

Tratamiento de la hiperlipidemia en el paciente trasplantado cardíaco: un reto del siglo XXI

RAQUEL MARZOA-RIVAS, MARÍA G. CRESPO-LEIRO

La hiperlipidemia es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con trasplante cardíaco (TC) y se ha comunicado en más del 90% de los supervivientes a 10 años postrasplante. (1) Factores inherentes al TC como la terapia inmunosupresora o la mejor absorción intestinal y otros factores no relacionados con el trasplante, como dietéticos o predisposición genética, contribuyen a la elevada prevalencia de esta enfermedad.

En las últimas décadas, la hiperlipidemia se ha convertido en un importante objetivo terapéutico, dado que constituye uno de los principales factores no inmunológicos implicados en el desarrollo y la progresión de la enfermedad vascular del injerto (EVI), principal factor limitante en la supervivencia del paciente trasplantado en la actualidad.

La EVI, (2) a diferencia de la aterosclerosis en pacientes no trasplantados cardíacos, es una enfermedad difusa que afecta tanto a las arterias epicárdicas como a la microvasculatura. Su expresión clínica, debido a la desnervación del injerto, es en ocasiones tardía y puede presentarse como insuficiencia cardíaca, IAM, eventos arrítmicos o incluso como muerte súbita. No disponemos en la actualidad de técnicas no invasivas que nos permitan predecirla con alta especificidad y sensibilidad. Y lamentablemente, las terapias disponibles para la EVI establecida tienen escasa eficacia.

Por estos motivos, prevenir el desarrollo de la EVI es sin duda uno de los grandes retos del TC en el siglo XXI. En este sentido, el desarrollo de nuevos inmunosupresores, la mejora en las técnicas de preservación de órganos y un control adecuado en los niveles de colesterol parecen determinantes para reducir la incidencia y la progresión de la EVI en este subgrupo de pacientes. (2)

Si bien no disponemos en la actualidad de guías específicas acerca del manejo clínico y los objetivos del tratamiento de la hiperlipidemia en el paciente trasplantado, parece razonable considerar (al menos) los mismos objetivos que en pacientes de la población general con enfermedad coronaria ($LDL < 100$ mg/dl).

El manejo de la hiperlipidemia en el paciente trasplantado incluye un abordaje en diferentes niveles. En primer lugar están las recomendaciones dietéticas y un buen control ponderal, aunque por lo general estas medidas son insuficientes para conseguir un

buen perfil lipídico y es necesario el tratamiento farmacológico.

Estudios clínicos y experimentales han demostrado que las estatinas (inhibidores de la hidroximetil glutaril CoA reductasa) reducen eficazmente los niveles de colesterol en pacientes trasplantados, el desarrollo de EVI y la mortalidad a corto y largo plazo. Kobashigawa y colaboradores (3) demostraron en la década de los noventa que el empleo de pravastatina en pacientes trasplantados reducía de manera significativa el número de rechazos agudos, los rechazos con compromiso hemodinámico, la incidencia de EVI y aumentaba significativamente la supervivencia. Wenke y colaboradores (4) demostraron posteriormente que el empleo de simvastatina reducía notablemente los niveles de LDL y con ello la incidencia de EVI. Ambos autores ratificaron sus resultados a largo plazo, con un seguimiento de diez (5) y de ocho (6) años, respectivamente.

Estudios posteriores demostraron que la atorvastatina, con un perfil de seguridad similar, lograba una reducción significativa del colesterol total, de los triglicéridos y del C-LDL en este subgrupo de pacientes.

En situaciones en las que los pacientes trasplantados presentan un control lipémico subóptimo pese al empleo de estatinas, aquellos en los que el uso de estatinas está contraindicado o se han documentado eventos adversos en relación con su administración parecen beneficiarse con el ezetimibe, un fármaco de eficacia probada y bien tolerado luego del trasplante. (7) Sin embargo, no hay todavía estudios que documenten beneficio con el ezetimibe en desenlaces clínicos como rechazos, EVI o supervivencia.

La experiencia con resinas de intercambio iónico, ácido nicotínico y gemfibrozil es menor en pacientes trasplantados que en la población general y, por lo tanto, su empleo ha de realizarse con cautela.

El efecto hipolipemiante de las estatinas no explica todos los beneficios atribuidos a ellas en los pacientes TC, por lo que se han propuesto otros efectos como antiproliferativos e inmunomoduladores. En este sentido se recomienda que el tratamiento con inhibidores de la HMG CoA reductasa se inicie en forma precoz, de preferencia en las dos primeras semanas posTC.

