

Estudio de las alteraciones del metabolismo lipídico en el paciente trasplantado renal

Rafael Fernández Castillo, Ruth Fernández Gallegos

Servicio de Nefrología Unidad de Hemodiálisis. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España

Recibido:
Aceptado:

Resumen

Fundamento y objetivos: Las alteraciones del metabolismo lipídico son trastornos frecuentes entre los pacientes trasplantados renales, lo que contribuye a la aparición de enfermedades metabólicas y cardiovasculares que ponen en peligro la integridad del injerto. Este trabajo tiene como objetivos investigar el patrón de las hiperlipidemias, su evolución y estudiar los factores de riesgo en el paciente trasplantado renal.

Pacientes y método: En este trabajo se ha seguido a 119 pacientes de ambos sexos trasplantados renales que asistieron durante cinco años en nuestra consulta postrasplante. A todos los pacientes se realizaron mediciones pretrasplante y postrasplante (desde el 1º año hasta el 5º año) de: colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y concentraciones de triglicéridos, y se efectuaron mediciones antropométricas de peso, altura e índice de masa corporal calculado mediante la fórmula peso/talla².

Resultados: Durante los 5 años tras el trasplante se produce un importante aumento de los parámetros bioquímicos, el IMC también experimentó un aumento durante todos los años de seguimiento, así como el porcentaje de pacientes con dislipemia, diabetes e hipertensión arterial.

Conclusiones: Tras el trasplante renal se produce un gran incremento de la hiperlipidemia que se asocia con un patrón característico de alteración de lípidos con elevación del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, y el consiguiente aumento de los triglicéridos, a pesar del tratamiento con estatinas, lo que conlleva un aumento en los factores de riesgo de padecer diabetes, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y rechazo del injerto.

Palabras clave:

Trasplante renal. Alteraciones lipídicas. Hiperlipidemia. Hipertrigliceridemia. Antropometría

Study of lipid metabolism alterations in renal transplant recipients

Summary

Background and objectives: Alterations in lipid metabolism are common disorders among renal transplant recipients, which contributes to the apparition of cardiovascular and matabolic diseases threatening the integrity of the graft. This paper aims to investigate the pattern of blood lipids, its evolution and study the risk factors in kidney transplant recipients.

Patient and method: In this paper we have followed 119 kidney transplant recipients, of both sexes who were followed for five years in our consultation. All patients were measured before and after transplantation (from 1 year to 5 th year): total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), lipoprotein, high density (HDL) and triglyceride levels; anthropometric measurements weight, height and body mass index calculated (BMI), was also studied.

Results: During the next 5 years after the transplant occurs a significant increase of biochemical parameters, the BMI also experienced an increase during all the years of follow-up, as well as the percentage of patients with dyslipidemia, diabetes and high blood pressure.

Conclusion: Therefore the kidney transplant occurs a increase of hyperlipidemia that is associated with a characteristic pattern of disruption of lipids with elevation of total cholesterol, lipoproteins of low density, high density lipoproteins, and triglycerides increased, which leads to an increase in the factors of risk of diabetes, arterial hypertension and cardiovascular disease.

Key words:

Renal transplantation. Lipid disorders. Hyperlipidemia. Hypertriglyceridemia. Anthropometry.

Correspondencia: Rafael Fernandez Castillo

Servicio de Nefrología Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avenida de las Fuerza Armadas 2. 18014 Granada España.

E-mail: rafaelfernandez@ugr.es

Introducción

El trastorno de los lípidos y del metabolismo de las lipoproteínas representan un gran problema para los pacientes trasplantados renales ya que éste puede afectar tanto a la supervivencia del injerto como a la del propio paciente¹⁻³. Estas alteraciones favorecen el proceso de la aterogénesis y el desarrollo de enfermedades coronarias, siendo ésta la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad a largo plazo tras el trasplante⁴.

Un aspecto a destacar es la estrecha relación que parece existir entre hiperlipidemias y evolución del injerto. Se ha observado que la principal complicación de las hiperlipidemias es el rechazo agudo pudiendo incluso llevar a una pérdida del injerto, además la hiperlipidemia también puede contribuir al desarrollo de una nefropatía crónica del mismo^{5,6}.

