

Palabras clave

Hipertensión arterial, trasplante renal, disfunción crónica del injerto, inmunosupresores, fisiopatología

Abreviaturas utilizadas

AKN: aliskiren
ARAI: antagonista del receptor de angiotensina II
BC: bloqueante cálcico
CsA: ciclosporina
EAR: estenosis de la arteria renal
ERC: enfermedad renal crónica
FK: tacrolimus
FSR: flujo sanguíneo renal
GC: gasto cardíaco
HTA: hipertensión arterial
ICN: inhibidores de la calcineurina
IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina
PA: presión arterial
rTR: receptor de trasplante renal
RVS: resistencia vascular sistémica
SRA: sistema renina angiotensina
TOS: trasplante de órgano sólido

Síntesis Inicial

La hipertensión arterial ocurre con elevada frecuencia en receptores de órganos sólidos y es un factor de riesgo independiente de mortalidad como de pérdida de injertos. Múltiples factores contribuyen a su presencia, entre los que se destacan las características del donante (edad, antecedentes de HTA, función renal previa), los inmunosupresores utilizados y la disfunción crónica del injerto. La estenosis de la arteria renal, presente en hasta un 20% de los casos, es una forma corregible de HTA en el postrasplante. El objetivo sugerido de presión arterial es <130/80 mm Hg, e incluye para ello medidas generales y farmacológicas (bloqueantes cálcicos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y diuréticos).

INTRODUCCIÓN

La HTA es uno de los hallazgos más frecuentes en pacientes receptores de TOS. Un 70 a 90% de esta población tiene registros elevados de PA o requiere medicación antihipertensiva. Por otra parte, en rTR la presencia de HTA constituye un factor de riesgo independiente en términos de supervivencia del paciente, así como del injerto renal.¹ A su alta prevalencia y efecto deletéreo, hay que sumarle el pobre control logrado en el manejo de la PA en estos pacientes, aunque cabe destacar la dificultad que representa el uso de criterios disímiles en la definición de HTA en rTR (generalmente $\geq 140/90$ mm Hg).

La patogénesis de la HTA en el rTR es multifactorial (tabla 57-1)² y las modalidades de manejo farmacológico no han sido aún bien definidas. Entre los más destacados se encuentran el tipo de donante, el esquema inmunosupresor utilizado, la función del injerto renal y la nefropatía de base.

CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

Hay dos aspectos bien definidos en los donantes que resultan en mayor riesgo de HTA. En un estudio sobre 85 rTR se encontró HTA o un mayor requerimiento de fármacos antihipertensivos en los rTR de donantes con historia familiar de HTA respecto

Tabla 57-1 Factores asociados a HTA en el postrasplante renal**TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR:**

- esteroides
- inhibidores de la calcineurina (CsA, FK)

DISFUNCIÓN DEL INJERTO:

- rechazo agudo
- nefropatía crónica del trasplante
- uropatía obstructiva
- procesos glomerulares de novo
- enfermedad renal recurrente

HIPERTENSIÓN PRIMARIA DEL RECEPTOR**HIPERTENSIÓN PRIMARIA DEL DONANTE****ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL****EFEECTO PRESOR DE LOS RIÑONES NATIVOS**

OTROS: obesidad, hipercalcemia, fistula arteriovenosa posterior a biopsia renal, tiempo de isquemia fría y caliente, donante añoso.

de aquellos que provenían de familias sin este antecedente.³ Por otra parte, el riesgo de HTA en el postrasplante aumenta un 28% por cada 10 años que aumenta la edad del donante. Estos aspectos son de análisis frecuente en la actualidad ante la aceptación de órganos provenientes de donantes fallecidos no óptimos (añosos, con HTA, o fallecidos por ACV).

ROL DE LOS INMUNOSUPRESORES

Inhibidores de la Calcineurina

Hoy se dispone de varios inmunosupresores (tabla 57-2) y esquemas, con alto grado de éxito en la supervivencia tanto de los injertos como de los pacientes. Sin embargo, los ICN, y muy especialmente FK, son usados en más del 90% de los rTR asociados o no a esteroides.

Es bien conocido el potencial hipertensor de los ICN. En receptores de trasplantes no renales, como corazón o médula ósea, los pacientes tratados con CsA presentan HTA en un orden mayor al 60%.

