

IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Joan Manuel Díaz Gómez

Universitat Autònoma de Barcelona

2008

IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Autor:

Joan Manuel Díaz Gómez

Tesis para optar al grado de doctor en
Medicina y Cirugía

Dirección:

**Xavier Bonfill Cosp
Ricard Solà Puigjaner**

Departament de Medicina
Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2008

A Núria, Pol i Joana per la seva paciència, comprensió i suport.

A mis padres, por saber inculcarme el valor de estudiar.

Als meus companys del Servei de Nefrologia de la Fundació Puigvert.

Als donants d'òrgans, sense ells el trasplantament no fóra possible.

AGRADECIMIENTOS

Durante los últimos años, en los que he realizado el presente trabajo, he compartido experiencias personales y profesionales con un grupo de personas a las que me gustaría dar mi más profundo agradecimiento:

A Xavier Bonfill y a Ricard Solà por haber aceptado dirigir este trabajo, por su rigurosidad científica, pero también por su paciencia y su amabilidad.

A Ignasi Gich por su ayuda en todo el análisis estadístico.

A Zulema Sainz por su ayuda en la elaboración de la base de datos y del manual de recogida y codificación de datos.

A Núria Viñolas por su ayuda en la confección del manuscrito.

ÍNDICE

	Página
ABREVIATURAS	1
1. RESUMEN ESTRUCTURADO	3
2. INTRODUCCIÓN.....	7
2.1. Riesgo cardiovascular en la población general.....	7
2.2. Riesgo cardiovascular en pacientes trasplantados renales	9
2.3. Hipertensión arterial.....	12
2.4. Diabetes.....	14
2.5. Dislipemia	15
2.6. Tabaquismo	16
2.7. Otros factores de riesgo cardiovascular	16
3. JUSTIFICACIÓN.....	19
4. HIPÓTESIS.....	21
5. OBJETIVOS.....	23
5.1. Objetivo general.....	23
5.2. Objetivos específicos	23
6. MATERIAL Y MÉTODOS	25
6.1. Diseño del estudio	25
6.2. Marco	25
6.3. Participantes	25
6.4. Variables de interés	26
6.5. Medidas	27
6.6. Tamaño de la muestra.....	27
6.7. Métodos estadísticos	28

7.	RESULTADOS	31
7.1.	Descripción de la muestra	31
7.2.	Descripción de la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes trasplantados renales	33
7.3.	Descripción de la evolución temporal de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales	35
7.3.1.	Hipertensión arterial.....	35
7.3.2.	Diabetes.....	37
7.3.3.	Dislipemia	39
7.3.4.	Tabaquismo	40
7.3.5.	Otros factores de riesgo cardiovascular	41
7.4.	Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la morbi-mortalidad cardiovascular del paciente trasplantado renal.....	43
7.5.	Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la supervivencia del injerto renal y del paciente trasplantado renal.....	52
7.6.	Análisis de los factores pronósticos que influyen en la mortalidad de los pacientes trasplantados renales después de un primer evento cardiovascular	72
8.	DISCUSIÓN.....	79
8.1.	Resumen de objetivos y métodos.....	79
8.2.	Descripción de la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes trasplantados renales	79
8.3.	Descripción de la evolución temporal de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales.....	81
8.3.1.	Hipertensión arterial.....	81
8.3.2.	Diabetes.....	83

8.3.3. Dislipemia	85
8.3.4. Tabaquismo	86
8.3.5. Otros factores de riesgo cardiovascular	88
8.4. Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la morbi-mortalidad cardiovascular del paciente trasplantado renal.....	89
8.5. Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la supervivencia del injerto renal y del paciente trasplantado renal.....	99
8.6. Análisis de los factores pronósticos que influyen en la mortalidad de los pacientes trasplantados renales después de un primer evento cardiovascular	113
8.7. Fortalezas y debilidades del estudio.....	114
9. CONCLUSIONES	117
10. BIBLIOGRAFÍA.....	119
11. ANEXOS.....	141
11.1. Protocolo de definición de variables	141
11.2. Manual de recogida y codificación de datos	145

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetil salicílico
ADA	Asociación americana diabetes
ARA II	Antagonistas receptor angiotensina
AZA	Azatioprina
CsA	Ciclosporina
DM	Diabetes mellitus
ECV	Evento cardiovascular
GBA	Glucemia basal alterada
HbsAg	Antígeno Australia
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HTA	Hipertensión arterial
IECA	Inhibidor enzima conversión angiotensina
IMC	Índice masa corporal
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MDRD	Modification Diet Renal Disease
MMF	Micofenolato mofetil
NCEP	National Cholesterol Education Program
PA	Presión arterial
PTH	Parathormona
TAC	Tacrolimus
TR	Trasplante renal
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivos

El objetivo fundamental del presente trabajo de tesis es estudiar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la morbi-mortalidad cardiovascular, sobre la supervivencia del injerto renal y sobre la supervivencia del paciente trasplantado renal.

Material y métodos

Estudio con diseño longitudinal, de cohortes prospectivo y retrospectivo con una muestra aleatorizada de 250 pacientes trasplantados renales en el período 1980-2004. Estudio de múltiples variables independientes a lo largo del seguimiento y su relación con las variables dependientes (evento cardiovascular, pérdida del injerto renal y muerte del paciente) mediante análisis bivariantes y multivariantes.

Resultados

El 23.6% de los pacientes tuvieron un evento cardiovascular después del trasplante renal. El hábito tabáquico y el índice de Charlson en el momento del trasplante, junto a la presión arterial diastólica y al colesterol total post-trasplante, son las variables predictoras más importantes de evento cardiovascular post-trasplante renal.

El 26% de los pacientes perdieron su injerto renal. La presión arterial diastólica, el filtrado glomerular, el nivel de albúmina plasmática, el ejercicio físico y la edad del donante son los factores predictores más importantes de la supervivencia del injerto renal.

El 16% de los pacientes fallecieron. La presión arterial diastólica, el nivel de LDL-colesterol, el ejercicio físico, la edad del receptor, la edad del donante y el índice de Charlson en el momento del trasplante son los factores más importantes en la predicción de la supervivencia del paciente trasplantado renal.

Un filtrado glomerular bajo, la hipoalbuminemia y un producto calcio-fósforo elevado son factores de riesgo de mortalidad después de un evento cardiovascular post-trasplante renal.

Discusión

Una de las aportaciones del estudio es la influencia negativa de los factores de riesgo cardiovascular mayores sobre la evolución del paciente trasplantado renal, de la que se deriva la necesidad de establecer intervenciones terapéuticas enérgicas y precoces. Otro interesante aspecto a comentar es el gran beneficio que la práctica de ejercicio físico regular confiere a este grupo poblacional. Por otro lado, todas aquellas medidas encaminadas a mejorar el filtrado glomerular son básicas en la evolución tanto del injerto como del paciente trasplantado renal.

Aunque existe la limitación de que parte del estudio ha sido retrospectivo, la precisión de los datos es alta y el análisis de las variables ha sido longitudinal lo que confiere una mayor consistencia a los resultados encontrados. Asimismo, se ha realizado un amplio seguimiento de los pacientes después de haber padecido un evento cardiovascular, hecho muy poco frecuente en el análisis de la patología cardiovascular después del trasplante renal.

Conclusiones

Los factores de riesgo cardiovascular mayores tienen un impacto negativo sobre la evolución del paciente trasplantado renal. La corrección de los factores de riesgo cardiovascular modificables debe ser precoz, en especial el abandono del tabaquismo en fases precoces de la enfermedad renal crónica, y la reducción de las cifras de presión arterial y de los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Riesgo cardiovascular en la población general

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y la tercera causa en los países en vías de desarrollo, representando el 30% de las muertes en el mundo. Aunque la mortalidad cardiovascular global ha disminuido en las últimas décadas principalmente a expensas de la reducción de la incidencia de accidente vásculo-cerebral, la de origen coronario persiste prácticamente igual y aumenta progresivamente la debida a la insuficiencia cardiaca congestiva¹.

En España, la enfermedad cardiovascular también es responsable de casi la mitad de las muertes^{2,3}. Igual que ocurre en el resto del mundo, la incidencia de eventos cardiovasculares tiene una importante variabilidad según el área geográfica que se estudie⁴. En una reciente revisión⁵ que analizó los registros de base poblacional españoles como el REGICOR⁶, el estudio de Manresa⁷, el IBERICA⁸ y el MONICA⁹, también se objetivó una importante variabilidad de los resultados, dependiendo de la procedencia de la población estudiada.

El conocimiento de los principales factores de riesgo cardiovascular es fundamental a la hora de instaurar la prevención más eficiente y reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular. Estos factores de riesgo cardiovascular¹⁰ se han intentado clasificar de varias maneras atendiendo a la posibilidad de modificarlos y a su impacto relativo (mayores, predisponentes y acompañantes).

Predecir las posibilidades que tiene una persona de padecer un evento cardiovascular es un reto médico que hasta ahora no ha sido solventado de forma completa¹¹. Los grandes estudios epidemiológicos de observación como los estudios de Framingham^{12,13}, el estudio REGICOR⁶ y el estudio SCORE¹⁴, han permitido identificar las variables que se asociaban a una mayor probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular.

Los factores de riesgo cardiovascular mayores (edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo) se han ido conociendo a través de los estudios de Framingham y se han correlacionado de forma independiente con todas las formas de enfermedad arteriosclerótica (fundamentalmente cardiopatía isquémica), pudiendo llegar a explicar hasta el 90% del riesgo cardiovascular¹⁵.

Posteriormente, el estudio INTERHEART¹⁶ permitió definir 9 variables a las que atribuir el 90% del riesgo de presentar un infarto de miocardio. La hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia, el tabaquismo, la obesidad y el estrés fueron los factores de riesgo, mientras que la ingesta de fruta y verdura, la actividad física y el consumo de alcohol eran factores protectores. No obstante, otros factores de riesgo cardiovascular enmarcados en el grupo de predisponentes y acompañantes (malnutrición, niveles elevados de homocisteína, fibrinógeno, proteína C reactiva, etc.), van adquiriendo progresivamente mayor importancia.

En la última década, se han definido nuevos parámetros clínicos y bioquímicos asociados con inflamación y trombogenicidad, que tienen relación con el riesgo vascular. Sin embargo, cuando estos parámetros se utilizan para mejorar la predicción de eventos cardiovasculares basados en los factores cardiovasculares mayores, no aportan una mejoría significativa. Así, en un estudio reciente¹⁷, la incorporación de hasta diez parámetros bioquímicos a los factores de riesgo cardiovascular mayores para calcular el riesgo cardiovascular no mejoró la predicción basada solamente en éstos últimos. Todos estos esfuerzos se han llevado a cabo porque la prevención de las enfermedades cardiovasculares se ha convertido en una prioridad de política sanitaria por sus repercusiones económicas y sociales^{1,18}.

Un metanálisis de 48 estudios transversales realizados en España entre 1990 y 2003, analiza la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en la población española¹⁹. Del estudio destacan una serie de datos reflejados en la Tabla 1, que pueden acercarse mucho a la prevalencia real de los factores de riesgo cardiovascular en la población española.

Aparte de todos los factores de riesgo cardiovascular comentados previamente, cada vez existen más datos para considerar a la enfermedad renal crónica como un factor de riesgo cardiovascular independiente en la población general^{20,21}. Este aspecto es relevante ya que un elevado porcentaje de pacientes trasplantados renales tienen un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min.