Entre un 16% y un 78% de los pacientes de trasplantados renales muestran cierto grado de hiperlipidemia, esto también va en función de la edad, la dieta, el funcionamiento renal, la obesidad⁷, el uso de diuréticos, la proteinuria y el tratamiento inmunosupresor (esteroides y ciclosporina A); pero como factor principal, además íntimamente relacionado con todos los anteriores expuestos, está la insulinorresistencia (IR) y el hiperinsulinismo que de ella se deriva⁸.

Por lo tanto, debido a la elevada morbilidad cardiovascular tras el trasplante y al hecho de que la dislipemia puede acelerar el deterioro del paciente trasplantado renal^{9,10} se ha otorgado una nueva importancia a este tema. Sin embargo, hay una escasez de literatura sobre la prevalencia y el tipo anomalía lipoproteína en el paciente trasplantado renal. En nuestro centro, hemos realizado un estudio retrospectivo sobre la hiperlipidemia para investigar su patrón, evolución y estudiar factores de riesgo en los pacientes trasplantados renales.

Materiales y métodos

Sujetos

La muestra estuvo formada por 119 pacientes trasplantados de ambos sexos que acuden de forma periódica en la consulta de trasplante renal en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. No fueron seleccionados mediante procedimientos de muestreo aleatorio y su participación en el estudio viene determinada por la asistencia a la consulta en las fechas en que se realizó el estudio (Marzo de 2006 a Marzo de 2011) para su seguimiento y control. Las edades estaban comprendidas entre 18 y 74 años, 70 hombres y 49 mujeres. La enfermedad de base se recoge en el Figura 1.

Métodos

Se recogieron valores analíticos pretrasplante y postrasplante (desde el 1º año hasta el 5º año) de: colesterol total, lipoproteínas

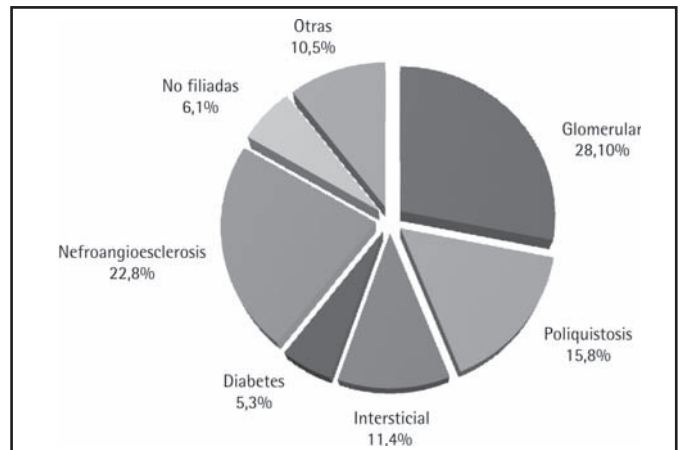


Figura 1. Causas de enfermedad renal crónica

de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y concentraciones de triglicéridos. Las muestras de sangre periférica se extrajeron entre las 8.30 y las 9 de la mañana: bioquímica: 6 ml de sangre en tubo Venojet® II (Terumo; autosep®). Las determinaciones de bioquímica se realizaron a 37°, se empleó el analizador automático de química clínica Roche/ Hitachi 747, y los reactivos correspondientes, todos ellos suministrados por la compañía Roche. Todas las determinaciones se realizaron en laboratorio general del Hospital General Virgen de las Nieves de Granada.

Los hipotensores utilizados fueron betabloqueantes, diuréticos, IECAS y antagonistas del calcio. El protocolo inmunosupresor consistió en una triple terapia a base de prednisona, Ciclosporina (CsA) o Tacrólimus y Micofenolato Mofetilo (MMF) o Azatriopina (AZA). La dosis de inmunosupresores se estableció según protocolo de nuestro centro. De los pacientes, el 80% habían utilizado agentes antilipemiantes: rosuvastatina, atorvastatina y simvastatina.

