

Manejo de las dislipidemias en pacientes cardíacos trasplantados. Hallazgos sobre nuevos factores de riesgo

WALTER MASSON, NORBERTO VULCANO^{MTSAC}, SANDRA FERNÁNDEZ, ALBERTO DOMENECH^{MTSAC}, RICARDO MARENCHINO, DANIEL BRACCO^{MTSAC}, CÉSAR BELZIT^{MTSAC}

Recibido: 07/11/2007

Aceptado: 13/03/2008

Dirección para separatas:

Dr. Walter Masson
Servicio de Cardiología
del Hospital Italiano
Gascón 450, Capital Federal
Tel. 459-0200 - Interno 8810
e-mail: walter.masson@
hospitalitaliano.org.ar

RESUMEN

En pacientes cardíacos trasplantados, el desarrollo de enfermedad vascular coronaria es una complicación frecuente y la dislipidemia es uno de los predictores más importantes. Los inmunosupresores predisponen a las dislipidemias y dificultan la utilización de hipolipemiantes. En este grupo particular de pacientes se recomienda alcanzar las metas terapéuticas de prevención secundaria. Las estatinas son los hipolipemiantes de elección. No existen recomendaciones claras sobre nuevos factores de riesgo, como la homocisteína y la lipoproteína (a) [Lp(a)].

Con el objetivo de conocer el perfil lipídico, la prevalencia de homocisteinemia y de Lp(a) elevadas, el cumplimiento de las metas terapéuticas y la tolerancia a la medicación, se incluyeron en el estudio 23 pacientes cardíacos trasplantados. Los resultados mostraron que el cumplimiento de las metas lipídicas fue aceptable y que el 65% recibía tratamiento hipolipemiente. El uso de estatinas fue seguro. Se encontró una prevalencia alta de homocisteína y Lp(a) elevadas. Su implicación en la modificación del tratamiento se desconoce.

REV ARGENT CARDIOL 2008;76:205-207.

Palabras clave >

Trasplante - Dislipidemias - Homocisteína - Lipoproteína (a)

Abreviaturas >

ApoB	Apoproteína B	IAM	Infarto agudo de miocardio
C-HDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad	Lp(a)	Lipoproteína (a)
C-LDL	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad	TG	Triglicéridos
HMG CoA	Hidroximetilglutaril-coenzima A	VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones lipídicas pueden observarse en el 60-80% de los pacientes trasplantados. Según la Internacional Society of Heart and Lung Transplantation, desde 1982 hasta 2001 se realizaron más de 60.000 trasplantes cardíacos. Comunicaciones de esta sociedad indican una incidencia de dislipidemia en pacientes trasplantados del 81% a los 5 años.

Muchos estudios demostraron el aumento de C-LDL, colesterol total, VLDL, ApoB y de triglicéridos en pacientes trasplantados, aumento que es más notorio en el primer semestre luego del trasplante. El nivel de colesterol, de triglicéridos y de C-LDL pueden aumentar hasta un 40%, 80% y 35%, respectivamente, en comparación con los niveles lipídicos pre-trasplante. La información disponible sobre el C-HDL y la Lp(a) es contradictoria. (1)

La medicación inmunosupresora no sólo predispone a las dislipidemias, sino que puede dificultar la utilización de los fármacos hipolipemiantes. La dislipidemia se considera uno de los predictores más consistentes de enfermedad vascular en el paciente trasplan-

tado. (2, 3) El desarrollo de enfermedad coronaria es una complicación frecuente luego del año (incidencia del 30-50% a los 5 años) y es uno de los determinantes de la sobrevida del injerto.

No existen guías específicas para las dislipidemias en pacientes cardíacos trasplantados. Diferentes opiniones de expertos recomiendan seguir las guías del National Cholesterol Education Program (ATP III) en busca de metas terapéuticas similares a los pacientes en prevención secundaria. (4)

El presente trabajo se llevó a cabo con el propósito de determinar el perfil lipídico en una población de pacientes cardíacos trasplantados y objetivar el cumplimiento de las metas terapéuticas lipídicas recomendadas, así como identificar el tratamiento hipolipemiente y su tolerancia y reconocer la prevalencia de otros factores de riesgo como la homocisteína y la Lp(a).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en forma prospectiva 23 pacientes con trasplante cardíaco alejado (más de 1 año) que se asisten en el

consultorio de insuficiencia cardíaca. Se determinaron el perfil lipídico, la homocisteinemia y la Lp(a) plasmática. Se consideraron las siguientes metas: C-LDL < 100 mg/dl, colesterol total < 200 mg/dl, C-HDL > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres y triglicéridos < 150 mg/dl. Se identificó la presencia de efectos adversos a la medicación hipolipemiente.