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en la población general española

	Hombres	Mujeres
Hipertensión arterial	34.8 %	33.0 %
Diabetes mellitus	11.7 %	8.4 %
Hipercolesterolemia	20.9 %	22.8 %
Tabaquismo	41.1%	24.3 %
Obesidad	17.9 %	23.2 %

2.2. Riesgo cardiovascular en pacientes trasplantados renales

En los últimos años, estamos asistiendo a una mejoría de la supervivencia del injerto renal a largo plazo, sobretudo por la disminución de la incidencia de rechazo agudo gracias al impacto de los nuevos inmunosupresores²². Todo ello ha conducido a una disminución de la pérdida de injertos por nefropatía crónica del trasplante. La muerte debida a infecciones oportunistas también ha ido disminuyendo gracias a la profilaxis antiinfecciosa implantada, pero en cambio, ha ido aumentando progresivamente la incidencia de mortalidad de origen cardiovascular^{23,24,25,26}, llegando a representar ya en algunos registros^{27,28,29} la causa más frecuente de pérdida del injerto renal.

La prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes trasplantados renales es del 13-22%, según los diferentes estudios publicados. La prevalencia de cardiopatía isquémica es del 6-14%, la de enfermedad cerebrovascular del 2-8% y la de arteriopatía periférica del 3-11%^{30,31 32}. Según datos publicados por nuestro grupo, el 16% de los pacientes trasplantados renales han tenido un evento cardiovascular no fatal en los 5 primeros años del trasplante³³.

El riesgo anual de muerte de origen cardiovascular es del 3.5-5% según diferentes estudios, lo que representa unas 50 veces más que en la población general^{34,35}. Por otro lado, los casos incidentes de insuficiencia cardiaca congestiva son tres veces más frecuentes en los pacientes trasplantados que en la población general³⁶, la muerte por accidente cerebro-vascular también es mucho más frecuente en este grupo poblacional³⁷ y el síndrome coronario agudo es muy prevalente, tanto en el período precoz post-trasplante renal como a largo plazo^{35,38}.

Aunque la mortalidad anual en los pacientes trasplantados renales es superior a la de la población general, es menor que la de los pacientes que permanecen en lista de espera de trasplante renal y sensiblemente inferior a la de los pacientes en diálisis, según diferentes estudios publicados^{32,34,39,40}. Datos similares se han comunicado en nuestro medio, ya que según el "Registre de Malalts Renals de Catalunya", la mortalidad de los pacientes en tratamiento sustitutivo renal en el año 2004 fue globalmente del 9.9%: 15.4% en hemodiálisis, 13.6% en diálisis peritoneal y 1.8% en trasplante renal²⁸.

Considerando que la tasa bruta de mortalidad española es del 0.9 %⁴¹, podemos asumir que los pacientes trasplantados renales tienen una mortalidad superior a la población general y que es fundamentalmente debida a enfermedades cardiovasculares.

Los datos de los primeros 1000 pacientes trasplantados renales del programa de Trasplante Renal de Fundació Puigvert-Hospital de Sant Pau, en el que fallecieron el 11.4 % de los mismos durante el seguimiento, también sugieren este alto riesgo cardiovascular, ya que el 38% de las muertes tuvieron un origen cardiovascular, el 26% infeccioso, el 21% neoplásico y el 15% restante de otros diversos orígenes. Estos resultados son más claros todavía en el grupo de pacientes mayores de 60 años, en los que la mortalidad es más alta (22.5%) y la mayoría (43.6%) fallecieron por un evento cardiovascular⁴².

Este aumento de prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes trasplantados renales puede deberse a tres motivos: a determinados cambios epidemiológicos y demográficos, a la disminución de la mortalidad en el post-trasplante renal inmediato (sobre todo por la menor tasa de mortalidad infecciosa oportunista) y al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular. Los cambios epidemiológicos y demográficos acaecidos últimamente son el aumento de la prevalencia de hipertensión arterial y diabetes en los pacientes en programa crónico de diálisis, el aumento de la edad del paciente que recibe un trasplante renal (18.2% mayores de 64 años), el aumento de la edad del donante (30.3% mayores de 60 años), el mayor porcentaje de donantes que mueren por causas diferentes al traumatismo craneo-encefálico y el aumento de retrasplantes, que actualmente representan el 15-20% de los trasplantes renales²⁸.

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular mayores en trasplante renal es alta y sensiblemente superior a la de la población general^{39,43,44,45}. No obstante, en algunos estudios^{46,47}, estos factores de riesgo cardiovascular mayores no han sido unos buenos predictores de enfermedad cardiovascular por su alta prevalencia, por la falta de seguimiento a largo plazo y porque la intervención terapéutica en alguno de ellos, como la utilización de antihipertensivos e hipolipemiantes, pueden haber influido en los resultados. En cambio, en otros estudios sí que se han demostrado como buenos predictores^{48,49}, igual que ocurre en la población general.

Aparte del aumento de prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular mayores respecto a la población general, no hay que olvidar que existen otros factores específicos del paciente trasplantado renal (anemia, aumento del producto fosfo-cálcico, insuficiencia renal, proteinuria, etc.) que pueden tener un mayor peso específico que en la población general y que están presentes en mayor o menor medida en las diferentes etapas por las que pasa el paciente trasplantado renal (enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante). Por ello, tanto los factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular pre-trasplante van a tener un impacto muy importante en el desarrollo de patología cardiovascular post-trasplante renal^{50,51,52}. En nuestro grupo, hemos observado que el 6% de los pacientes trasplantados tenían cardiopatía isquémica bien documentada antes del trasplante renal³³.

El comportamiento de los factores de riesgo cardiovascular puede ser diferente en los pacientes trasplantados renales. De hecho, en un estudio publicado por Kasiske y cols.⁵³ en el que se comparaba el riesgo cardiovascular según el Score de Framingham en 1124 trasplantados renales con la población general, se observó que la edad, el sexo, la presión arterial y los niveles de colesterol tenían un comportamiento similar en las dos poblaciones, pero el papel que jugaban la diabetes y el hábito tabáquico era mucho más relevante en la población trasplantada renal que en la población general.

A continuación, se revisan con más detalle los factores de riesgo cardiovascular que tienen una especial relevancia en el paciente trasplantado renal.

2.3. Hipertensión arterial

La prevalencia de hipertensión arterial post-trasplante renal es muy elevada, oscilando según las series entre 60-90%^{33,39,54,55}, ya que la definición ha ido cambiando a lo largo de los años. Esta prevalencia varía según el momento post-trasplante renal en el que se determine la presión arterial.

La definición de HTA formulada por el Séptimo Informe de la “Joint National Commettee” para el tratamiento de la HTA⁵⁶ y por las Guías Europeas de HTA⁵⁷, son vigentes en el paciente trasplantado renal según las guías KDOQI⁵⁸. En la actualidad, un paciente trasplantado renal se considera hipertenso cuando la presión arterial clínica es mayor de 140/90, cuando la presión arterial ambulatoria es superior a 135/85, cuando mediante monitorización ambulatoria de 24 horas la media diurna supera 135/85 o bien cuando recibe tratamiento antihipertensivo.

El control de la presión arterial en el paciente trasplantado renal debería ser prioritario ya que es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y como tal ejerce su efecto tanto en la morbi-mortalidad del paciente como en la supervivencia del injerto renal^{54,59,60}. Los objetivos de control para el paciente trasplantado renal también se han ido modificando con el tiempo y podemos también extrapolarlos de los documentos comentados anteriormente^{56,57,58}. El control óptimo puede establecerse en cifras de presión arterial inferiores a 130/80 y si hubiera proteinuria mayor de 1 gramo/día la presión arterial debería ser menor de 125/75. No obstante, llegar a estos grados de control no es fácil. Opelz y cols.⁶¹ en su estudio con cerca de 30000 pacientes demostró que la presión arterial elevada tenía un impacto negativo en la supervivencia del injerto renal, pero no existen estudios randomizados que demuestren que el control estricto de presión arterial conlleve a una disminución de la enfermedad cardiovascular post-trasplante renal⁶². En un estudio más reciente⁶⁰ en el que los autores intentan responder a esta pregunta, se observó que la disminución de la presión arterial sistólica en el tiempo aumentaba la supervivencia del injerto. Tampoco está claro si la HTA predispone a la nefropatía crónica del injerto o si esto acontece al revés⁶³.

El tratamiento de la HTA post-trasplante renal no difiere del de la población general, basándose inicialmente en medidas higiénico-dietéticas (supresión del tabaquismo, control del sobrepeso, aumento de la actividad física, reducción de la ingesta de sodio, etc.), pero en la mayoría de casos estas medidas serán insuficientes y se necesitará tratamiento farmacológico. Hasta la actualidad, no

se han realizado estudios con un diseño adecuado para definir el grupo de fármacos antihipertensivos que sería más beneficioso en este tipo de pacientes y las decisiones se han basado en los estudios realizados en pacientes con enfermedad renal crónica, pero parecería razonable que la existencia o no de proteinuria, el nivel de función renal, la diabetes y la enfermedad cardiovascular antes o después del trasplante renal guíen la selección del tratamiento antihipertensivo y poder elegir como primera opción un inhibidor del sistema renina-angiotensina o un calcioantagonista dihidropiridínico. Aparte de estas medidas, es recomendable adecuar la inmunosupresión para colaborar en el control de la presión arterial.

2.4. Diabetes

La prevalencia de diabetes pre-trasplante y de diabetes de novo post-trasplante renal también es elevada. En cuanto a la diabetes pre-trasplante, la prevalencia es del 15-18%^{64,65}, y en la diabetes que debuta después del trasplante todavía oscila más según las series, entre 2-50%⁶⁶. La disparidad de la definición de la diabetes post-trasplante y los cortos períodos de observación explican en gran medida la variabilidad en la prevalencia comunicada.

La prevalencia de diabetes post-trasplante renal durante años ha sido infravalorada y siempre se ha considerado de alrededor del 10% con la definición antigua de la misma (necesidad de insulina durante más de 30 días o glucemia superior a 7.8 mmol/L), pero cuando los nuevos criterios⁶⁷ diagnósticos se aplican a los estudios, esta prevalencia aumenta considerablemente.

Los pacientes con diabetes son ya directamente una población de alto riesgo cardiovascular⁶⁸ y cada vez son más los estudios que demuestran que la diabetes está asociada a un aumento del fallo del injerto⁶⁹ y a un aumento de la mortalidad del paciente sobretodo de causa cardiovascular⁶⁴.

2.5. Dislipemia

La prevalencia de dislipemia post-trasplante renal es alta, oscilando según las series entre 60-75%³⁹, e incluso es superior (mayor del 80%) cuando se aplican las definiciones más estrictas de la KDOQI⁷⁰, pero igual que ocurre en otros factores de riesgo cardiovascular, la definición y el objetivo terapéutico de la dislipemia han ido cambiando a lo largo de los años, y los datos utilizados por los diferentes estudios publicados se han recogido en diferentes períodos de tiempo después de efectuar el trasplante renal.

