción en las pautas de inmunosupresión puede atenuar notablemente la prevalencia y gravedad de la dislipemia en la población trasplantada.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El perfil de la dislipemia post-TR posee un patrón diferente al presente en la ERC o en la población general. Se caracteriza por la elevación del CT y del cLDL, con valores normales o elevados de TG y cHDL normal. La apolipoproteína B suele estar también elevada. La evaluación del perfil lipídico del paciente debe realizarse al menos inicialmente, entre los 3 y 6 primeros meses postrasplante, una vez que el paciente ha alcanzado cierta estabilidad, y posteriormente de forma anual, dependiendo de los hallazgos iniciales y la aparición de factores que puedan influir

de forma significativa sobre la dislipemia.

Como ya se ha citado con anterioridad, el grado de control de la dislipemia en la población trasplantada es insuficiente. La causas de ello son múltiples: la inercia clínica, la existencia de efectos secundarios e interacciones de los fármacos utilizados en su tratamiento, la polimedicación e incumplimiento, etc.

Objetivos terapéuticos

La fijación de objetivos terapéuticos en el tratamiento de la dislipemia es un tema de intenso debate en la actualidad. Como ya se ha comentado previamente, la consideración del paciente trasplantado como un paciente de alto riesgo cardiovascular conlleva que deba establecerse un objetivo ambicioso para intentar modificar ese riesgo. Hasta la aparición de las nuevas guías KDIGO sobre dislipemia en noviembre de 2013¹⁷, un paciente de alto riesgo cardiovascular debía de ser tratado para obtener un valor de cLDL < 100 mg/dl. Sin embargo, y en paralelo a los cambios establecidos en población general por las nuevas guías clínicas americanas de manejo de la dislipemia¹⁸, las KDIGO 2013 recomiendan una estrategia diferente, denominada «dispara y olvida». Según esta estrategia se recomienda la utilización de estatinas de forma indiscriminada en el paciente trasplantado renal, independientemente de las cifras de cLDL basal, sin establecerse un objetivo (en cuanto a control de cifras de colesterol o sus fracciones), ni tampoco la necesidad de monitorización. La fuerza de esta recomendación es del grado 2B, es decir, se trata realmente de una sugerencia de las KDIGO, ya que el grado de evidencia que la soporta es moderada.

La base de esta nueva estrategia está en que la utilización de un determinado objetivo de cLDL nunca ha sido demostrada en un ensayo clínico aleatorizado y controlado. De hecho, los estudios siempre han enfrentado el tratamiento con estatinas a placebo, diferentes dosis de estatina o estatinas de diferente potencia. Sin embargo, estos estudios sí han demostrado que estatinas a dosis mayores o de mayor potencia consiguen mayores beneficios, y que el tratamiento con estatinas obtiene reducciones del riesgo cardiovascular a lo largo de todo el espectro de cifras de

Tabla 2. Argumentos a favor y en contra de la utilización de cifras objetivo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) para el manejo de la dislipemia postrasplante

Estrategia	Utilización universal de estatinas en la población trasplantada	El paciente trasplantado renal debe alcanzar cifras de cLDL < 100 mg/dl
A favor	<ul style="list-style-type: none"> La simplificación de la recomendación podría incrementar el uso de estatinas en la población 	<ul style="list-style-type: none"> La existencia de un objetivo ayudará a adecuar la elección del tipo y dosis de estatina al riesgo del paciente según su perfil clínico y analítico
En contra	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con un perfil lipídico normal recibirán tratamiento farmacológico La ausencia de monitorización impide conocer la cumplimentación No se establece el tipo de estatina a utilizar (media o alta potencia) ni tampoco la dosis recomendada Mayor coste (?) 	<ul style="list-style-type: none"> Poco respaldado por los ensayos clínicos Es posible que todos los pacientes obtengan beneficio del tratamiento con estatinas independientemente de sus cifras de cLDL No alcanzar una cifra objetivo puede llevar a un sobretratamiento con más riesgo de efectos secundarios que beneficios Necesita de monitorización (mayor complejidad y coste)

cLDL, desde los 70 mg/dl en adelante. También ha podido constatarse que los mayores beneficios, en términos de reducción del riesgo cardiovascular, se corresponden con reducciones absolutas o relativas de la cifra de cLDL que pueden extrapolarse para fijar objetivos terapéuticos¹⁹. De cualquier modo hay argumentos para apoyar una estrategia u otra (tabla 2), pero el cambio actual adoptado por las KDIGO posee una base sólida a su favor al conseguir, por una parte, simplificar la práctica clínica y, por otra, ampliar a todos los pacientes trasplantados el beneficio potencial de reducción del riesgo cardiovascular asociado al tratamiento con estatinas.