Además se les efectuaron mediciones antropométricas de peso y altura en los mismos periodos en los que se realizaron las determinaciones analíticas. El peso se midió por una balanza tallímetro Perperson 113481 en kilogramos y la altura en centímetros. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado mediante la fórmula peso/talla². Así mismo se recogieron datos acerca de diagnósticos de hipertensión y diabetes.

Se definió dislipemia como valores de colesterol total >200 mg/dl (5.17 mmol/l) y triglicéridos >200 mg/dl (2.26 mmol/l); diabetes: si nivel de glucemia en ayunas > 126 mg/dl. Como criterio para definir el estado de hipertensión arterial, se consideraron los criterios aprobados por el *American Heart Association* (NHBPEP) en 2010 según los cuales: incremento de las cifras de presión arterial por encima de 140/90 mmHg.

Análisis estadístico

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0.1, para valorar las diferencias entre Índice de Masa Corporal, parámetros bioquímicos y años en grupos (aquí se refiere a la agrupación de años), se utilizó el análisis de varianza (ANOVA), Todos los datos se expresan en valor medio + desviación estándar ($X \pm DS$), considerándose significación estadística con valores de $p < 0,05$.

Resultados

Como se puede observar se produce un gran aumento del IMC especialmente significativo desde el momento pretrasplante

Tabla 1. Parámetros bioquímicos medios por años

Bioquímica	Año	Media	Desviación Std.	Mínimo	Máximo
Colesterol total	Pretrasplante	155,74	46,52	85	334
	1º	202,55	35,76	117	289
	2º	193,67	35,31	113	304
	3º	189,93	37,59	104	342
	4º	189,59	36,72	112	271
	5º	192,55	40,06	103	305
HDL	Pretrasplante	47,43	17,07	23	97
	1º	59,72	16,27	25	99
	2º	61,53	20,91	30	159
	3º	59,12	17,74	21	113
	4º	59,62	17,9	26	107
	5º	59	25,78	31	104
LDL	Pretrasplante	89,16	36,43	29	204
	1º	118,61	43,2	10	353
	2º	115,32	39,78	25	359
	3º	112,18	40,07	39	338
	4º	108,57	32,16	52	188
	5º	113,24	32,41	55	192
Triglicéridos	Pretrasplante	143,42	75,41	52	479
	1º	144,05	81,28	49	543
	2º	144,41	77,92	46	473
	3º	149,37	78,10	52	528
	4º	154,90	88,9	40	511
	5º	157,72	63,37	49	342

al primer año trasplantado para ir aumentando lenta aunque progresivamente en los años sucesivos (Figura 2).

Las concentraciones medias de colesterol total también experimentaron un gran incremento tras el primer año de trasplante, aunque bajaron ligeramente del segundo al quinto de año, éstos siguieron siendo bastantes más altos que en el momento pretrasplante (Tabla 1). En este aspecto, se presentaron concentraciones de colesterol total por encima de los valores de referencia del laboratorio (200-240 mg/dl), en la etapa pretrasplante un 18%, en la etapa postrasplante: el 1º año un 49%, el 2º año un 42,2%, al 3º año un 30,8, al 4º año un 43% y al 5º año un 43%.

Las concentraciones medias de HDL experimentaron un aumento significativo desde la etapa previa al trasplante a los años siguientes al trasplante alcanzando valores próximos ente si (Tabla 1). En este aspecto, se presentaron concentraciones de colesterol total por debajo de los valores de referencia del laboratorio (40-60 mg/dl), en la etapa pretrasplante un 35%, en la etapa postrasplante: el 1º año un 10%, el 2º año un 11%, el 3º un 12%, el 4º un 12% y el 5º un 14,3%.

Las concentraciones medias de LDL también sufrieron un gran aumento en el primer año postrasplante, tomando valores próximos entre sí en los siguientes años tras el trasplante excepto en el 4º donde se produjo un descenso de los mismos (Tabla 1). Se presentaron concentraciones por encima de los valores de referencia de nuestro laboratorio (70-150 mg/dl), en la etapa pretrasplante un 5,4%, %, en la etapa postrasplante: el 1º año un 19%, el 2º año un 13,8 %, el 3º un 12,4%, el 4º un 11,7% y el 5º un 13,4%.