La definición de dislipemia formulada por el NCEP III consistente en colesterol total superior a 6.21 mmol/L o LDL-colesterol mayor a 3.35 o 4.14 mmol/L (dependiendo de los factores de riesgo cardiovascular acompañantes) o HDL-colesterol menor de 1.03 mmol/L o triglicéridos superiores a 2.26 mmol/L, fueron modificadas ligeramente por las recomendaciones de la KDOQI (colesterol total superior a 5.13 mmol/L o LDL-colesterol mayor a 2.59 mmol/L o HDL-colesterol menor de 1.03 mmol/L o triglicéridos superiores a 1.69 mmol/L) para aplicarlas al paciente trasplantado renal⁷¹.

Así como en la población general existe una relación positiva continua entre el nivel de colesterol total y la enfermedad cardiaca isquémica, en trasplante renal no es tan claro. No obstante, el control de los lípidos parece prioritario en el paciente trasplantado renal ya que es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y puede ejercer un efecto negativo tanto en la morbi-mortalidad del paciente como en la supervivencia del injerto renal. Sin embargo, hay algunos autores que defienden estas hipótesis^{30,72,73} y otros no⁵³.

Los objetivos de control para el paciente trasplantado renal podemos también extrapolarlos del documento anterior⁷¹ y establecerlos en LDL-colesterol menor de 2.6 mmol/L. No obstante, llegar a estos niveles de control no es fácil. Por ejemplo, en el estudio ALERT, la fluvastatina disminuyó en un 32% los niveles de LDL-colesterol (1 mmol/L) respecto al grupo control⁷⁴, pero existen pocos

estudios randomizados que demuestren que la disminución de los valores lipídicos conduzca a una disminución de la enfermedad cardiovascular post-trasplante renal^{74,75}.

Tampoco está claro si la dislipemia predispone a la nefropatía crónica del injerto y si por ello disminuye la supervivencia del injerto renal.

El tratamiento de la dislipemia post-trasplante renal no es diferente al de la población general, basándose inicialmente en medidas higiénico-dietéticas (supresión del tabaquismo, control del sobrepeso, aumento de la actividad física, etc.), pero en la mayoría de casos se necesitará tratamiento farmacológico, fundamentalmente con estatinas. También, es básico adecuar la inmunosupresión para colaborar en el control de la dislipemia.

2.6. Tabaquismo

La prevalencia de tabaquismo en el paciente trasplantado renal es del 25-30% en la mayoría de los estudios publicados. El tabaco en el paciente trasplantado renal puede aumentar el riesgo de cáncer, parece aumentar la incidencia de enfermedad cardiovascular^{26,48,50,76} y probablemente favorece la progresión de la nefropatía crónica del trasplante³⁹, pero hay pocos estudios donde se analice el hábito tabáquico y sus consecuencias después del trasplante. Asimismo, no se conoce bien el impacto de dejar de fumar después del trasplante renal⁷⁷.

2.7. Otros factores de riesgo cardiovascular

La hiperhomocisteinemia se ha correlacionado con la mortalidad coronaria en la población general^{78,79}, pero los ensayos clínicos realizados han mostrado discrepancias entre ellos⁸⁰. Así, un metanálisis estimó que el 10% del riesgo de enfermedad coronaria de la población general era atribuible a los niveles

elevados de homocisteína⁸¹, pero en dos estudios recientes^{82,83} el tratamiento con ácido fólico y complejo vitamínico B no redujo el riesgo de enfermedad cardiovascular recurrente después de un primer evento cardiovascular.

La concentración plasmática de homocisteína se reduce después del trasplante renal, aunque esta disminución parece inferior a la esperada por la mejoría de la función renal. No está claro si la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular independiente en trasplante renal. Así, en un estudio transversal publicado por nuestro grupo³³ no encontramos diferencias estadísticamente significativas a la hora de padecer un evento cardiovascular no mortal según el nivel plasmático de homocisteína.

El fibrinógeno puede ser un predictor independiente de morbi-mortalidad cardiovascular. En un metanálisis⁸⁴ en el que se evaluó el riesgo relativo de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular, el fibrinógeno se situó en la franja intermedia. En esta misma publicación puede apreciarse como la proteína C-reactiva parece ser un marcador más potente. En el mismo estudio de nuestro grupo, se observó que tanto el nivel de fibrinógeno como de proteína C-reactiva eran más altos en el grupo de pacientes que habían tenido un evento cardiovascular no mortal, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, quizás por el tamaño de la muestra³³.

Igual que en la población general, cada vez son más los estudios en trasplante renal que señalan al nivel de función renal y a la proteinuria como factores de riesgo cardiovascular independientes^{85,86}. Por otro lado, existen datos que sugieren que otros factores de riesgo cardiovascular como la obesidad⁸⁷, el metabolismo fosfo-cálcico⁸⁸, la anemia⁸⁹, el ejercicio físico^{90,91} y el nivel de albúmina⁴⁸ influyen en la morbi-mortalidad del paciente trasplantado renal.

Para finalizar, los índices de comorbilidad, entre ellos el índice de Charlson, pueden ser instrumentos de ayuda a la hora de valorar el pronóstico global del paciente trasplantado renal. Las primeras aproximaciones parecen indicar que puede ser útil⁹².

3. JUSTIFICACIÓN

Igual que ocurre en la población general, la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales varía según el país donde se haya realizado el estudio. Existen importantes diferencias entre los estudios realizados en Estados Unidos respecto a los llevados a cabo en Europa.

Otro problema detectado al analizar la literatura médica es que no se ha podido medir adecuadamente el efecto de cada factor de riesgo cardiovascular, ya que las definiciones de los distintos factores de riesgo cardiovascular han ido cambiando a lo largo del tiempo y que no siempre se han analizado en el mismo momento del post-trasplante. El problema radica en saber la fuerza que tiene cada uno de los factores de riesgo cardiovascular para decidir qué intervenciones terapéuticas serían las más eficientes a la hora de reducir la morbi-mortalidad cardiovascular en el paciente trasplantado renal.

Asimismo, tanto la hipertensión arterial como la dislipemia no se han relacionado claramente con la supervivencia del injerto renal o del paciente trasplantado renal, fundamentalmente porque existe una falta de seguimiento a largo plazo en la mayoría de estudios publicados.

De la influencia del tabaquismo en el paciente trasplantado renal hay pocos estudios y cada vez es más importante valorar la evolución de los pacientes trasplantados renales con diabetes de novo.

Hay muy pocos estudios de seguimiento después de que el paciente haya tenido un evento cardiovascular post-trasplante renal y no se conocen los factores pronósticos después del evento cardiovascular.

Por todo ello, pensamos que la presente tesis doctoral puede aportar conocimiento al ya existente.

4. HIPÓTESIS

- La evolución temporal de los factores de riesgo cardiovascular es fundamental a la hora de evaluar su influencia en los eventos cardiovasculares después del trasplante renal, en la supervivencia del injerto renal y en la supervivencia del paciente trasplantado renal.
- Los factores de riesgo cardiovascular mayores son los más importantes para predecir un evento cardiovascular en el paciente trasplantado renal.
- Los factores de riesgo cardiovascular mayores son fundamentales en la evolución del injerto renal y del paciente trasplantado renal.
- La función renal es un factor de riesgo de evento cardiovascular, de pérdida de injerto renal y de mortalidad del paciente trasplantado renal.
- La función renal es un factor pronóstico post-evento cardiovascular en el paciente trasplantado renal.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Describir y estudiar la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y los eventos cardiovasculares en los pacientes trasplantados renales.

5.2. Objetivos específicos

- Describir la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes trasplantados renales.
- Describir la evolución temporal de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con trasplante renal.
- Analizar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la morbi-mortalidad cardiovascular del paciente trasplantado renal.
- Analizar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la supervivencia del injerto renal y del paciente trasplantado renal.
- Analizar los factores pronósticos que influyen en la mortalidad de los pacientes trasplantados renales después de un primer evento cardiovascular.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

El diseño del estudio es un diseño longitudinal, de cohortes prospectivo y retrospectivo.

6.2. Marco

Parte de los datos se han ido recogiendo prospectivamente a partir de 1-1-2003 y el resto se han recogido de forma retrospectiva. La última actualización de los datos de cada paciente (fecha de cierre de base de datos) es de 1-11-2005.

6.3. Participantes

La muestra del estudio consta de 250 pacientes que recibieron su primer trasplante renal en la Fundación Puigvert-Hospital Sant Pau, y representa el 25% de los 1000 trasplantes realizados desde 1980 hasta 2004. La selección de los pacientes ha sido aleatoria y en bloques anuales, con la intención de estudiar un 25% del total de pacientes y repartidos proporcionalmente en cada año para incrementar la representatividad.

Los períodos de seguimiento post-trasplante renal han sido a 1, 3 y 6 meses, y 1, 2, 3, 5, 10, 15 y 20 años. El seguimiento de la evolución de las variables estudiadas se ha realizado analizando la historia clínica y el resultado de las exploraciones complementarias. También se efectuaron entrevistas telefónicas con el fin de clarificar determinadas dudas surgidas de la revisión de la historia clínica.

En la Tabla 2 se exponen el número de seguimientos realizados después del trasplante renal.

Tabla 2. Número de pacientes evaluados en cada corte transversal del estudio

Año post-trasplante	Seguimientos
1	234
2	229
3	219
5	176
10	76
15	16
20	5

6.4. Variables de interés

A fin de poder responder a las cuestiones planteadas en los objetivos se han recogido una serie de variables agrupadas en 6 áreas:

- Identificación del paciente
- Estado del paciente
- Antecedentes familiares
- Datos peritrasplante renal
- Evento cardiovascular
- Seguimiento

La composición de cada una de estas áreas y la definición de las variables están descritas en los anexos “Protocolo de definición de variables” y “Manual de recogida y codificación de datos”.

Las variables dependientes del estudio han sido tres:

- el evento cardiovascular
- la pérdida del injerto renal
- la muerte del paciente

Las variables predictoras o independientes han sido múltiples y están especificadas en el “Protocolo de definición de variables”.

6.5. Medidas

Los métodos de determinación de cada variable están expuestos en el Anexo “Protocolo de definición de variables”.

6.6. Tamaño de la muestra

El número total de trasplantes renales que podían estudiarse era de 1000, aunque debían excluirse los retrasplantes. En su momento, pareció razonable muestrear una cuarta parte de los pacientes, para conseguir una buena relación entre la información conseguida y el esfuerzo realizado en la recopilación de datos. Por tanto, se decidió estudiar a 250 pacientes, escogiéndolos de forma aleatorizada. De esta manera, la actualización de los datos evolutivos así como el seguimiento de los pacientes durante la fase de análisis del presente estudio era posible, sin interferir con la actividad asistencial diaria ni representar un esfuerzo que pudiera comprometer la calidad de la información recogida.

Adicionalmente, se calculó la potencia de dicho tamaño muestral, para la inferencia de la variable principal (evento cardiovascular). La estimación del número de eventos cardiovasculares al inicio del estudio fue de un 20% y no se esperaban pérdidas de seguimiento por ser los pacientes trasplantados renales un grupo poblacional cumplidor con sus controles clínicos y analíticos. Para

tener una precisión de un mínimo del 5% de dicho porcentaje en el cálculo del intervalo de confianza del 95% (IC 95%) se precisaban 246 pacientes. Por tanto, el número elegido de 250 pacientes por razones prácticas, coincidía con las razones estadísticas para calcular el tamaño de la muestra. Asimismo, el análisis definido previamente era mucho más ambicioso puesto que contemplaba tanto las relaciones bivariantes como la aproximación multivariante, por lo que el número de casos escogido tendría una potencia superior al 80%.