En las KDIGO 2013, a la par que desaparece la cifra de cLDL como objetivo terapéutico, tampoco se establecen objetivos de tratamiento para otras fracciones lipídicas¹⁷. En cuanto a los TG, el interés se centra en las medidas terapéuticas a tomar en caso de elevaciones extremas de TG, superiores a 1.000 mg/dl, y en relación con el riesgo de pancreatitis, no directamente como parte de las estrategias de reducción del riesgo cardiovascular. De hecho, las pruebas que demuestran una reducción del riesgo cardiovascular con la reducción de las cifras de TG son muy modestas en ERC, trasplante e incluso en población general^{20,21}. Ha podido constatarse que la reducción adicional de las cifras de colesterol no HDL, Apo-B, Lp(a) o TG en

sujetos ya tratados mediante estatinas no obtiene ninguna reducción adicional de episodios CV²².

Ante la ausencia de pruebas sólidas en este terreno es razonable excluir estos indicadores de los objetivos terapéuticos, ya que de otro modo la prescripción de tratamientos para control de estas alteraciones pueden condicionar 2 diferentes efectos contraproducentes: sobretratamiento con fármacos diferentes a las estatinas y que no han demostrado beneficios en ensayos clínicos aleatorizados, o bien utilización de dosis subóptimas de estatinas por razones de seguridad al prescribir un segundo fármaco.

Cambios de estilo de vida

A pesar de que el acento de las guías clínicas actuales está puesto en el tratamiento farmacológico, no debemos olvidar que el seguimiento de estilos de vida saludables contribuye a la mejoría del perfil lipídico y a la reducción global del riesgo cardiovascular en el trasplantado renal. Estas recomendaciones podrían resumirse en:

- Ejercicio moderado (como p. ej., caminar durante al menos de 40 min a 1 h 3 a 4 veces por semana).
- Dieta mediterránea, que incluye la toma de frutas, ver-

Tabla 3. Recomendaciones dietéticas para una óptima dieta mediterránea

- Sustituir el aceite de oliva común por aceite de oliva virgen extra
- Aumentar el consumo de frutos secos y pescado azul
- Sustituir el consumo de cereales refinados por integrales e incrementar el consumo de fibra dietética
- Abstenerse del alcohol o mantener un consumo muy moderado de vino
- Reducir la ingesta de sal
- Reducir el consumo de carne roja
- Evitar el consumo de bebidas refrescantes
- Evitar la bollería industrial

duras, legumbres, aceite de oliva virgen extra, nueces, pescado azul y cereales integrales (tabla 3).

- Mantenimiento del peso corporal considerado normal o con sobrepeso ligero (índice de masa corporal objetivo: 20-27,5 kg/m²), mediante la adaptación de la ingesta calórica aportada por la dieta propuesta y el incremento de las demandas metabólicas proporcionadas por el aumento de la actividad física.
- Abandono del hábito tabáquico.

Manejo del tratamiento inmunosupresor

Con la considerable mejoría en los resultados en cuanto a reducción de la tasa de rechazo agudo y de la pérdida de injertos en las fases precoces postrasplante, expresión de la eficacia actual de los tratamientos inmunosupresores disponibles, hemos asistido a la búsqueda de objetivos secundarios en el TR, que hoy consideramos extraordinariamente relevantes. Entre ellos, la reducción del riesgo cardiovascular del paciente trasplantado renal y, por tanto, la reducción de los efectos dislipémicos de los regímenes inmunosupresores.

En este sentido, y a día de hoy, la mejor evidencia disponible en TR apunta a que hay una convergencia en la eficacia y menor toxicidad en un único esquema de tratamiento. En el ya clásico ensayo aleatorizado Symphony, el más numeroso y referenciado hasta la fecha en TR de novo, 1.645 pacientes fueron sometidos a TR bajo tratamiento con do-

sis bajas de TAC, CSA o sirolimus y comparados a un grupo control de CSA a dosis estándar. Todos los grupos recibieron mantenimiento con MMF y corticoides, y todos los grupos, salvo el control, recibieron inducción con daclizumab. Entre todos ellos, el régimen inmunosupresor con dosis bajas de TAC asociado a MMF es el esquema que produjo una menor dislipemia en comparación con esquemas que emplean dosis estándar de ACN o esquemas con inhibidores de la mTOR, además de mejores resultados en la prevención del rechazo agudo, función renal y supervivencia de injertos^{23,24}.