Los ICN generan HTA por un incremento de la resistencia vascular sistémica y renal (afectando primariamente la arteriola aferente). Los mecanismos descritos incluyen la activación del sistema SRA, endotelina y tromboxano A₂, a la vez que reducen la producción de vasodilatadores como las prostaciclina y el óxido nítrico. Otras vías por la que los ICN podrían generar ERC y cambios vasculares serían a través de la activación de procesos proinflamatorios mediados por TGFβ en forma directa o indirecta. Por otra parte, los ICN promueven sobreexpresión de proteínas SMAD-2 y SMAD-3, que inducen a factores de crecimiento, daño endotelial, proliferación celular con consecuente reducción del filtrado glomerular, retención de sodio y disfunción crónica del injerto. Muchos de estos pacientes cursan con un estado de sobreexpansión del volumen extracelular y un nivel de renina plasmática inapropiadamente alto, hechos que contribuyen al desarrollo de HTA (fig. 57-1).

El mecanismo de acción de otros ICN es semejante, pero la presencia de HTA es menos común y más leve con el uso de FK. En un estudio randomizado los rTR tratados con FK tenían menos HTA, y en un seguimiento a 5 años postrasplante quienes tomaban FK tenían prescritas un menor número de medicamentos anti-hipertensivos.⁴ Otro estudio mostró que el cambio de CsA a FK se acompañaba de una significativa reducción de las cifras de PA, al igual que con los esquemas de minimización de las dosis de CsA o en caso de remplazo por inhibidores de la m-TOR (sirolimus).⁵

Esteroides

Estudios iniciales han vinculado el uso de esteroides con HTA. Existe un mayor riesgo de HTA por su uso en altas dosis en las fases tempranas del postrasplante o en casos de tratamientos antirechazo. Sin embargo, su rol en la generación de HTA en el largo plazo es más controvertido. Hay reportes donde la suspensión de los esteroides en pacientes estables resulta en una caída de las cifras de PA —más aún si estos eran previamente hipertensos— mientras que un trabajo randomizado de suspensión de esteroides versus una dosis de mantenimiento de 5 mg/día no encontró diferencias significativas en la incidencia de HTA o el número de medicamentos antihipertensivos utilizados. En un metaanálisis reciente, que incluyó 5367 pacientes, la suspensión o reducción de los esteroides trajo aparejada una reducción de la incidencia de HTA (RR 0,90 CI 0,85 a 0,94, p<0,0001).⁶

Otros inmunosupresores (sirolimus, everolimus, belatacept) están menos vinculados a HTA y esto ha sido señalado en algunos ensayos de cambio, suspensión o no uso de ICN. A pesar de este beneficio, los cambios a estos esquemas sin ICN se aplican a poblaciones de bajo riesgo inmunológico, ya que se acompañan de un mayor riesgo de rechazo agudo.

DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO RENAL

La ERC en rTR tiene básicamente dos vertientes. Una de sustrato inmunológico, que se reconoce como rechazo crónico y es la causa más frecuente de pérdida de injertos. La segunda engloba a todas aquellas causas capaces de generar de-

Tabla 57-2 Inmunosupresores de mantenimiento en TOS

Glucocorticoides	Prednisona
	Metilprednisona
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina
	Tacrolimus
Inhibidores de la síntesis de purinas	Azatioprina
	Micofenolato mofetil
	Micofenolato sódico
Inhibidores de mTOR	Sirolimus
	Everolimus