6.7. Métodos estadísticos

En primer lugar, se crearon toda una serie de variables a partir de la combinación de variables previamente existentes. Posteriormente, se calcularon las medias de las variables cuantitativas del primer año, de los cinco primeros años y de los diez primeros años.

La media de las variables cuantitativas durante el primer año se calculó con los valores obtenidos en el mes 1, mes 3, mes 6 y año 1 post-trasplante renal. La media de las variables cuantitativas durante los cinco primeros años se calculó con los valores obtenidos en el año 2, año 3, año 5 y la media obtenida durante el primer año de trasplante renal. La media de las variables cuantitativas durante los diez primeros años se calculó con el obtenido en el año 10 y la media de los valores obtenidos en los primeros cinco años de trasplante. Este solapamiento de algunos tiempos ha sido deliberado y persigue la “suavización” entre los tres valores promedio empleados (1, 5 y 10 años), empleando el máximo de información disponible. Con esta estrategia se tiende a dificultar la detección de cambios significativos a lo largo del tiempo. Asimismo, permite obviar la existencia de valores “missing” puesto que los promedios se calculan con los valores existentes. Solamente hubo una pérdida de seguimiento.

El análisis de la evolución en el tiempo de las variables cuantitativas, se llevó a cabo mediante un Análisis de la Varianza (ANOVA) de medidas repetidas y mediante el test de McNemar para las variables categóricas. En este segundo caso, las comparaciones se han llevado a cabo comparando 1 vs. 5 años y 5 vs. 10 años.

Los análisis bivariantes se realizaron con la prueba de Chi-cuadrado en las variables categóricas y con el test de t-Student en las variables cuantitativas. Muchos de los resultados de los análisis bivariantes están expuestos en tablas. En dichas tablas hay un degradado de color para diferenciar a las variables según el resultado de la p valor (< 0.05 , $0.05-0.1$ y > 0.1).

Finalmente, se llevó a cabo un análisis multivariante para profundizar en la información disponible. Este análisis se hizo mediante Regresión Logística con el método de inclusión de variables por pasos hacia delante ("forward"), evaluando la significación mediante máxima verosimilitud. Las variables escogidas para este tipo de análisis fueron aquellas que habían tenido una cierta relevancia en los análisis bivariantes ($p < 0.1$).

Se evaluaron dos modelos multivariantes, el primer modelo implicaba a las variables susceptibles de cambiar durante el primer año y a las variables constantes. El segundo modelo incluía las variables susceptibles de cambio durante los cinco primeros años y las variables constantes. El primer modelo pretende estudiar el efecto de diferentes variables en la época más precoz del trasplante renal y el segundo modelo estudia el efecto de las mismas variables a más largo plazo.

En todos los casos el nivel de significación se ha fijado en el 5% ($\alpha = 0.05$) y la aproximación empleada ha sido bilateral.

Los datos se han analizado con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

7. RESULTADOS

7.1. Descripción de la muestra

La edad media de los pacientes en el momento del trasplante renal fue de 47.7 años (DE 14.2, 8.4-73.4), el 65.2% eran hombres y el 34.8% mujeres. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes después del trasplante renal fue de 8 años (DE 4.6, 0-22.1).

La etiología de la enfermedad renal crónica primaria se observa en la Tabla 3. Solamente en dos pacientes se realizó el trasplante antes del inicio de la diálisis (0.8%), el 88.4% estaba en programa de hemodiálisis periódica y el 10.8% en diálisis peritoneal continua ambulatoria. El tiempo medio de diálisis antes del trasplante renal fue de 2.7 años (DE 2.5, 0.2-18.6).

Tabla 3. Etiología de la enfermedad renal crónica

	Número de pacientes	Porcentaje de la muestra (%)
Glomerulonefritis	66	26.4
Poliquistosis renal	38	15.2
Pielonefritis crónica	37	14.8
Nefropatía por HTA	30	12.0
Nefropatía diabética	15	6.0
Otras	15	6.0
Desconocida	49	19.6

El 15.9% de los pacientes tenían anticuerpos anti-VHC positivos en el momento del trasplante y 4% tenían un HBsAg positivo.

La isquemia fría media fue de 17.6 horas (1-42), el 31.2% de los pacientes presentaron una necrosis tubular aguda y el número medio de incompatibilidades del sistema HLA fue de 3.43.

La inmunosupresión inicial empleada fue variando a lo largo de los años y está recogida en la Tabla 4. Todos los pacientes fueron tratados con esteroides. Dentro del grupo de pacientes que recibieron fármacos anticalcineurínicos, el 76.6% de los pacientes recibieron ciclosporina y el 23.4% tacrolimus. En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento antiproliferativo, un 49.1% fueron tratados con azatioprina y un 50.9% con micofenolato mofetil. Por último, en un 57.6% de los pacientes se utilizaron anticuerpos mono o policlonales en el primer mes de trasplante, como tratamiento de inducción o como tratamiento de rechazo agudo.

Con estas diferentes pautas de inmunosupresión, la tasa de rechazo agudo fue del 44%.

Tabla 4. Tipo de inmunosupresión inicial

	Porcentaje (%)
CsA / AZA	15.3
CsA / AZA / Anticuerpos	26.1
CsA / MMF	4.1
CsA / MMF / Anticuerpos	25.2
TAC / MMF	15.3
TAC / MMF /Anticuerpos	6.3
AZA	7.7

En cuanto a las características del donante, tenían una edad media de 46.9 años (DE 19.9, 9-87), el 64% eran hombres y el 36% mujeres.

7.2. Descripción de la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes trasplantados renales

Antes del trasplante renal, 33 (13.2%) pacientes habían presentado un evento cardiovascular, incluso 5 de ellos tuvieron dos tipos diferentes de ECV. Un 9.2% de los ECV se presentaron en forma de cardiopatía isquémica, 3.2% en forma de accidente vásculo-cerebral y 2.8% en forma de arteriopatía periférica.

Después del trasplante renal, 59 pacientes (23.6%, IC 95: 18.3-28.9) tuvieron un evento cardiovascular. Estos pacientes tenían una media de edad de 56.1 años, 47 eran hombres y 12 mujeres.

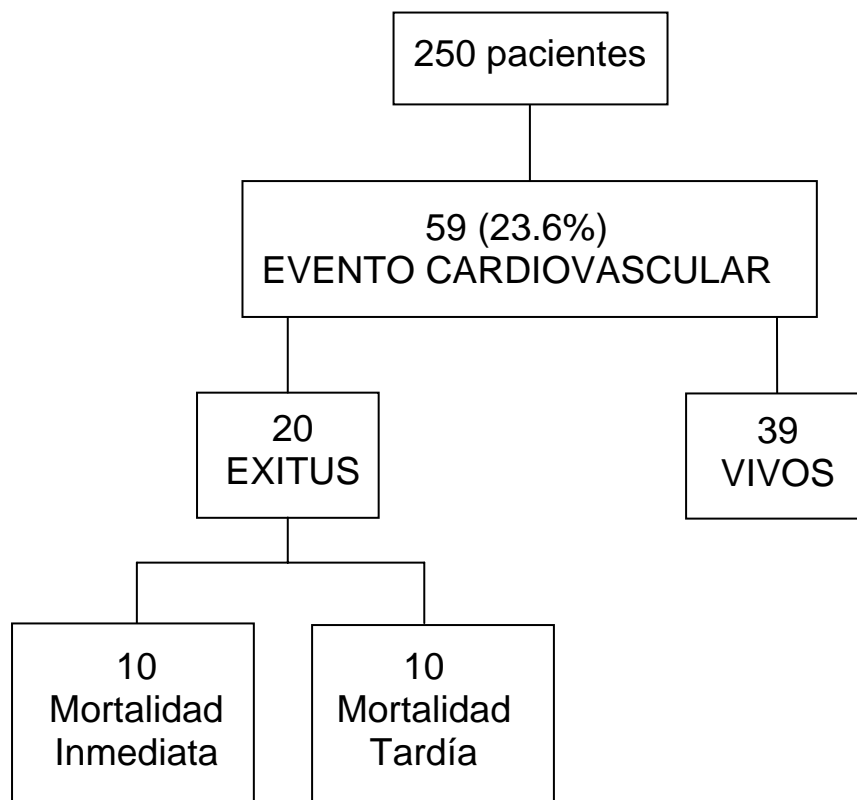
La Tabla 5 refleja las características que presentaban los pacientes antes de producirse el evento cardiovascular. Estos datos pertenecen al último control ambulatorio, realizado entre una semana y 4 meses antes del evento cardiovascular.

Tabla 5. Valores medios de diferentes variables registradas en el último control antes del evento cardiovascular

IMC (kg/m ²)	25.9
PA sistólica (mmHg)	139.4
PA diastólica (mmHg)	80.4
Antihipertensivos/día	1.8
Colesterol total (mmol/L)	5.3
HDL-colesterol (mmol/L)	1.4
LDL-colesterol (mmol/L)	3.5
Triglicéridos (mmol/L)	1.8
Estatinas (%)	43.1
Diabetes (%)	20.3
Glucemia (mmol/L)	5.0
Tabaquismo (%)	28.9
Hemoglobina (g/L)	131.0
Albúmina (g/L)	36.7
Creatinina (μmol/L)	189.5
Filtrado glomerular (ml/min)	40.5
Proteinuria (g/día)	0.8

Tal como expresa la Figura 1, en 10 pacientes (17%), el evento cardiovascular fue fatal (mortalidad inmediata). De los 49 pacientes que sobrevivieron al primer ECV, 18 (36.7%) tuvieron un segundo ECV. De los 59 pacientes que tuvieron un ECV, al cierre de la base de datos, 20 habían fallecido (mortalidad global), 10 durante el propio ECV (mortalidad inmediata) y 10 posteriormente (mortalidad tardía).

Figura 1. Morbi-mortalidad cardiovascular post-trasplante renal



En cuanto al tipo de primer ECV, en 40 pacientes fue de tipo cardíaco (68%), en 11 en forma de arteriopatía periférica (19%) y en 8 un accidente vasculocerebral (13%). En cuanto al segundo ECV, el 55.6% tuvieron un evento cardíaco, el 27.8% arteriopatía periférica y el 17% un ictus.

La aparición del primer ECV post-trasplante fue a los 5 años de media, el tiempo medio de exitus (en los 10 supervivientes al primer ECV) fue de 3.1

años y el tiempo medio de aparición del segundo ECV después del primero fue de 1.3 años.

De los 40 pacientes que presentaron un evento cardíaco, 26 (65%) tuvieron una cardiopatía isquémica (17 infarto agudo de miocardio y 9 angor), el 17.5% una insuficiencia cardíaca congestiva, el 10% una arritmia y el 7.5% una muerte súbita.

A 13 de los pacientes con evento cardíaco se les realizó una prueba de esfuerzo que fue patológica en el 46.2% de los mismos, y a 11 una coronariografía que fue patológica en todos los casos, realizándose a 9 de ellos una angioplastia percutánea con colocación de stent en 7 de los casos.

A 18 pacientes se les realizó un ecocardiograma que mostró una hipertrofia ventricular izquierda en el 78% de los casos, una fracción de eyección media del 60% (8-80%) con algún tipo de valvulopatía en el 76.5% de los casos.

El tratamiento de los 11 pacientes con arteriopatía periférica consistió en cirugía derivativa en 9 casos y en amputación en los otros dos.