Aunque el foco del manejo del tratamiento inmunosupresor vendrá esencialmente determinado por criterios de riesgo inmunológico y eficacia sobre la función renal, hay diversas consideraciones sobre el tratamiento que pueden mejorar el perfil lipémico en el paciente trasplantado renal además de lo ya señalado:

- Corticoides, ACN, e inhibidores de mTOR inducen dislipemia de forma dependiente de la dosis. A pesar de su presencia casi obligada en los esquemas de tratamiento inmunosupresor, su utilización a dosis reducidas siempre se traduce en mejorías comparativas del perfil lipémico.
- La retirada de esteroides, bien sea precoz (primera semana postrasplante) o tardía (entre los meses 3 y 6 postrasplante), ha demostrado una reducción de las cifras de CT y una disminución del tratamiento hipolipemiante^{25,26}.
- Aunque la comparación entre el perfil metabólico inducido por ambos ACN es compleja, en lo referente a dislipemia, TAC induce menos dislipemia que CSA, y la conversión de CSA a TAC está asociada a una reducción de la incidencia de dislipemia, de las cifras de cLDL y de la prevalencia de tratamiento hipolipemiante^{27,28}.
- Sin duda, la utilización de inhibidores de mTOR en sus diferentes modalidades, de novo sin ACN o asociados a ACN, o tras la conversión precoz o en fase de mantenimiento, ha demostrado de forma consistente unos mayores valores de colesterol y TG, o mayor prevalencia de utilización de estatinas en comparación con los protocolos clásicos basados en ACN²⁹⁻³¹. Sin embargo, con la tendencia actual de la utilización combinada de

inhibidores de mTOR con ACN, y ambos en dosis y exposiciones muy reducidas, se ha conseguido una reducción muy significativa del efecto dislipémico y, por tanto, una mejoría del grado de control que se alcanza con el tratamiento mediante estatinas^{32,33}.

- Belatacept es un anticuerpo monoclonal con potente capacidad inmunosupresora mediante la inhibición selectiva de la coestimulación del linfocito T y, por tanto, de su activación. Ha sido aprobado para su uso en regímenes libres de ACN, demostrándose en los primeros ensayos su eficacia a la vez que la reducción de las toxicidades asociadas a la inmunosupresión estándar con ACN y consiguiendo, por tanto, una mejoría del perfil lipídico³⁴⁻³⁷.

La reducción de factores de riesgo cardiovascular observada con belatacept sin ACN podría asociarse a una reducción de episodios CV y de mortalidad³⁷. Mediante ecuaciones de predicción de riesgo de episodios cardíacos mayores, adecuadamente validadas, se estima que el uso de belatacept sin ACN podría asociarse a una reducción aproximada de episodios CV > 20% y una reducción de mortalidad del 18-30%¹³.

Estatinas

Las estatinas son la piedra angular del manejo de la dislipemia en el TR y el foco de atención de las guías clínicas sobre el tema, de modo que la estrategia recomendada en el paciente trasplantado renal es el tratamiento universal con estatinas¹⁷. A pesar de ello es desalentador comprobar como los beneficios asociados al uso de estatinas en TR solo han sido corroborados por un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado. La fase de extensión del ensayo ALERT (Assessment of LEscol in Renal Transplantation) mostró que fluvastatina (40-80 mg/día) condujo a una reducción relativa del 35% del riesgo de muerte de origen cardíaco o de IM no fatal (RR: 0.65; intervalo de confianza del 95%, 0,48-0,88)¹¹. La obtención de resultados significativos se obtuvo tras 6,7 años de seguimiento medio y con un descenso medio de 1 mmol/l (39 mg/dl)^{11,12}.