En cuanto a las concentraciones medias de triglicéridos, experimentaron un aumento desde primer año tras el trasplante aumentando progresivamente hasta el 5º año (Tabla 1). Se pre-

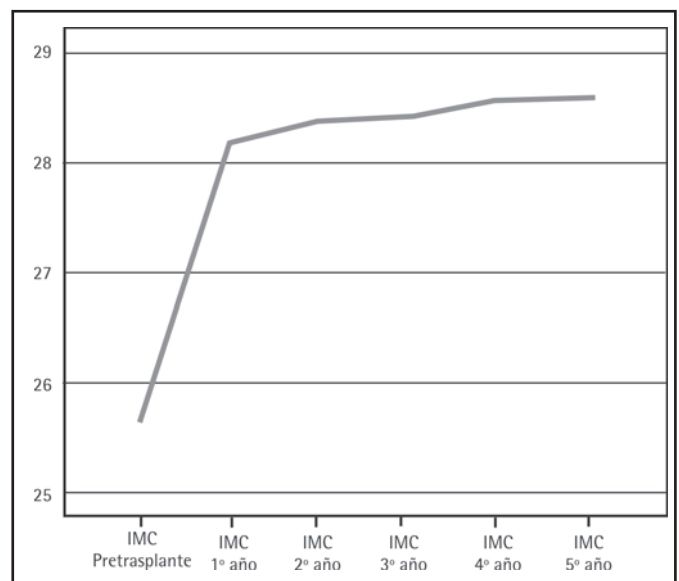


Figura 2. Evolución del IMC por años tras el trasplante renal

sentaron concentraciones por encima de los valores de referencia de nuestro laboratorio (50-200 mg/dl), en la etapa pretrasplante un 13,5%, en la etapa postrasplante: el 1º año un 16,55, el 2º año un 18,7%, el 3º un 19,9%, el 4º un 20,1% y el 5º un 24,1%.

Considerando que hemos definido dislipemia como valores de colesterol total >200 mg/dl (5.17 mmol/l) y triglicéridos >200 mg/dl (2.26 mmol/l), observamos que se produce un aumento en el porcentaje de la dislipemia tras el trasplante renal con valores en los años sucesivos muy por encima de lo valores iniciales pretrasplante (Figura 3).

En cuanto a la presentación de pacientes diagnosticados de diabetes vemos que también se produce un gran aumento en el número de casos tras el trasplante que va aumentando en los años posteriores (Figura 4), lo mismo ocurre con los pacientes diagnosticados de Hipertensión Arterial (HTA), se produce un gran incremento tras el trasplante (Figura 5).