7.3. Descripción de la evolución temporal de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales

7.3.1. Hipertensión arterial

El 52% de los pacientes tenían antecedentes familiares de HTA y la mayoría de los pacientes (84.6%) eran hipertensos antes del trasplante renal con una media de 10.2 años de duración de la HTA. De los pacientes hipertensos en diálisis, el 66.3% de los mismos tenían prescritos fármacos antihipertensivos,

fundamentalmente calcioantagonistas (26.8%), betabloqueantes (18.7%) e IECA (16.3%).

Cuando analizamos la evolución de la presión arterial después del trasplante renal, observamos que la PA sistólica, la PA diastólica y la presión de pulso disminuyeron durante el seguimiento, a la vez que existía un aumento progresivo de la cantidad diaria de fármacos antihipertensivos administrados (Tabla 6).

El porcentaje de pacientes que no recibían tratamiento antihipertensivo fue disminuyendo durante el tiempo de seguimiento tal como puede observarse en la Tabla 6, a la vez que existía un aumento progresivo de la utilización de determinados grupos de antihipertensivos (IECA, ARA II, betabloqueantes). No obstante, solamente fueron estadísticamente significativos los cambios producidos a nivel de los inhibidores del sistema renina-angiotensina.

La prevalencia de HTA fue siempre superior al 80% y aumentó significativamente entre el primer y el quinto año, permaneciendo estable entre el quinto y décimo años. Los pacientes que presentaron un control adecuado de la presión arterial durante el seguimiento fueron de alrededor del 15%.

Tabla 6. Evolución temporal de las variables relacionadas con la presión arterial

	Año 1	Año 5	Año 10	p
PA sistólica (mmHg)	140.7	136.4	135.5	< 0.001
PA diastólica (mmHg)	81.3	79.3	78.5	< 0.001
Presión pulso (mmHg)	59.5	57.2	57.1	0.015
Antihipertensivos/día	0.9	1.3	1.6	< 0.001
No antihipertensivos (%)	30.0	14.8	13.2	(*) < 0.001
IECA (%)	30.0	47.2	51.3	(*) 0.001
Diurético (%)	12.9	13.1	11.8	0.523
Calcioantagonista (%)	39.2	42.6	48.7	0.392
Alfabloqueante (%)	15.5	15.3	15.8	0.845
ARA II (%)	4.3	9.7	9.2	(*) 0.006
Betabloqueante (%)	15.9	23.9	28.9	0.052
HTA (%)	84.9	92.5	93.3	(*) 0.027
Control HTA (%)	15.0	16.0	14.9	0.523

(*): año 1 vs. año 5. No diferencias año 5 vs. año 10

7.3.2. Diabetes

Las definiciones de las variables relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado están expuestas en el Anexo “Protocolo de Definición de Variables” y tienen como base las definiciones más actualizadas de la Asociación Americana de Diabetes.

El 20% de los pacientes tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus y 17 de ellos (6.8%) eran diabéticos antes del trasplante renal con una media de 18.6 años de duración de la diabetes. De estos pacientes, el 29% eran tipo 1 y el 71% tipo 2, requiriendo insulina el 82.4% de los mismos.

Durante el seguimiento, 33 de los 233 (14.2%) pacientes no diabéticos antes del trasplante desarrollaron una diabetes post-trasplante. Así, 50 pacientes del total de la muestra (20%) fueron diabéticos. La prevalencia de diabetes post-trasplante renal fue aumentando durante el seguimiento ya que fueron apareciendo nuevos casos, tal como puede observarse en la Figura 2. Este aumento de prevalencia de la diabetes post-trasplante provocó que el número global de pacientes diabéticos aumentara progresivamente con el tiempo de trasplante de tal manera que al año de trasplante la prevalencia global de diabetes fue del 10.9%, a los 5 años del 16.1% y a los 10 años del 14.5%. Aplicando las nuevas definiciones en la clasificación de las diferentes alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observamos que la prevalencia de pacientes con glucemia basal alterada fue de 5-10% en los diferentes momentos del seguimiento (Tabla 7).

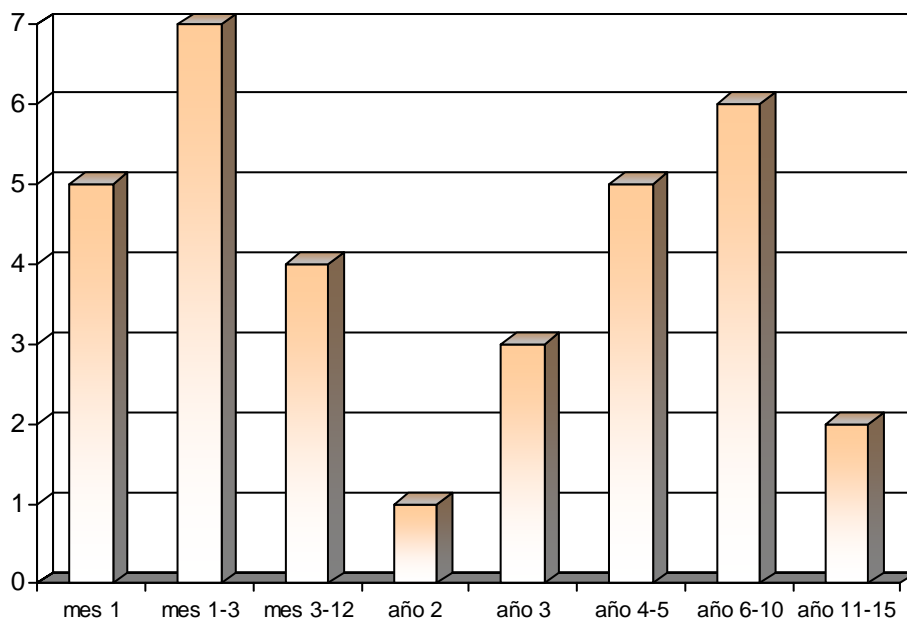
El 36% de los pacientes que desarrolló una diabetes después del trasplante lo hizo en los primeros 3 meses de trasplante, y casi la mitad (48.5%) antes del primer año post-trasplante. El resto de pacientes que debutaron con una diabetes se distribuyeron a lo largo del seguimiento de manera escalonada (Figura 2).

Tabla 7. Evolución temporal de los diferentes tipos de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

	Año 1	Año 3	Año 5	Año 10
DM pre-TR (%)	6.9	6.9	6.3	1.3
DM post-TR (%)	4.0	7.4	9.8	13.2
DM total (%)	10.9	14.3	16.1	14.5
GBA (%)	5.8	9.3	7.5	5.3
Normal (%)	83.3	76.4	76.4	80.2

p 0.005 año 1 vs. año 5
GBA: glucemia basal alterada

Figura 2. Incidencia de diabetes post-trasplante (número de pacientes por período)



El tratamiento más ampliamente utilizado fue la insulina, ya que más del 60% de los pacientes diabéticos la necesitaron durante el seguimiento.

Asimismo, en la Tabla 8, también puede observarse como la glucemia de los pacientes no diabéticos aumentó significativamente durante el seguimiento.

Tabla 8. Evolución temporal de la glucemia en los pacientes no diabéticos

	Año 1	Año 5	Año 10
Glucemia (mmol/L)	4.60	4.68	4.74

p 0.003

Por otro lado, en la Tabla 9 puede observarse la evolución de la hemoglobina glicosilada durante el seguimiento. Los pacientes diabéticos la tenían más alta que los pacientes no diabéticos y los que presentaban una glucemia basal alterada también la tenían más alta que los pacientes con metabolismo hidrocarbonado normal.

Tabla 9. Evolución temporal de la hemoglobina glicosilada (%)

	Año 1	Año 5	Año 10
DM pre-TR	7.7	7.6	6.0
DM post-TR	7.4	7.3	6.9
GBA	5.8	6.3	6.9
Normal	5.6	5.3	5.7
p	< 0.001	< 0.001	0.001

GBA: glucemia basal alterada

7.3.3. Dislipemia

El 9.6% de los pacientes tenían antecedentes familiares conocidos de dislipemia y el 19.6% tenían dislipemia antes del trasplante renal con una media de 5.8 años de duración. Prácticamente la mitad (52%) de los pacientes dislipémicos en diálisis estaban tratados con fármacos hipolipemiantes.

Tal como se observa en la Tabla 10, el HDL-colesterol y los triglicéridos se mantuvieron estables en el tiempo, mientras que el colesterol total y el LDL-

colesterol disminuyeron durante el seguimiento (lógicamente también lo hicieron el índice LDL-colesterol/HDL-colesterol y el colesterol no-HDL). Paralelamente a los cambios observados en los parámetros bioquímicos lipídicos se observó un aumento progresivo del porcentaje de pacientes que recibían tratamiento hipolipemiante (en más del 90% de los pacientes era una estatina).

La prevalencia de dislipemia fue siempre superior al 70% y permaneció estable en el tiempo. El porcentaje de pacientes con un buen control lipídico aumentó con el tiempo, aunque sin llegar a la significación estadística.

Tabla 10. Evolución temporal de las variables relacionadas con los lípidos

	Año 1	Año 5	Año 10	p
Colesterol (mmol/L)	5.6	5.5	5.3	< 0.001
HDL-colesterol (mmol/L)	1.5	1.5	1.6	0.107
LDL-colesterol (mmol/L)	3.8	3.6	3.3	< 0.001
Triglicéridos (mmol/L)	1.6	1.6	1.6	0.539
LDL-colesterol/HDL-colesterol	2.7	2.7	2.4	0.016
Colesterol no-HDL (mmol/L)	4.1	4.0	3.8	0.001
Hipolipemiantes (%)	24.0	44.0	40.0	(*) < 0.001
Dislipemia (%)	82.7	78.6	76.6	0.481
Control lípidos (%)	18.8	31.3	27.1	1.000

(*) año 1 vs. año 5

7.3.4. Tabaquismo

Un 51.8% de los pacientes habían fumado antes del trasplante renal, con una media de 30.1 paquetes/año. En el momento del trasplante, el 25% de los pacientes fumaban activamente, el 26.8% eran exfumadores y el 48.2% no habían fumado nunca.

La prevalencia de fumadores activos fue del 21.6% en el primer mes después del trasplante, y se fue manteniendo estable durante los primeros 5 años. Posteriormente, siguió disminuyendo progresivamente hasta llegar al 13.6% a

los 10 años del trasplante, aunque estas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas (p 0.063).

De los pacientes que fumaban activamente en el momento del trasplante, el 10.2% ya no fumaba al mes del trasplante y el 12.8% no fumaba un año después. Asimismo, después del trasplante solamente empezaron a fumar el 1.3% de los pacientes no fumadores pre-trasplante.

7.3.5. Otros factores de riesgo cardiovascular

En el momento del trasplante renal, el 54.6% de los pacientes tenían normopeso, el 32.9% sobrepeso, el 8.9% eran obesos y el 3.6% tenían bajo peso, siendo la media de IMC de 24.7 kg/m^2 (16-40.2). Después del trasplante, tal como se observa en la Tabla 11, disminuyó el porcentaje de pacientes con normopeso, creció considerablemente tanto el porcentaje de pacientes con sobrepeso como con obesidad y aumentó progresivamente el IMC desde el trasplante hasta el quinto año (24.7 kg/m^2 vs. 25.9 kg/m^2).