Todos estos datos apoyan lo observado en la población general, y quizá la utilización de una estatina de mayor po-

tencia hubiese sido capaz de demostrar beneficios más evidentes. Por otra parte sabemos que en la población afectada de ERC y no trasplantada, la asociación entre cLDL y el riesgo de episodios coronarios se atenúa a medida que se reduce el filtrado glomerular (FG)³⁸. El estudio SHARP, en pacientes con ERC no trasplantados, encontró una reducción más moderada de eventos (IM no fatal o muerte cardíaca) que el estudio ALERT, del 9 frente al 41% por cada mmol/l de reducción en la cifra de cLDL³⁹. Dado que la reducción del FG en la población trasplantada es un fenómeno frecuente, esto también podría explicar en parte la dificultad para obtener resultados significativos en los estudios de intervención con estatinas en TR. Ante la escasez de evidencia, las actuales KDIGO consideran oportuno el tratamiento de los pacientes trasplantados incluso por debajo de los 30 años de edad, aunque en este colectivo la cuestión queda más abierta a una decisión personalizada según el perfil del paciente¹⁷.

Las KDIGO no establecen una recomendación sobre la estatina elegida ni de la dosis recomendada. Como ya se ha comentado, en el estudio ALERT se empleó simvastatina a dosis de 40-80 mg/día, y se obtuvo un descenso medio de 1 mmol/l (39 mg/dl) de cLDL, correspondiente a un descenso del 30%¹¹. Siguiendo la filosofía establecida por las nuevas guías clínicas parece lógico utilizar, en la mayor parte de la población trasplantada, una estatina a la dosis apropiada para obtener como mínimo este rango de eficacia, una reducción de al menos el 30% de la cifra de cLDL. Sin embargo, en pacientes trasplantados con factores de riesgo adicionales debería seleccionarse una estatina más potente, con capacidad para obtener a las dosis recomendadas un mayor descenso porcentual del cLDL (tabla 4).

Actualmente tenemos un amplio abanico de estatinas para seleccionar en función de diversas características, fundamentalmente potencia, seguridad o interacción con otros fármacos (tablas 4 y 5). Globalmente, las estatinas se han demostrado como fármacos seguros, y utilizadas a dosis bajas muestran un perfil de eventos adversos incluso similar a placebo¹¹. Sus efectos secundarios más frecuentes son la elevación de transaminasas y la miopatía, y ambos se presentan en un patrón dependiente de la dosis. Ambos fenómenos se presentan en un porcentaje bajo de pacien-

Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas más relevantes de las estatinas

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Metabolismo	Excreción urinaria (%)	Ajuste de dosis en ERC	↑ valores en hepatopatía	Interacción inhibidores CYP450
Atorvastatina	14	CYP3A4	2	+	++	+++
Fluvastatina	24	CYP2C9	< 6	-	++	-
Pravastatina	17	No CYP	20	+	+	-
Rosuvastatina	8	No CYP	10	++	++	+
Pitavastatina	51	No CYP	15	++	++	+/-
Simvastatina	5	CYP3A4	13	++	++	+++

ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 5. Eficacia de las diferentes estatinas e intervalo de dosis recomendado en trasplante renal

Fluvastatina (mg)	Pravastatina (mg)	Pitavastatina (mg)	Simvastatina (mg)	Atorvastatina (mg)	Rosuvastatina (mg)	% ↓ de cLDL
40	20	1	10			30
80 ^a	40	2	20	10		38
	80 ^a	4 ^a	40	20	5	41
			80 ^b	40 ^a	10	47
				80 ^b	20 ^a	55
					40 ^b	63

^aDosis recomendada solo si filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m².

^bDosis no recomendadas.

tes y son casi universalmente reversibles. Las recomendaciones para el manejo de estos eventos se resumen en la tabla 6.

La posibilidad de interacciones y, por tanto, de efectos secundarios asociados es un factor importante dado que el paciente trasplantado esta frecuentemente polimedica-do. La interacción con el citocromo p450 3A4 (CYP3A4), utilizado por múltiples fármacos, incluyendo CSA y TAC, aunque este último con menor intensidad, es especialmente importante. La interacción con isoenzima 2C9 del CYP (CYP2C9), también podría ser relevante para el desarrollo de miopatía, aunque en menor grado⁴⁰. Desde un punto de vista teórico, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina muestran un perfil más favorable, ya que en su metabolismo no interviene el CYP3A4. Pitavastatina, que no utiliza la vía del CYP3A4 y presenta una interacción

muy débil con los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, responsables de la captación de las estatinas por los hepatocitos, podría resultar de particular interés⁴¹. Sin embargo, no disponemos de datos clínicos en TR que respalden esta suposición.