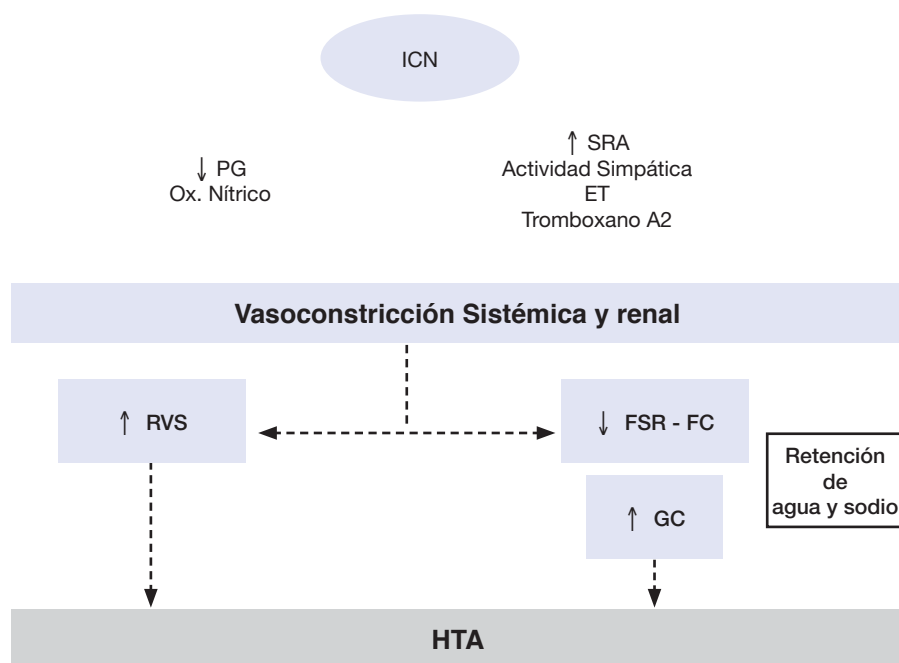


Figura 57-1: Mecanismos de inducción de HTA por ICN

terio funcional renal progresivo no mediado por respuesta inmune. En este segundo grupo la nefrotoxicidad por los ICN parece constituir la principal razón. Es muy significativo que la expresión histológica, que culmina con el complejo de fibrosis intersticial y atrofia tubular, tenga como sustrato la proliferación subintimal de la pared arteriolar.

La disfunción crónica del injerto renal se asocia con frecuencia a HTA e implica un mayor riesgo de mortalidad de los rTR, y es la segunda causa de pérdida de injertos.

RIÑONES PROPIOS

La asociación entre riñones nativos e HTA data de la era pre-CsA, ya que se observó una prevalencia menor de HTA en rTR previamente nefrectomizados. El mecanismo propuesto es la liberación no controlada de renina por los riñones remanentes, con el consecuentemente aumento de angiotensina II.

ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL DEL INJERTO

La HTA secundaria a la EAR del injerto es una causa corregible de HTA. Puede diagnosticarse en cualquier momento en la evolución del trasplante, pero usualmente ocurre en los primeros meses que siguen al implante. Un dato de interés es que la EAR puede ser causa de disfunción del injerto sin mayores cambios en el comportamiento de la PA. De ello resulta que no es infrecuente que una biopsia renal preceda a la realización de una arteriografía.

Los factores de riesgo para la EAR incluyen características del donante, dificultades en la ablación o al momento de cirugía de banco del injerto, la técnica quirúrgica (por ej., defectos de sutura o trauma del vaso), la enfermedad ateros-

clerótica, la infección por citomegalovirus y el retardo en la función del injerto.

La prevalencia de EAR es difícil de conocer, en parte por diferencias en la definición y modalidades de diagnóstico. Así es que los reportes varían de un 1 al 23%. Como en otros escenarios de EAR en riñón único el uso de inhibidores del SRA pueden producir un súbito incremento de las cifras de creatinina, hecho que es sugestivo, pero no diagnóstico de esta condición. La HTA de difícil manejo, el edema pulmonar y una elevación aguda de la PA son otras de las manifestaciones clínicas comunes de este trastorno. El diagnóstico de certeza se obtiene por medio de una arteriografía selectiva de la arteria renal del injerto. Sin embargo, dado el carácter invasivo de la arteriografía y la potencial nefrotoxicidad de los contrastes yodados, se han evaluado varias alternativas para el diagnóstico de EAR. Estos incluyen la ecografía doppler, la resonancia magnética, la angiotomografía computada helicoidal y el renograma. Todos ellos tienen la ventaja de ser procedimientos no invasivos.⁷

La resolución de una EAR, como en el caso de los riñones nativos, es por angioplastia (con o sin stent) o por cirugía. La angioplastia percutánea con balón suele ser técnicamente exitosa hasta en un 80% de los casos. Puede presentar dificultades técnicas, en especial en pacientes con acodamiento del hilio. La corrección quirúrgica es de igual forma exitosa en buenas manos, sin embargo, la reintervención de un implante es un escenario complejo que puede acompañarse de la pérdida del injerto en hasta un 30% de los casos.