Sin embargo, el tratamiento con estatinas no está exento de riesgos, entre ellos la posibilidad de rabdo-

miólisis (1: 1.000.000), hepatotoxicidad, mialgias y de elevación aislada de creatinfosfocinasa (CPK). En nuestra experiencia (8) y, de acuerdo con los datos de la literatura, (3-7, 9) la incidencia de eventos adversos atribuidos al tratamiento con estatinas es baja (12,2%) cuando la monitorización analítica y el seguimiento clínico son estrechos. En nuestra serie de pacientes, la necesidad de retirar de este tipo de hipolipemiantes fue inferior al 5%.

En este sentido, el tratamiento con estatinas en el paciente trasplantado debería considerarse un tratamiento de primera línea y, si no existen contraindicaciones para su empleo, su instauración debe ser precoz.

Existen otros parámetros, como niveles elevados de homocisteína y lipoproteína (a) [Lp(a)] que se han considerado factores de riesgo de enfermedad coronaria y que se han propuesto como factores de riesgo de EVI.

Es conocido que los niveles de Lp(a) se reducen durante los primeros 6 meses postrasplante y permanecen bajos durante el primer año del trasplante. (10) Sin embargo, su efecto sobre el desarrollo de la EVI es, en la actualidad, controversial. (11, 12)

Estudios retrospectivos y observacionales sugieren que los niveles elevados de homocisteína participan en el desarrollo de EVI. Sin embargo, recientemente se ha descrito un efecto bimodal con el uso de ácido fólico como prevención/tratamiento de la hiperhomocisteinemia en pacientes trasplantados. (13) El tratamiento con folatos en pacientes con TC y con niveles elevados de homocisteína parece retrasar el desarrollo de EVI, mientras que en pacientes con niveles normales de homocisteína el uso de ácido fólico parece favorecer la hiperplasia intimal.

Masson y colaboradores, en su trabajo "Manejo de las dislipidemias en pacientes trasplantados cardíacos. Hallazgos sobre nuevos factores de riesgo", (9) que se publica en este número de la *Revista* comunican niveles elevados de homocisteína (> 15 mg/dl) y de Lp(a) (> 30 mg/dl) en casi la mitad de su serie de pacientes sometidos a un TC ortotópico. Y, en este sentido, postulan que son necesarios estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que determinen la participación de Lp(a) y homocisteína en la patogénesis de la EVI y para, de este modo, establecer sus implicaciones clínicas y terapéuticas en este subgrupo de pacientes.

En resumen, la EVI constituye el factor limitante más importante en la supervivencia a mediano-largo plazo del paciente trasplantado. La gran prevalencia de la hiperlipidemia en el paciente con TC y su participación en el desarrollo de la EVI hacen que el logro

de un buen control lipídico sea uno de los objetivos del seguimiento postTC. Las estatinas han de considerarse como terapia de primera línea en pacientes con TC por su efecto hipolipemiente, antiproliferativo e inmunosupresor y han de instaurarse, salvo contraindicaciones, lo antes posible. La investigación sobre otros factores de riesgo como la implicación de la Lp(a) y de la homocisteína en la patogenia de la EVI abre nuevas líneas de posible actuación terapéutica en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:769-81.
2. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008;117:2131-41.
3. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-7.
4. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398-402.
5. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1736-40.
6. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93-7.
7. Patel AR, Ambrose MS, Duffy GA, Cote H, DeNofrio D. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:281-4.
8. Marzoa-Rivas R, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Marin MJ, Llinares-García D, Muñiz-García J, Aldama-López G, et al. Safety of statins when response is carefully monitored: a study of 336 heart recipients. *Transplant Proc* 2005;37:4071-3.
9. Masson W, Vulcano N, Fernández S, Domenech A, Marenchino R, Bracco D y col. Manejo de las dislipidemias en pacientes trasplantados cardíacos. Hallazgos sobre nuevos factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 2008;76:205-7.
10. DeNofrio D, Desai S, Rader DJ, Chang G, Kelley MP, Acker MA, et al. Changes in lipoprotein(a) concentration after orthotopic heart transplantation. *Am Heart J* 2000;139:729-33.
11. Barbir M, Kushwaha S, Hunt B, Macken A, Thompson GR, Mitchell A, et al. Lipoprotein(a) and accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Lancet* 1992;340:1500-2.
12. Chang G, DeNofrio D, Desai S, Kelley MP, Rader DJ, Acker MA, et al. Lipoprotein(a) levels and heart transplantation atherosclerosis. *Am Heart J* 1998;136:329-34.
13. Potena L, Grigioni F, Magnani G, Ortolani P, Coccolo F, Sassi S, et al. Homocysteine-lowering therapy and early progression of transplant vasculopathy: a prospective, randomized, IVUS-based study. *Am J Transplant* 2005;5:2258-64.