Además de lo mencionado, la edad y la reducción del FG son factores que también determinan un mayor riesgo de efectos secundarios inducidos por las estatinas, por lo que deben ser tenidos en cuenta en el momento de su prescripción (tabla 5). La posibilidad de eventos adversos renales, especialmente el fracaso renal agudo, ha sido un punto controvertido en los últimos tiempos. Algunos estudios observacionales en población general han sugerido una mayor incidencia de FRA con la utilización de estatinas de mayor potencia o a dosis altas⁴². Sin embargo, la revisión de acontecimientos adversos en diversos ensayos contro-

Tabla 6. Recomendaciones para el manejo de la miopatía y elevación de transaminasas asociadas al uso de estatinas.

Monitorización de enzimas hepáticas	Monitorización de CK
<ul style="list-style-type: none"> • Antes de iniciar el tratamiento • 4 a 12 semanas tras el inicio de tratamiento o incremento de la dosis • Anualmente 	<ul style="list-style-type: none"> • Antes de iniciar el tratamiento • No iniciar estatinas si el valor basal de CK es $> 5 \times$ LN • No precisa de monitorización • Medir en caso de mialgia
Actitud ante el \uparrow enzimas hepáticas	Actitud ante el \uparrow de CK
Si el \uparrow de GPT es $< 3 \times$ LN <ul style="list-style-type: none"> • Continuar el tratamiento • Monitorizar en 4-6 semanas 	Si el \uparrow de CK es $< 5 \times$ LN <ul style="list-style-type: none"> • Reducir y continuar si no hay mialgia • Monitorizar regularmente
Si el \uparrow de GPT es $> 3 \times$ LN <ul style="list-style-type: none"> • Suspender o reducir dosis • Monitorizar en 4-6 semanas • Puede valorarse la reintroducción del tratamiento (con \downarrow o espaciado de dosis) 	Si el \uparrow de CK es $> 5 \times$ LN <ul style="list-style-type: none"> • Suspender estatina • Descartar otras causas diferentes a estatinas

CK: creatininasas; GPT: transaminasa glutamicopirúvica; LN: límite de la normalidad.

lados con placebo, sumando datos de casi 150.000 pacientes-año de seguimiento, no ha podido detectar ningún incremento en los efectos secundarios renales de las estatinas frente a placebo⁴³. Por último, y también de forma reciente, se ha reconocido que el tratamiento con estatinas incrementa de forma muy modesta el riesgo de diabetes en población general; sin embargo, este efecto desfavorable parece claramente compensado con la reducción del riesgo cardiovascular proporcionado por las estatinas⁴⁴.

Ante la aparición de acontecimientos adversos asociados a las estatinas debe, en primer lugar, identificarse los factores que puedan haber contribuido a la intolerancia y, en segundo lugar, se sugiere la posibilidad de reducir las dosis de estatina, o espaciar las dosis, o intentar la utilización de otra estatina alternativa.

Otros fármacos hipolipemiantes

El ezetimibe requiere entre ellos una atención especial. Se trata de un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol. Su uso aislado es capaz de disminuir las cifras de cLDL en torno a un 15%, pero su eficacia se incrementa de forma notable al ser añadido a una estatina, consiguiendo descensos del cLDL que van del 15 al 30%^{45,46}. El

descenso es mayor al asociarse a estatinas de mayor potencia, ya que las estatinas a la vez que inducen una inhibición de la síntesis de colesterol, incrementan también su absorción intestinal como mecanismo de compensación⁴⁶.

Desde un punto de vista de la eficacia, la maniobra de doblar la dosis de una estatina resulta mucho menos fructífera en cuanto a reducción del cLDL que añadir ezetimibe a la dosis ya prescrita de estatina. Desde un punto de vista de la seguridad, la adición de ezetimibe al tratamiento con estatina no parece incrementar de forma notable la aparición de acontecimientos adversos^{46,47}. Por todo esto, el ezetimibe parece un fármaco prometedor en el paciente trasplantado, cuyo riesgo de efectos secundarios está significativamente aumentado debido a la polimedicación y reducción del FG. Sin embargo, la experiencia publicada en el TR es escasa, y por ello en las actuales guías clínicas, pese al posicionamiento de primera línea de este fármaco en el tratamiento de la dislipemia en la ERC, la consideración que recibe ezetimibe en el TR es prácticamente inexistente¹⁷.

La ausencia de evidencias respecto a reducciones significativas del riesgo cardiovascular en TR en el tratamiento con otros fármacos diferentes de las estatinas, además de un difícil perfil de tolerancia o seguridad, hace que en la actuali-

dad no exista recomendación en TR para el uso de fibratos, niacina o suplementación con ácidos grasos omega 3.