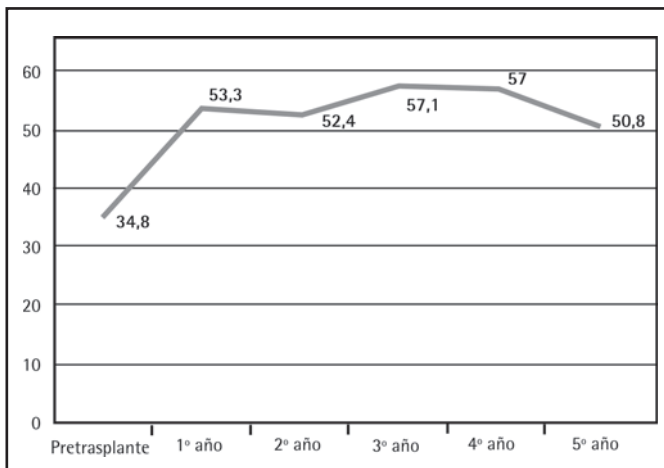


Figura 3. Evolución en % de pacientes con dislipemia por año

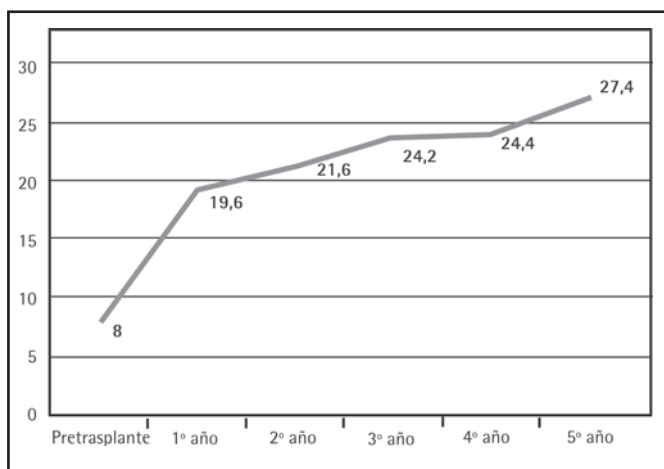


Figura 4. Evolución en % de pacientes con diabetes por año

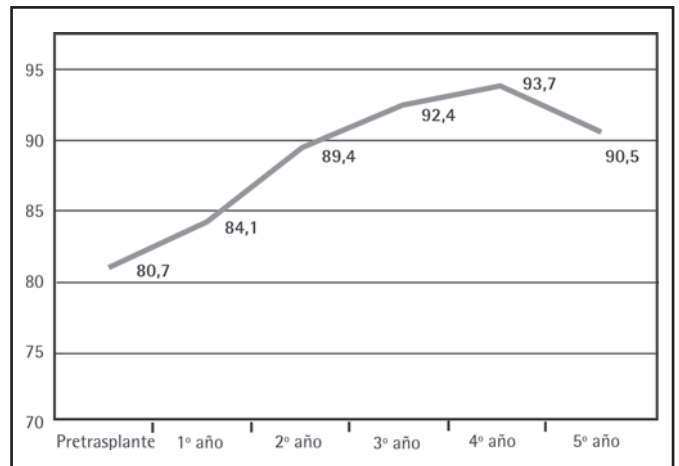


Figura 5. Evolución en % de pacientes con hipertensión arterial por año

Discusión

Los pacientes trasplantados renales presentan un cuadro de enfermedad renal crónica de varios años de evolución, por lo que muchos de ellos ya sufrían trastornos lipídicos antes del trasplante^{11,12}. El metabolismo de los lípidos no se normaliza con la recuperación de la función renal después del trasplante¹³, por lo que la dislipemia postrasplante renal es una alteración metabólica relativamente frecuente especialmente en el primer año después del trasplante, lo que conlleva un gran interés clínico, no sólo por la elevada incidencia de eventos cardiovasculares postrasplante, sino por su posible contribución al desarrollo de nefropatía crónica del injerto¹⁴.

En nuestros pacientes hemos encontrado que en el primer año postrasplante las concentraciones de colesterol total se incrementaron de un 18% a un 49% al primer año, bajando ligeramente en los años 4 años sucesivos, aunque seguían siendo altos en comparación con la etapa pretrasplante, en consecuencia también subieron las concentraciones de HDL Y LDL. El aumento de lipoproteínas de alta densidad tras trasplante podría estar asociada con una producción excesiva de éstas, con la eliminación de toxinas urémicas por el riñón trasplantado y por la administración crónica de corticosteroides¹⁵. Varios investigadores han señalado que el aumento en las concentraciones HDL en trasplantados renales no tendría efecto protector contra las complicaciones aterogénicas^{16,17}. Este fenómeno está todavía por dilucidar, pero podría estar relacionado con los cambios de la calidad en el HDL, descenso en la concentración de colesterol en la fracción HDL-2 y también, por la intensiva oxidación del LDL¹⁸.

Aunque estudios previos se han centrado principalmente en la elevación del colesterol sérico^{19,20}, nuestros datos ponen de manifiesto el progresivo aumento de los valores de triglicéridos y de la dislipemias después del trasplante renal, la dislipemia

afecto a un alto índice de pacientes (Figura 3) este cuadro está condicionado por la duración de la insuficiencia renal previa al trasplante, la dieta, el tratamiento hipolipemiante, y la predisposición genética²¹.