RESULTADOS

El 90% eran hombres (edad media 51 ± 16 años, el 50% coronarios, el 35% dislipidémicos previo al trasplante). El tiempo desde el trasplante varió desde 14 meses hasta 6 años. El perfil lipídico de esta población se muestra en la Tabla 1. El 50% de los pacientes alcanzó la meta de C-LDL < 100 mg/dl, el 85% de los hombres mostró un C-HDL > 40 mg/dl y el 80% de la población tuvo TG < 150 mg/dl. El 45% mostró homocisteinemia elevada (> 15 mg/dl) y el 44% Lp(a) anormal (> 30 mg/dl). Un tercio de los pacientes con Lp(a) > 30 mg/dl no alcanzó la meta de C-LDL. El 61% de los pacientes recibían estatinas (simvastatina, 7 pacientes, dosis media 23 mg; pravastatina, 4 pacientes, dosis media 10 mg; atorvastatina, 2 pacientes, dosis media 10 mg y rosuvastatina, 1 paciente, dosis 20 mg) y el 13% ezetimibe (2 pacientes con simvastatina, 1 paciente como monoterapia). No se usaron fibratos o niacina. Los inmunosupresores más utilizados fueron ciclosporina (87%), glucocorticoides (73%) y everolimus (60%). Se encontró un valor elevado de creatinofosforinasa (CPK) y transaminasas en el 17% y el 13% de los casos, respectivamente. Ningún paciente duplicó el valor basal o tuvo que suspender el fármaco por dicho motivo. No se registraron mialgias.

DISCUSIÓN

En esta serie de pacientes se observó que el 65% estaban bajo tratamiento farmacológico y que el cumplimiento de las metas para los parámetros convencionales (C-LDL, C-HDL, triglicéridos) fue aceptable. Uno de cada dos pacientes tuvo valores de homocisteína y Lp(a) elevados. La medicación hipolipemiente fue bien tolerada y no se registraron reacciones adversas que obligaran a suspender la terapia.

Tabla 1. Perfil lipídico en la población (media \pm DE)

	Media (mg/dl)	DE (mg/dl)
Colesterol total	193,1	38,6
C-LDL	99,3	30,9
C-HDL	57,85	17,9
Triglicéridos	117,65	55,5
Lp(a)	51	67,9
Homocisteína	13,91	5,19

La inmunosupresión favorece la dislipidemia. Los corticoides aumentan la insulinoresistencia, incrementan la producción de ácidos grasos libres y de VLDL, activan a la HMG-CoA reductasa e inhiben a la lipoproteinlipasa. (5) La ciclosporina incrementa los niveles de C-LDL, fundamentalmente por la inhibición de la enzima Col-21-hidroxilasa involucrada en la síntesis de ácidos biliares. Con la ciclosporina se comunicaron también elevaciones de la Lp(a) y de la homocisteinemia. (6-8)

El tacrolimus parece tener menos efectos sobre el perfil lipídico. El sirolimus y el micofenolato producen alteraciones principalmente sobre el nivel de triglicéridos.

Con respecto a la eficacia del tratamiento hipolipemiente, varios estudios clínicos aleatorizados mostraron que las estatinas reducen la incidencia de aterosclerosis progresiva, disfunción endotelial, rechazo, IAM temprano y de muerte en los pacientes trasplantados. Sólo la pravastatina y la simvastatina han demostrado reducción de la sobrevida en estudios clínicos aleatorizados. (9-11) También se evaluaron la atorvastatina y la rosuvastatina en estudios clínicos y demostraron una buena reducción del colesterol con efectos adversos similares al placebo. (12)

Es de interés señalar que en la mayoría de los estudios que evaluaron puntos finales clínicos el nivel de C-LDL luego del tratamiento fue superior a 100 mg/dl. ¿Los pacientes no se beneficiarían con una dosis mayor de estatinas para llevar el C-LDL por debajo de 100 mg/dl? Si extrapolamos los resultados de otros estudios en prevención secundaria parecería que la respuesta es positiva, pero ¿y los efectos adversos? No existen estudios actualmente que den respuesta a este interrogante.

Los fibratos cuentan con una evidencia mucho menor. Tanto el gemfibrozil como el fenofibrato demostraron que reducen los niveles de colesterol y de triglicéridos en pacientes trasplantados. Sólo el gemfibrozil demostró reducción de la mortalidad, pero en un estudio observacional.

El ezetimibe parece una droga segura. Sin embargo, con la administración concomitante de ciclosporina los niveles plasmáticos pueden incrementarse. Los ácidos grasos omega 3 disminuyen hasta en un 30% los triglicéridos y mejoran la disfunción endotelial. (13)

No existe evidencia con el ácido nicotínico. No se ha comunicado interacción alguna con la ciclosporina, pero se debe tener precaución en la insuficiencia renal y en las hepatopatías.