TRATAMIENTO DE LA HTA EN rTR

El tratamiento de la HTA postrasplante no es muy diferente del tratamiento propuesto para la población general. En un estudio colaborativo se demostró que la reducción de las

cifras de PA sistólica por debajo de 140 mm Hg reduce la mortalidad aun en el largo plazo y especialmente, por razones cardiovasculares, en aquellos menores de 50 años.⁸

Desde hace algunos años se han implementado guías para el manejo de pacientes con ERC, incluidos los rTR. En una reciente publicación, las K/DIGO recomiendan el control de la PA en cada visita, en tanto que el objetivo de PA deberá ser <130/80 mm Hg.⁹ La presencia de proteinuria impone criterios más estrictos, por lo que resulta válido aplicar lo que se recomienda desde las guías europeas en ERC, que llevan este objetivo a 125/75 mm Hg.¹⁰

Medicamentos antihipertensivos

No hay una recomendación formal sobre el tipo de agente hipotensor a utilizar y, por cierto, todos los antihipertensivos podrían ser usados en rTR. Sin embargo, la elección dependerá no solo de la eficacia en el control de la PA. El posible impacto en la función del injerto o consideraciones farmacológicas para evitar interacciones no deseables con los inmunosupresores deben ser tenidos en cuenta a la hora de prescribir el tratamiento de HTA en trasplantados. Las clases más comúnmente utilizadas son los diuréticos, BC, los IECA y ARA II.

- **Bloqueantes Cálccicos:** Los BC son usados con frecuencia por su probada eficacia y capacidad de reducir la vasoconstricción renal inducida por CsA. Además, el bloqueo de los canales de calcio, especialmente a nivel mitocondrial, sería protector de la injuria sobre la célula tubular renal de los ICN.

Varios trabajos han evaluado la eficacia de los BC en rTR. En una revisión sistemática de 29 estudios con 2262 pacientes que comparó el uso de BC contra placebo o ningún tratamiento, así como en siete estudios con 405 pacientes que compararon los BC con IECA, se encontró que los BC son los agentes antihipertensivos más eficaces. En la comparación con el placebo o ningún tratamiento, el uso de BC se asoció con una disminución significativa en la pérdida del injerto (RR 0,75, IC 95% 0.59-0.99) y una mejoría en la tasa de filtración glomerular (diferencia media de 4,45 ml/min, IC 95% 2.22-6.68). En la comparación de los BC con los IECA, estos últimos se asociaron con una disminución de la tasa de filtración glomerular (diferencia media de 11,48 ml/min, IC 95%: -5,75 a -7,21) y el aumento en la incidencia de hipercalemia (RR 3,76, IC 95% 1,89-7,43).¹¹

No todos los BC se usan por igual, dado el riesgo de interacción medicamentosa. Así, los BC no-dihidropiridínicos compiten a nivel de la citocromo P450 con el metabolismo de los ICN, como también de los inhibidores de la m-TOR (sirolimus o everolimus). Algunos grupos recurren a su uso para lograr niveles adecuados de estos inmunosupresores con dosis más bajas de ellos.

- **Inhibidores del SRA:** Es bien conocida la eficacia de estas familias de antihipertensivos, más aún en el escenario de ERC, por sus propiedades antiproteinúricas como por su efecto en la preservación de la función renal. El SRA

tiene un interés adicional al manejo de la PA, ya que su activación es partícipe importante en mecanismos proliferativos de reparación en la injuria.

En los rTR, los IECA y ARA II han mostrado éxito equivalente en el tratamiento de la HTA. A su vez, hay reportes que indican que el uso de IECA reduce el riesgo de mortalidad por infarto de miocardio y mejora la supervivencia en aquellos con insuficiencia cardíaca. En una revisión sistemática de estudios randomizados se compararon estos agentes contra placebo, ningún tratamiento y BC. De ese análisis resultó que en comparación con los BC, los IECA se asociaron con una disminución del filtrado glomerular (-11,48 ml/min, IC 95%: -5,75 a -7,21), del nivel de proteinuria (-0,28 g/24 horas, 95%: -0,47 a -0,10) y del valor de la hemoglobina (diferencia media de -1,3 g/dL, IC del 95% - 0.57 a -1.02), y mayor riesgo de hipercalemia (RR 3,76, IC 95% 1,89-7,43).¹¹ No hay datos concluyentes sobre preservación del filtrado glomerular o tasa de pérdida de injertos con el uso de IECA o ARA II. Pero, a igual control de PA que con otros agentes, existen varios estudios retrospectivos de rTR con nefropatía crónica del injerto en los que estos medicamentos disminuyen la progresión de la ERC y, posiblemente, la mortalidad.