Tabla 11. Evolución temporal del índice de masa corporal y de los estadios de la obesidad

	Basal	Año 1	Año 5	Año 10	p
IMC (kg/m^2)	24.7	25.0	25.9	26.1	<0.001
Bajo peso (%)	3.6	1.5	2.5	1.4	
Normopeso (%)	54.6	39.2	37.3	36.6	
Sobrepeso (%)	32.9	44.7	38.0	49.3	
Obesidad (%)	8.9	14.6	22.2	12.7	<0.001

En el momento del trasplante renal, solamente un 22.7% de los pacientes hacía ejercicio físico, que en todos los casos era de tipo aeróbico. El porcentaje de pacientes que realizaba ejercicio físico aumentó progresivamente durante los 5 primeros años después del trasplante (año 1: 30.2%, año 2: 35.4%, año 5: 32.6%), para descender después hasta alrededor del 22% a los 10 y 15 años. El ejercicio siempre fue de tipo aeróbico (Tabla 12).

La media de la albuminemia pre-trasplante fue de 37.3 g/L (24-49) y fue aumentado progresivamente durante el seguimiento (Tabla 12).

Respecto a los parámetros relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico (Tabla 12), la calcemia pre-trasplante fue de 2.4 mmol/L (1.1-3.0), aumentó inicialmente y luego permaneció estable durante el seguimiento. El nivel de fósforo pre-trasplante fue de 1.8 mmol/L (0.4-3.2), disminuyó sensiblemente al mes, alcanzó niveles de 1.0 mmol/L al año de trasplante y aumentó significativamente durante el seguimiento. La evolución del producto fosfo-cálcico fue similar a la del fósforo, con disminución después del trasplante renal y aumento progresivo durante el seguimiento. Los niveles plasmáticos de PTH pre-TR fueron de 354.9 ng/L (1-1277). La evolución de la PTH fue de una disminución bastante acusada después del trasplante (niveles de 154.7 ng/L al año de trasplante) y una estabilización posterior sin cambios significativos durante el seguimiento.

La media de hemoglobina pre-trasplante fue de 112.4 g/L (63-187) y fue aumentando progresivamente durante los cinco primeros años del trasplante, permaneciendo luego estable durante el seguimiento (Tabla 12).

Los niveles plasmáticos de homocisteína y de proteína C-reactiva permanecieron estables durante el seguimiento (Tabla 12).

En cuanto al nivel de función renal, tanto si se expresa con la creatinina plasmática como con el filtrado glomerular estimado por MDRD, mejoró entre el primer y el quinto año de trasplante y empeoró desde el quinto al décimo año de trasplante. La proteinuria permaneció estable (entorno a 0.3-0.35 g/24 horas) durante el seguimiento, pero con una tendencia significativa a aumentar a largo plazo. Finalmente, los niveles de ácido úrico aumentaron progresivamente durante los primeros 5 años de trasplante, para permanecer luego estables (Tabla 12).

Tabla 12. Evolución temporal de diferentes variables después del trasplante renal

	Basal	Año 1	Año 5	Año 10	p
Ejercicio físico (%)	22.7	30.2	32.6	22.6	(*) 0.016
Albúmina (g/L)	37.3	37.6	39.9	40.6	< 0.001
Calcio (mmol/L)	2.4	2.4	2.4	2.4	< 0.001
Fósforo (mmol/L)	1.8	1.0	1.1	1.1	< 0.001
Producto calcio-fósforo	4.2	2.4	2.6	2.7	< 0.001
PTH (ng/L)	355.9	154.7	143.9	129.9	0.177
Hemoglobina (g/L)	112.4	129.0	141.6	137.0	(*) < 0.001
Homocisteína (μmol/L)		14.9	13.5	13.5	0.721
Proteína C-reactiva (mg/L)		4.2	4.1	7.5	1.000
Creatinina (μmol/L)		147.9	138.3	148.7	(**) 0.018
Filtrado glomerular (ml/min)		50.0	51.1	48.6	(**) 0.013
Proteinuria (g/día)		0.4	0.3	0.4	(****) 0.046
Ácido úrico (μmol/L)		406.8	429.7	427.6	(****) 0.009

(*) basal vs. año 1 y basal vs. año 5

(**) año 1 vs. año 5 y año 5 vs. año 10

(****) año 1 vs. año 5

(****) año 5 vs. año 10

7.4. Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la morbi-mortalidad cardiovascular del paciente trasplantado renal

Inicialmente se realizó un estudio bivariante para saber qué factores podían influir en el hecho de que un paciente tuviera o no un evento cardiovascular después del trasplante renal.

Dentro del análisis de las variables demográficas y de las específicas del trasplante renal, tal como se observa en la Tabla 13, destacan como resultados más relevantes, que los hombres tuvieron más eventos cardiovasculares que las mujeres, y que los pacientes que tuvieron un ECV post-trasplante renal tenían una isquemia fría más larga y una edad superior que los que no tuvieron un ECV post-trasplante.

En cuanto al análisis de la **hipertensión arterial**, destacó (Tablas 14-15) que los pacientes hipertensos y los que recibían ácido acetil-salicílico durante el primer año de trasplante tuvieron significativamente más ECV post-trasplante y que los pacientes que presentaron un ECV tenían una PA diastólica más alta durante todo el seguimiento que los pacientes que no padecieron ningún ECV,

aunque al año de trasplante tenían prescritos más fármacos antihipertensivos. Por otro lado, la PA sistólica fue más elevada durante el primer año en los pacientes que tuvieron un ECV post-trasplante.

Tabla 13. Relación entre los factores demográficos y específicos del trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
Donante hombre (%)	24.8		0.725
Donante mujer (%)	22.1		
Receptor hombre (%)	28.8		0.008
Receptor mujer (%)	13.8		
Hemodiálisis (%)	24.4		0.580
Diálisis Peritoneal (%)	18.5		
VHC + (%)	25.6		0.683
VHC - (%)	22.8		
VHB + (%)	50.0		0.054
VHB - (%)	21.9		
Necrosis Tubular Aguda (%)	30.8		0.079
No Necrosis Tubular Aguda (%)	20.3		
ECV pre-TR (%)	36.4		0.078
No ECV pre-TR (%)	21.7		
Rechazo agudo (%)	28.2		0.137
No rechazo agudo (%)	20.0		
Isquemia fría (horas)	20.2	16.8	0.011
Edad receptor (años)	51.1	46.7	0.038
Incompatibilidades HLA	3.6	3.4	0.261
Ac. Anti-HLA pre-TR (%)	1.5	1.2	0.730
Tiempo diálisis pre-TR (años)	2.7	2.6	0.780
Edad donante (años)	50.2	45.9	0.178
Tiempo nefropatía (años)	8.7	9.0	0.780

Tabla 14. Relación entre las variables de la hipertensión arterial durante el primer año post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
HTA pre-TR (%)	24.9		0.535
Normotensión pre-TR (%)	18.4		
HTA (%)	25.7		0.045
Normotensión (%)	8.8		
Control HTA (%)	15.6		0.365
No control HTA (%)	24.7		
AAS (%)	44.4		0.015
No AAS (%)	21.6		
IECA (%)	24.3		1.000
No IECA (%)	23.9		
ARA II (%)	20.0		1.000
No ARA II (%)	24.2		
Betabloqueante (%)	35.1		0.095
No Betabloqueante (%)	21.9		
Calcioantagonista (%)	27.3		0.430
No calcioantagonista (%)	22.1		
PA sistólica (mmHg)	143.9	138.9	0.010
PA diastólica (mmHg)	82.9	80.3	0.031
Presión pulso (mmHg)	61.0	58.5	0.162
Antihipertensivos/día	1.1	0.8	0.022

Tabla 15. Relación entre las variables de la hipertensión arterial durante los cinco primeros años post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
HTA (%)	15.4		0.693
Normotensión (%)	7.7		
Control HTA (%)	17.4		0.752
No control HTA (%)	14.5		
AAS (%)	22.7		0.335
No AAS (%)	14.0		
IECA (%)	9.6		0.081
No IECA (%)	19.8		
ARA II (%)	0.0		0.131
No ARA II (%)	16.6		
Betabloqueante (%)	24.2		0.108
No Betabloqueante (%)	12.7		
Calcioantagonista (%)	14.7		1.000
No calcioantagonista (%)	15.4		
PA sistólica (mmHg)	137.4	135.5	0.484
PA diastólica (mmHg)	83.8	78.2	0.001
Presión pulso (mmHg)	53.6	57.3	0.122
Antihipertensivos/día	1.3	1.3	0.901

En el apartado de alteraciones del **metabolismo hidrocarbonado** (Tablas 16-17) la única diferencia estadísticamente significativa encontrada fue que los pacientes que tuvieron un ECV post-trasplante tenían una hemoglobina glicosilada más alta durante los cinco primeros años de trasplante. No obstante, aunque la diferencia no llegó a la significación estadística, los pacientes diabéticos tuvieron más eventos cardiovasculares que los no diabéticos.

Tabla 16. Relación entre las variables del metabolismo hidrocarbonado durante el primer año post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
DM pre-TR (%)	35.3		0.244
No DM pre-TR (%)	22.7		
DM (%)	30.0		0.495
No DM (%)	23.5		
DM pre-TR (%)	31.3		0.617
DM post-TR (%)	28.6		
GBA (%)	12.5		
Normogluceemia (%)	23.8		
HbA1c (%)	6.6	6.2	
Glucemia (mmol/L)	4.7	4.7	0.898

GBA = glucemia basal alterada

Tabla 17. Relación entre las variables del metabolismo hidrocarbonado durante los cinco primeros años post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
DM (%)	8.7		0.532
No DM (%)	16.2		
DM pre-TR (%)	11.1		0.817
DM post-TR (%)	7.1		
GBA (%)	15.4		
Normogluceemia (%)	16.3		
HbA1c (%)	7.6	6.0	
Glucemia (mmol/L)	4.8	4.8	0.890

GBA = glucemia basal alterada

Por otro lado, el análisis de los **lípidos** (Tablas 18-19) reveló que los pacientes que padecieron un ECV post-trasplante renal tenían un nivel de colesterol total y de LDL- colesterol más alto tanto durante el primer año como en los primeros

5 años de trasplante. Otros parámetros donde interviene el LDL-colesterol para su cálculo (LDL-colesterol/HDL-colesterol o colesterol no HDL) también fueron significativamente más altos en los pacientes que tuvieron un ECV después del trasplante.

Tabla 18. Relación entre las variables de los lípidos durante el primer año post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
Dislipemia pre-TR (%)	32.6		0.183
No dislipemia pre-TR (%)	22.8		
Estatinas (%)	26.7		0.474
No estatinas (%)	23.8		
Dislipemia (%)	28.8		0.055
No dislipemia (%)	12.8		
Control lípidos (%)	18.8		1.000
No control lípidos (%)	23.2		
Colesterol (mmol/L)	5.7	5.4	0.044
HDL-colesterol (mmol/L)	1.5	1.5	0.952
LDL-colesterol (mmol/L)	3.9	3.4	0.004
Triglicéridos (mmol/L)	1.8	1.6	0.151
LDL-colesterol/HDL-colesterol	2.8	2.5	0.123
Colesterol no HDL (mmol/L)	4.3	3.8	0.008

Tabla 19. Relación entre las variables de los lípidos durante los cinco primeros años post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
Estatinas (%)	13.8		0.823
No estatinas (%)	16.1		
Dislipemia (%)	16.7		0.419
No dislipemia (%)	10.0		
Control lípidos (%)	3.4		0.273
No control lípidos (%)	12.7		
Colesterol (mmol/L)	5.7	5.3	0.018
HDL-colesterol (mmol/L)	1.3	1.5	0.093
LDL-colesterol (mmol/L)	4.1	3.2	< 0.001
Triglicéridos (mmol/L)	1.6	1.5	0.391
LDL-colesterol/HDL-colesterol	3.5	2.3	< 0.001
Colesterol no HDL (mmol/L)	4.4	3.7	0.001

En el apartado de **tabaquismo** (Tabla 20) se observó que los pacientes que habían fumado antes del trasplante tuvieron más eventos cardiovasculares que los que nunca habían fumado. Dentro de los pacientes que habían fumado antes del trasplante, los pacientes que tuvieron un ECV post-trasplante tenían un consumo de tabaco acumulado superior.