Varios estudios epidemiológicos muestran una asociación entre niveles elevados de homocisteína y Lp(a) con enfermedad aterosclerótica precoz o acelerada. En nuestra serie presentaron valores elevados de homocisteína y Lp(a) la mitad de los pacientes, cifras considerablemente mayores en comparación con otras poblaciones (población general, coronarios). Los efectos de la medicación o la presencia previa al trasplante de estos factores de riesgo podrían explicar nues-

tros resultados. ¿Cómo deberían impactar dichos hallazgos en el tratamiento de las dislipidemias? La reducción de la homocisteinemia con suplementos vitamínicos en pacientes de alto riesgo cardiovascular (prevención secundaria) no mostró beneficios en cuanto a eventos cardiovasculares en estudios de publicación reciente. (14) Tampoco se demostró un impacto sobre la enfermedad vascular precoz en un pequeño estudio realizado en pacientes cardíacos trasplantados. (15) Con respecto a la Lp(a), ¿deberíamos indicar ácido nicotínico?

Según la evidencia disponible, como primera droga se recomiendan las estatinas (pravastatina 20-40 mg o simvastatina 10-20 mg si se asocia o no con ciclosporina), considerar la rotación a otra estatina en pacientes de alto riesgo y LDL > 100 mg/dl y si además hay hipertrigliceridemia, considerar el agregado de aceite de pescado. El ezetimibe y los fibratos deben utilizarse con precaución. La niacina podría utilizarse, aunque sin evidencia en pacientes cardíacos trasplantados.

La fuerte asociación entre dislipidemia y enfermedad vascular del trasplante refuerza la necesidad de detectar y corregir los trastornos lipídicos en este grupo particular de pacientes.

CONCLUSIÓN

En esta población se logró un buen control de HDL y de triglicéridos, pero sólo la mitad de los pacientes alcanzaron la meta de C-LDL. Dado que el uso de estatinas fue seguro y bien tolerado en la mayoría de los casos, debería optimizarse el tratamiento para mejorar las metas terapéuticas, ya que el 57% de los pacientes que no alcanzaron la meta de C-LDL y tomaban estatinas recibían dosis bajas (10 mg). Se encontró una alta prevalencia de homocisteína y Lp(a) elevadas, aunque estos hallazgos deben confirmarse en series con un número mayor de casos. Su implicación en la modificación del tratamiento se desconoce. La falta de guías de práctica clínica en este grupo de pacientes estimula a la realización de nuevos estudios para la elaboración de consensos basados en la evidencia. Además de poner toda la energía en “cuidar el miocardio”, el manejo agresivo del perfil lipídico ampliaría ese “cuidado” también a las arterias coronarias.

SUMMARY

Management of Dyslipemia in Heart Transplant Patients. Findings on New Risk Factors

Coronary vascular disease is a frequent complication in heart transplant patients, and dyslipemia is one of its main predictors. Immunosuppressant drugs predispose to dyslipemia, complicating the use of hypolipidemic agents. In this particular group of patients therapeutic goals in secondary prevention should be achieved. Statins are the hypolipidemic agents of first choice. Still there are no clear recommendations on new risk factors such as homocysteine and Lp (a). The aim of this study was to assess the lipid profile, the

prevalence of high levels of homocysteine and Lp (a), the fulfillment of the therapeutic goals and the tolerance to the medication. Twenty-three heart transplantation patients were included. The results showed an acceptable fulfillment of the lipid objectives; 65% of patients were on hypolipidemic treatment. Statins were safe. A great prevalence of high levels of homocysteine and Lp (a) were reported. The consequences of these findings on a change of therapy are still unknown.

Key words > Transplantation - Dyslipemias - Homocysteine - Lipoprotein (a)

BIBLIOGRAFÍA

- Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA, Frazier OH, Chandler L, Payton-Ross C, et al. Hyperlipidemia after heart transplantation: report of a 6-year experience, with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1315-21.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:805-15.
- Sipahi I, Starling RC. Cardiac allograft vasculopathy: an update. *Heart Fail Clin* 2007;3:87-95.
- Wenke K. Management of hyperlipidemia associated with heart transplantation. *Drugs* 2004;64:1053-68.
- Becker DM, Chamberlain B, Swank R, Hegewald MG, Girardet R, Baughman KL, et al. Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. *Am J Med* 1988;85:632-8.
- de Groen PC. Cyclosporine, low-density lipoprotein, and cholesterol. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1012-21.
- Almenar L, Martí S, Palencia M, Flores A, Bretó M, Díez JL, et al. Changes in lipoprotein(a) after heart transplantation. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:594-9.
- Cole DE, Ross HJ, Evrovski J, Langman LJ, Miner SE, Daly PA, et al. Correlation between total homocysteine and cyclosporine concentrations in cardiac transplant recipients. *Clin Chem* 1998;44:2307-12.
- 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.
- 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.
- 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.
- Magnani G, Carinci V, Magelli C, Potena L, Reggiani LB, Branzi A. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:710-5.
- Fleischhauer FJ, Yan WD, Fischell TA. Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:982-9.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
- 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.