Dentro de este grupo debe considerarse al inhibidor directo de la renina, AKN. Sin embargo, al momento hay pocos reportes y sin resultados concluyentes. Un grupo español sí encontró un efecto aditivo al bloqueo con IECA más ARA II en 16 rTR con deterioro funcional y proteinuria mayor al gramo, adicionalmente observó un mejor control de la PA sin cambios en la función renal ni el potasio sérico.¹² Por otra parte, en un modelo experimental de trasplante, AKN no mostró ventajas al compararlo con candesartan.¹³

En rTR, los efectos adversos más corrientes de estos fármacos son: hipercalemia, alteración funcional renal y anemia. La asociación de un ICN con IECA o ARA II se acompaña de mayor riesgo de elevación del potasio sérico, por lo que estos pacientes deben ser monitoreados con frecuencia. En los rTR tratados con sirolimus se ha observado que el uso de IECA predispone a angioedema, por lo cual los ARA II son la mejor elección en presencia de este inmunosupresor.

Finalmente, cabe señalar que tanto los IECA como los ARA II tienen indicaciones adicionales al manejo de la PA. Tal es el caso del manejo de la eritrocitosis postrasplante o la elección de un ARA II en pacientes con hiperuricemia o gota, ya que reduce moderadamente la uricemia.

Un diurético puede ser necesario en pacientes con disfunción del injerto, en los que la expansión de volumen a menudo contribuye a la subida de la presión arterial.

HTA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE NO RENAL

En receptores de trasplante cardíaco la prevalencia de HTA es mayor al 90%. Dislipemia, diabetes y ERC son asocia-

ciones frecuentes en este grupo de receptores. Al igual que en rTR, los factores causales de HTA son variados, si bien debe reconocerse el componente de expansión de volumen en los períodos inmediatos al implante cardíaco. Se sugiere también como factor adicional a la activación simpática.

En receptores de trasplante hepático la HTA es reportada en más del 50% de los receptores.

En ambas poblaciones los ICN han sido asociados con ERC e HTA. Experiencias de reducción o remplazo de los ICN por micofenolato mofetil o sirolimus se han acompañado de menor incidencia de HTA y menor progresión de deterioro funcional renal.¹⁴

El manejo farmacológico en estos receptores en nada difiere, hasta momento, del señalado en rTR.

Bibliografía sugerida

1. Ponticelli, C.; Cucchiari, D. y Graziani, G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2011; 24: 523-533.
2. Midtvedt, K. y Hartman, A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1166-1169.
3. Guidi, E.; Cozzi, M.G.; Minetti, E y Bianchi, G. Donor and recipient family histories of hypertension influence renal impairment and blood pressure during acute rejections. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2102-2107.
4. Vincenti, E.; Jensik, S.C. y col. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73: 775-782.
5. Johnson, R.W.; Kreis, H. y col. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72: 777-786.
6. Knight, S.R. y Morris, P.J. 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.
7. Bruno, S.; Remuzzi, G. y Ruggenti, P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:134-141.
8. Opelz, G. y Döhler, B. Collaborative Transplant Study (CTS). Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005; 5: 2725-2731.
9. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010; 77: 299-311.
10. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.5.2. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 4: 25-26.
11. Cross, N.B.; Webster, A.C. y col. Antihypertensive for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009; 88: 7-18.
12. López, V.; Martín, M. y col. Renin-angiotensin system dual blockade using angiotensin receptor plus aliskiren decreases severe proteinuria in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42: 2883-2885.
13. Rusai, K.; Schmaderer, C. y col. Direct renin inhibition in a rat model of chronic allograft injury. *Transplantation* 2011; 92: 999-1004.
14. Zbroch, E.; Malyszko, J. y col. Hypertension in solid organ transplant recipients. *Ann Transplantation* 2012; 17: 100-107.