Tabla 20. Relación entre el consumo de tabaco y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
No fumador pre-TR (%)	12.7		
Exfumador pre-TR (%)	39.3		
Fumador pre-TR (%)	26.3		< 0.001
Fumador año 1 (%)	34.9		
No fumador año 1 (%)	22.4		0.113
Paquetes/año pre-TR	36.5	26.8	0.083
Paquetes/año año 1	31.2	26.4	0.084
Fumador año 5 (%)	35.7		
No fumador año 5 (%)	11.6		0.004
Paquetes/año año 5	20.7	26.8	0.695

El análisis de otro grupo heterogéneo de variables (inmunosupresión, ejercicio, parámetros antropométricos, índice de Charlson) resumido en las Tablas 21-22 muestra que los pacientes que recibieron ciclosporina tanto durante el primer como durante los cinco primeros años de trasplante tuvieron más ECV que los que recibieron tacrolimus, que los pacientes bajo triple terapia inmunosupresora al primer año del trasplante también tuvieron más ECV y que los pacientes que padecieron un ECV post-trasplante tenían una puntuación más alta en el índice de Charlson tanto antes como al año del trasplante.

Tabla 21. Relación entre diferentes variables clínicas durante el primer año post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
Ejercicio año 1 (%)	22.4		
No ejercicio año 1 (%)	28.4		0.478
Ciclosporina inicial (%)	24.2		
Tacrolimus inicial (%)	12.5		0.108
Azatioprina inicial (%)	22.9		
Micofenolato mofetil inicial (%)	20.4		0.745
Ciclosporina año 1 (%)	28.4		
Tacrolimus año 1 (%)	14.5		0.036
Doble inmunosupresión año 1 (%)	19.6		
Triple inmunosupresión año 1 (%)	35.6		0.020
IMC trasplante (kg/m ²)	26.6	24.7	0.874
IMC año 1 (kg/m ²)	25.1	25.4	0.594
Índice Charlson trasplante	2.8	2.4	0.004
Índice Charlson año 1	2.9	2.5	0.002

Tabla 22. Relación entre diferentes variables clínicas durante los cinco primeros años post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
Ejercicio (%)	11.1		0.229
No ejercicio (%)	20.0		
Ciclosporina (%)	17.3		0.036
Tacrolimus (%)	4.4		
Doble inmunosupresión (%)	14.0		0.782
Triple inmunosupresión (%)	11.1		
Índice Charlson	2.5	2.6	0.465
IMC (kg/m ²)	25.8	26.3	0.563

Y para finalizar con el análisis de los factores que influyen sobre la morbilidad cardiovascular después del trasplante, hemos analizado determinadas variables cuantitativas medidas en sangre. Hemos observado que los pacientes que tuvieron un ECV (Tablas 23-24) tenían niveles más altos de homocisteína plasmática, de producto calcio-fósforo y de proteinuria en el primer año del trasplante, así como una hemoglobina inferior durante los 5 primeros años del mismo.

Tabla 23. Relación entre diferentes parámetros analíticos durante el primer año post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
Homocisteína (µmol/L)	22.8	14.4	0.003
Hemoglobina (g/L)	128.5	127.3	0.642
Albúmina (g/L)	37.3	37.8	0.429
Calcio (mmol/L)	2.4	2.4	0.538
Fósforo (mmol/L)	1.0	1.0	0.054
Producto Ca-P	2.5	2.3	0.032
PTH (ng/L)	178.3	150.1	0.358
Proteína C-reactiva (mg/L)	4.9	3.8	0.598
Creatinina (µmol/L)	167.0	153.7	0.238
Filtrado glomerular (ml/min)	45.7	49.3	0.142
Proteinuria (g/L)	0.5	0.4	0.041
Urato (µmol/L)	429.2	398.6	0.055

Tabla 24. Relación entre diferentes parámetros analíticos durante los cinco primeros años post-trasplante renal y el evento cardiovascular

EVENTO CARDIOVASCULAR	SI	NO	p
Homocisteína (µmol/L)	15.3	15.1	0.929
Hemoglobina (g/L)	149.9	140.9	0.014
Albúmina (g/L)	39.8	40.2	0.506
Calcio (mmol/L)	2.4	2.4	0.715
Fósforo (mmol/L)	1.1	1.1	0.281
Producto Ca-P	2.7	2.6	0.212
PTH (ng/L)	143.4	133.7	0.754
Proteína C-reactiva (mg/L)	1.8	5.3	0.535
Creatinina (µmol/L)	147.1	138.1	0.432
Filtrado glomerular (ml/min)	48.6	51.7	0.376
Proteinuria (g/L)	0.3	0.3	0.376
Urato (µmol/L)	465.0	422.9	0.075

Hasta aquí se han comentado los resultados del análisis bivariante. Posteriormente se realizaron los dos análisis multivariantes incluyendo todas aquellas variables que habían demostrado una cierta relevancia en el análisis bivariante ($p < 0.1$).

Los resultados del análisis multivariante (Tabla 25 – Figura 3) con los datos recogidos durante el primer año muestran que el hábito tabáquico antes del trasplante, el índice de Charlson en el momento del trasplante, la presión arterial diastólica y el nivel de colesterol total durante el primer año son los factores más importantes en la predicción de un evento cardiovascular después del trasplante renal.

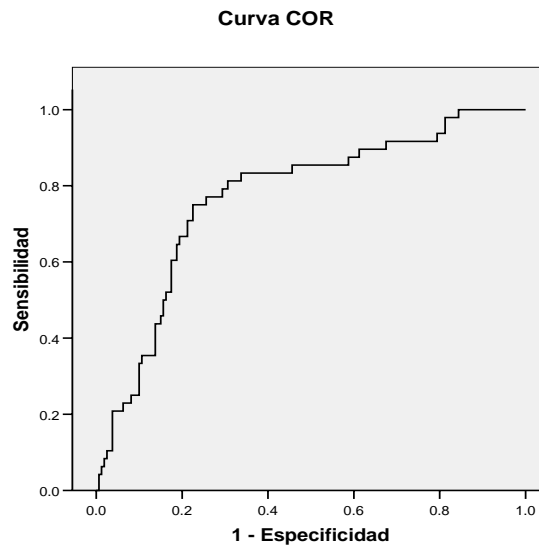
Tabla 25. Factores de riesgo durante el primer año de trasplante para padecer un evento cardiovascular post-trasplante renal

n = 208 (48 ECV – 160 No ECV)

	p	OR	IC
Tabaco pre-trasplante	0.001	3.47	1.61-7.45
Índice Charlson trasplante	0.004	1.74	1.12-2.53
PA diastólica (mmHg)	0.010	1.07	1.02-1.12
Colesterol total (mmol/L)	0.009	1.79	1.15-2.77

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.012

Figura 3. Factores de riesgo durante el primer año de trasplante para padecer un evento cardiovascular post-trasplante renal (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. Asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.771	.039	.000	.695	.847

Cuando este mismo análisis multivariante lo realizamos con los datos de los primeros cinco años (Tabla 26 y figura 4), los resultados nos indican que los mismos factores, excepto el índice de Charlson en el momento del trasplante, vuelven a ser las variables más importantes a la hora de predecir si un paciente tendrá o no un evento cardiovascular después del trasplante renal.

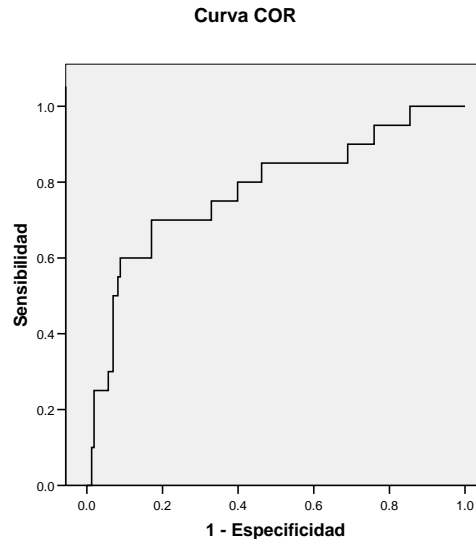
Tabla 26. Factores de riesgo durante los cinco primeros años de trasplante para padecer un evento cardiovascular post-trasplante renal

n = 178 (20 ECV – 158 No ECV)

	p	OR	IC
Tabaco pre-trasplante	0.032	3.29	1.11-9.77
PA diastólica (mmHg)	0.005	1.11	1.03-1.19
Colesterol total (mmol/L)	0.022	2.24	1.12-4.46

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.453

Figura 4. Factores de riesgo durante los cinco primeros años de trasplante para padecer un evento cardiovascular post-trasplante renal (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.779	.061	.000	.659	.899

7.5. Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la supervivencia del injerto renal y del paciente trasplantado renal

Durante el seguimiento, el 26.1% (IC 95, 20.6-31.4) de los pacientes perdieron el injerto renal. De los 65 pacientes que perdieron el injerto renal, 40 (61.5%) fallecieron con el injerto funcionando, el 18.5% lo perdieron por nefropatía crónica del trasplante, el 7.7% por complicaciones quirúrgicas, el 6.2% por rechazo agudo y el 6.2% por glomerulonefritis de novo o por recidiva de la enfermedad primaria.

Para realizar el análisis de los factores que condicionaban la supervivencia del injerto renal, haciendo sobretodo énfasis en los factores de riesgo cardiovascular, se incluyeron tanto las variables que no se modifican con el

tiempo como las que sí lo hacen. Toda la metodología ha sido exactamente igual que en el estudio del apartado previo de evento cardiovascular.

Los primeros resultados (Tabla 27) muestran que los pacientes que tuvieron un rechazo agudo perdieron más el injerto renal y que los pacientes que perdieron su injerto renal lo habían recibido de un donante de mayor edad que los pacientes que conservan su injerto funcionante.