La gran mayoría de los trabajos publicados inciden en señalar el aumento del IMC que tras el trasplante renal se produce²²⁻²⁵, (hecho que coincide con los resultados obtenido en este trabajo: Figura 2), más el progresivo aumento de las cifras de triglicéridos, son un factor agravante para la aparición de diabetes como se ha podido constatar en este trabajo (Figura 4) y la aparición de enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial (Figura 5).

En conclusión, tras el trasplante renal se produce un gran incremento de la hiperlipidemia que se asocia con un patrón característico de alteración de lípidos con elevación del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, y el consiguiente aumento de los triglicéridos, lo que conlleva un aumento en los factores de riesgo de padecer diabetes, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, pese al tratamiento con estatinas, pero se necesitaría un tratamiento más efectivo con el fin de disminuir la hiperlipidemia los eventos cardiovasculares y aumentar la supervivencia del injerto.

Bibliografía

- Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011;378:1419-427.
- García I, Errasti P, Lavilla FJ, et al. Effects of cerivastatin in dyslipemia and other cardiovascular risk factors after renal transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:401-02.
- Bilbao I, Castells L, Rojas L, et al. Immunosuppression based on mycophenolate mofetil in stable liver transplanted patients. *Int Immunopharmacol* 2006;20:1977-983
- Favaloro R, Peradejordi M, Bertolotti A, et al. Results of heart transplantation: 16 years' experience in a center in Argentina. *Transplant Proc* 2010;42:321-23.
- Stephan A, Barbari A, Karam A, et al. Hyperlipidemia and graft loss. *Transplant Proc* 2002;8:2423-5.
- Nazemian F, Naghibi M. Weight-gain-related factors in renal transplantation. *Exp Clin Transplant* 2005;3:329-32.
- Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr* 2007;17:97-102.
- Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008;85:353-58.
- Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98-104.
- Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297-304.
- Kisielnicka E, Zdrojewski Z, Wróblewska M, K. et al. Lipid disturbances in a two-year follow-up after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1358-362.
- Chmielewski M, Zdrojewski Z, Rutkowski B. Benefits and menaces related to the use of statins in patients after renal transplantation. *Ann Transplant* 2002;7:6-10.
- Tse KC, Lam MF, Yip PS, et al. A long-term study on hyperlipidemia in stable renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2004;18:274-80.
- Hernández D, Álvarez A, Torres A. Cardiovascular risk profile in nondiabetic renal transplant patients: cyclosporine versus tacrolimus. *Transplant Proc* 2003;35:1727-729.
- Martins L, Ventura A, Costa S, Henriques A, Dias L, Sarmiento A. Long-term complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1083-84.
- Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, et al. Lipid abnormalities in cyclosporineprednisone treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989;48:37-43.
- Kobayashi N, Okubo M, Marumo F, et al. De novo development of hypercholesterolemia and elevated high-density lipoprotein cholesterol: apoprotein A-I ratio in patients with chronic renal failure following kidney transplantation. *Nephron* 1983;35:237-40.
- Ettinger WH, Bender WL, Goldberg AP, Hazzard WR. Lipoprotein lipid abnormalities in healthy renal transplant recipients: persistence of low HDL2 cholesterol. *Nephron* 1987;47:17-21.
- Booth JC, Joseph JT, Jindal RM. Influence of hipercolesterolemia on patient and graft survival in recipients of kidney transplants. *Clin Transplant* 2003;17:101-105.
- Boratynska M, Banasik M, Watorek E, et al. Influence of hipercolesterolemia and acute graft rejection on choronic nephropathy development in renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2003;35:2209-12.
- Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al. Creatinine production, nutrition, and glomerular filtration rate estimation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1000-5.
- Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1475-85.
- Leichtman AB, Cohen D, Keith D, et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant* 2008;8:946-57.
- Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007;71:442-47.
- Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2011;11:725-36.