Como ya se ha comentado el uso de fibratos queda restringido a elevaciones severas (> 1.000 mg/dl), que conllevan un riesgo considerable de pancreatitis. Para el resto de pacientes con elevaciones moderadas de TG, se recomienda únicamente la instauración de los cambios en el estilo de vida ya expuestas anteriormente. En caso de utilizar un fibrato, se recomienda seleccionar fenofibrato y evitar el uso de gemfibrocilo, ya que con este último el riesgo de miopatía está claramente aumentado⁴⁸.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al; National Kidney Foundation. 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.
2. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010;89:851-7.
3. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:1975-82.
4. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation - evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant.* 2012;26:E438-46.
5. Kumar R, Brar J, Yacoub R, Khan T, Zachariah M, Venuto R. Assessment of cardiovascular risk factors after renal transplantation: a step towards reducing graft failure. *Transplant Proc.* 2012;44:1270-4.
6. Documentos de consenso. Alteraciones del metabolismo de los lípidos postrasplante renal. *Nefrología Suplemento Extraordinario.* 2013;4.
7. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, et al. *European cardiovascular disease statistics, 2008 edition.* European Heart Network; 2008
8. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1735-43.
9. Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:529-36.
10. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al; Assessment of LEScol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant.* 2005;5:2929-36. Erratum in: *Am J Transplant.* 2006;6:1986.
11. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2024-31.
12. Jardine AG, Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al; ALERT Study Investigators. fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant.* 2004;4:988-95.
13. Soveri I, Snyder J, Holdaas H, Holme I, Jardine AG, L'Italien GJ, et al. The external validation of the cardiovascular risk equation for renal transplant recipients: applications to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation.* 2013;95:142-7.
14. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation.* 2009;88:62-8.
15. Karwatsky J, Ma L, Dong F, Zha X. Cholesterol efflux to apoA-I in ABCA1-expressing cells is regulated by Ca²⁺-dependent calcineurin signaling. *J Lipid Res.* 2010;51:1144-56.
16. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:177-86.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:259-305.
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA

- guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B).
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
 20. The ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
 21. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
 22. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
 23. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
 24. Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:850-7.
 25. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;90:343-9.
 26. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD005632.
 27. Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs*. 2003;63:1535-48.
 28. Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, et al; CRAF Study Group. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation*. 2008;85:1261-9.
 29. Kasiske BL, De Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8:1384-92.
 30. Patel SJ, Elliott EN, Knight RJ, Gaber LW, Gaber AO. Considerations in sirolimus use in the early and late post-transplant periods. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:421-34.
 31. Holdaas H, Midtvedt K, Åsberg A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:1013-22.
 32. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1401-13.
 33. Langer RM, Hené R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H Jr, Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int*. 2012;25:592-602.
 34. Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A, et al. Use of 12-month renal function and baseline clinical factors to predict long-term graft survival: application to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation*. 2012;93:172-81.
 35. Rostaing L, Vincenti F, Grinyó J, Rice KM, Bresnahan B, Steinberg S, et al. Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant*. 2013;13:2875-83.
 36. Pestana JO, Grinyó JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12:630-9.
 37. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation*. 2011;91:976-83.
 38. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, et al; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:979-86.
 39. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
 40. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:565-81.
 41. Catapano AL. Statin-induced myotoxicity: pharmacokinetic differences among statins and the risk of rhabdomyolysis, with particular reference to pitavastatin. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10:257-67.

42. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880.
43. Bangalore S, Fayyad R, Hovingh GK, Laskey R, Vogt L, DeMicco DA, et al; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Statin and the risk of renal-related serious adverse events: Analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo-controlled trials. *Am J Cardiol*. 2014;113:2018-20.
44. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348:g3244.
45. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415-27.
46. Thongtang N, Lin J, Schaefer EJ, Lowe RS, Tomassini JE, Shah AK, et al. Effects of ezetimibe added to statin therapy on markers of cholesterol absorption and synthesis and LDL-C lowering in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2012;225:388-96.
47. Türk TR, Voropaeva E, Kohnle M, Nürnberger J, Philipp T, Kribben A, et al. Ezetimibe treatment in hypercholesterolemic kidney transplant patients is safe and effective and reduces the decline of renal allograft function: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:369-73.
48. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292:2585-90.