Tabla 27. Relación entre los factores demográficos y específicos del trasplante renal y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
Donante hombre (%)	19.2		0.202
Donante mujer (%)	27.9		
Receptor hombre (%)	26.5		0.881
Receptor mujer (%)	25.3		
Hemodiálisis (%)	25.5		0.476
Díalisis Peritoneal (%)	33.3		
VHC + (%)	33.3		0.231
VHC - (%)	23.9		
VHB + (%)	50.0		0.132
VHB - (%)	25.0		
Necrosis Tubular Aguda (%)	30.8		0.278
No Necrosis Tubular Aguda (%)	24.0		
ECV pre-TR (%)	30.3		0.531
No ECV pre-TR (%)	25.5		
Rechazo agudo (%)	33.6		0.020
No rechazo agudo (%)	20.1		
Isquemia fría (horas)	18.6	17.4	0.404
Edad receptor (años)	49.5	47.1	0.245
Incompatibilidades HLA	3.5	3.4	0.569
Ac. Anti-HLA pre-TR (%)	1.2	1.2	0.995
Tiempo diálisis pre-TR (años)	2.6	2.6	0.949
Edad donante (años)	56.2	44.5	0.001
Tiempo nefropatía (años)	9.0	8.9	0.959

Dentro del análisis de la **hipertensión arterial** (Tablas 28-29) destaca que los pacientes que perdieron su injerto renal tuvieron una PA sistólica y diastólica superior a los pacientes que todavía tienen su injerto funcionante.

Tabla 28. Relación entre las variables de la hipertensión arterial durante el primer año post-trasplante y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
HTA pre-TR (%)	25.0		
Normotensión pre-TR (%)	31.6		0.423
HTA (%)	22.5		
Normotensión (%)	11.8		0.177
Control HTA (%)	9.4		
No control HTA (%)	23.1		0.100
AAS (%)	18.5		
No AAS (%)	21.6		0.808
IECA (%)	20.0		
No IECA (%)	21.5		0.862
ARA II (%)	0.0		
No ARA II (%)	22.0		0.126
Betabloqueante (%)	24.3		
No Betabloqueante (%)	20.4		0.660
Calcioantagonista (%)	22.7		
No calcioantagonista (%)	20.0		0.623
PA sistólica (mmHg)	144.4	138.7	0.004
PA diastólica (mmHg)	84.5	79.8	< 0.001
Presión pulso (mmHg)	59.9	58.9	0.586
Antihipertensivos/día	0.8	0.9	0.281

Tabla 29. Relación entre las variables de la hipertensión arterial durante los cinco primeros años post-trasplante y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
HTA (%)	16.9		
Normotensión (%)	15.4		1.000
Control HTA (%)	11.5		
No control HTA (%)	16.8		0.770
AAS (%)	15.2		
No AAS (%)	17.6		1.000
IECA (%)	12.0		
No IECA (%)	21.5		0.111
ARA II (%)	0.0		
No ARA II (%)	18.9		0.081
Betabloqueante (%)	23.8		
No Betabloqueante (%)	14.9		0.238
Calcioantagonista (%)	10.7		
No Calcioantagonista (%)	21.8		0.068
PA sistólica (mmHg)	142.4	134.4	< 0.001
PA diastólica (mmHg)	84.7	77.1	< 0.001
Presión pulso (mmHg)	57.8	57.2	0.763
Antihipertensivos/día	1.3	1.4	0.768

En cuanto a las alteraciones del **metabolismo hidrocarbonado** (Tabla 30) no se detectaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados, si bien se observó que los pacientes que desarrollaban una diabetes en el primer año después del trasplante tuvieron más pérdidas de injerto (35.7%) que el resto de grupos.

Tabla 30. Relación entre las variables del metabolismo hidrocarbonado y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
DM pre-TR (%)	11.8		0.252
No DM pre-TR (%)	27.2		
DM año 1 (%)	20.0		1.000
No DM año 1 (%)	21.6		
DM pre-TR año 1 (%)	6.3		0.262
DM post-TR año 1(%)	35.7		
GBA año 1 (%)	18.8		
Normoglucemia año 1 (%)	21.1		
HbA1c año 1 (%)	6.8	6.3	
Glucemia año 1 (mmol/L)	4.8	4.7	0.442
DM año 5 (%)	7.1		0.173
No DM año 5 (%)	18.9		
DM pre-TR año 5 (%)	0.0		0.371
DM post-TR año 5 (%)	11.8		
GBA año 5 (%)	23.1		
Normoglucemia año 5 (%)	18.5		
HbA1c año 5 (%)	6.7	6.1	
Glucemia año 5 (mmol/L)	4.7	4.8	0.606

GBA: glucemia basal alterada

El análisis de los **lípidos** (Tablas 31-32) mostró que los pacientes que perdieron su injerto renal tenían un nivel de LDL-colesterol durante los cinco primeros años de trasplante superior a los pacientes que conservan su injerto funcional. También tenían elevados otros parámetros donde interviene el LDL-colesterol para su cálculo (colesterol-LDL/colesterol-HDL o colesterol no HDL).

El análisis de los datos del consumo de **tabaco** (Tabla 33) pone de manifiesto que aunque los pacientes que fumaban en el momento del trasplante perdieron más el injerto que los pacientes que no fumaban, este hecho no llegó a alcanzar la significación estadística. El parámetro que resultó ser significativo fue el consumo acumulado de tabaco de los pacientes fumadores en cualquier momento de la evolución del trasplante renal.

Tabla 31. Relación entre las variables de los lípidos durante el primer año post-trasplante y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
Dislipemia pre-TR (%)	22.2		0.704
No dislipemia pre-TR (%)	25.9		
Estatinas (%)	13.3		0.262
No estatinas (%)	23.2		
Dislipemia (%)	19.5		1.000
No dislipemia (%)	20.5		
Control lípidos (%)	6.3		0.173
No control lípidos (%)	24.6		
Colesterol (mmol/L)	5.3	5.5	0.230
HDL-colesterol (mmol/L)	1.5	1.5	0.703
LDL-colesterol (mmol/L)	3.7	3.4	0.154
Triglicéridos (mmol/L)	1.7	1.6	0.232
LDL-colesterol/HDL-colesterol	2.8	2.5	0.138
Colesterol no HDL (mmol/L)	4.0	3.9	0.441

Tabla 32. Relación entre las variables de los lípidos durante los cinco primeros años post-trasplante y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
Estatinas (%)	10.4		0.126
No estatinas (%)	21.6		
Dislipemia (%)	14.1		0.797
No dislipemia (%)	16.7		
Control lípidos (%)	2.9		0.060
No control lípidos (%)	16.9		
Colesterol (mmol/L)	5.3	5.3	0.978
HDL-colesterol (mmol/L)	1.4	1.5	0.147
LDL-colesterol (mmol/L)	3.7	3.2	0.001
Triglicéridos (mmol/L)	1.6	1.6	0.664
LDL-colesterol/HDL-colesterol	3.0	2.4	0.003
Colesterol no HDL (mmol/L)	4.1	3.7	0.011

Tabla 33. Relación entre el consumo de tabaco y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
No fumador pre-TR (%)	25.5		
Exfumador pre-TR (%)	19.7		
Fumador pre-TR (%)	30.4		0.409
Fumador año 1 (%)	25.6		
No fumador año 1 (%)	18.6		0.391
Paquetes/año pre-TR	40.3	26.7	0.031
Paquetes/año año 1	40.7	27.1	0.029
Fumador año 5 (%)	23.3		
No fumador año 5 (%)	13.7		0.259
Paquetes/año año 5	42.1	28.0	0.026

Del análisis del grupo de variables clínicas heterogéneas destaca (Tablas 34-35) que los pacientes que recibieron azatioprina como fármaco antiproliferativo inicial y los pacientes que no realizaban ejercicio físico tuvieron más pérdidas de injerto que los pacientes que recibieron micofenolato mofetil y que los que hacían ejercicio regularmente. Por otro lado, los pacientes que perdieron su injerto renal tenían un índice de Charlson tanto al año como en los primeros cinco años superior al de los pacientes que conservan su injerto renal.

Tabla 34. Relación entre diferentes variables clínicas durante el primer año post-trasplante y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
Ejercicio año 1 (%)	5.2		
No ejercicio año 1 (%)	27.6		<0.001
Ciclosporina inicial (%)	24.2		
Tacrolimus inicial (%)	17.0		0.426
Azatioprina inicial (%)	35.8		
Micofenolato mofetil inicial (%)	15.2		0.001
Ciclosporina año 1 (%)	21.3		
Tacrolimus año 1 (%)	11.3		0.120
Doble inmunosupresión año 1 (%)	19.0		
Triple inmunosupresión año 1 (%)	16.9		0.844
IMC-TR (kg/m ²)	24.7	24.7	0.953
IMC año 1 (kg/m ²)	25.7	25.2	0.428
Índice Charlson trasplante	2.6	2.5	0.274
Índice Charlson año 1	2.9	2.5	0.013

Tabla 35. Relación entre diferentes variables clínicas durante los cinco primeros años post-trasplante y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
Ejercicio (%)	4.3		
No ejercicio (%)	21.6		0.007
Ciclosporina (%)	18.3		
Tacrolimus (%)	6.0		0.051
Doble inmunosupresión (%)	15.5		
Triple inmunosupresión (%)	11.6		0.620
Índice Charlson	3.2	2.6	0.005
IMC (kg/m ²)	26.2	26.3	0.922

Y para finalizar el análisis de los factores que pueden influir en la supervivencia del injerto renal (Tablas 36-37), observamos que los pacientes que perdieron el injerto tenían una peor función renal, una mayor proteinuria, una concentración de hemoglobina más baja, una albuminemia más baja y una calcemia más baja en todos los momentos del seguimiento. Asimismo, los pacientes que perdieron su injerto renal tenían unos niveles plasmáticos de fósforo, PTH y homocisteína más altos durante los cinco primeros años de trasplante que los pacientes que conservan funcionando su injerto renal.

Tabla 36. Relación entre diferentes parámetros analíticos durante el primer año post-trasplante y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
Homocisteína (µmol/L)	22.8	15.2	0.094
Hemoglobina (g/L)	118.0	130.5	< 0.001
Albúmina (g/L)	36.4	38.0	0.008
Calcio (mmol/L)	2.3	2.4	0.001
Fósforo (mmol/L)	1.0	1.0	0.127
Producto Ca-P	2.4	2.3	0.666
PTH (ng/L)	194.4	149.6	0.223
Creatinina (µmol/L)	186.3	147.8	0.001
Filtrado glomerular (ml/min)	42.2	50.4	0.001
Proteinuria (g/L)	0.5	0.4	0.003
Urato (µmol/L)	426.7	399.9	0.109

Tabla 37. Relación entre diferentes parámetros analíticos durante los cinco primeros años post-trasplante y la pérdida del injerto renal

PERDIDA INJERTO	SI	NO	p
Homocisteína (µmol/L)	21.9	15.4	0.008
Hemoglobina (g/L)	135.8	142.1	0.020
Albúmina (g/L)	38.4	40.5	< 0.001
Calcio (mmol/L)	2.4	2.4	0.014
Fósforo (mmol/L)	1.1	1.1	0.011
Producto Ca-P	2.7	2.6	0.059
PTH (ng/L)	198.3	131.7	0.006
Proteína C-reactiva (mg/L)	13.1	5.6	0.186
Creatinina (µmol/L)	174.7	136.0	< 0.001
Filtrado glomerular (ml/min)	42.3	52.1	< 0.001
Proteinuria (g/L)	0.6	0.3	< 0.001
Urato (µmol/L)	457.0	425.8	0.063

Con la misma metodología que en el apartado del Evento Cardiovascular se realizaron los dos análisis multivariantes que mostraron los resultados reflejados en las Tablas 38-39 y en las figuras 5-6.

Los resultados del análisis con los datos obtenidos durante el primer año de trasplante muestran que el ejercicio físico, la edad del donante y la presión arterial diastólica fueron las variables más importantes para predecir la supervivencia del injerto renal.

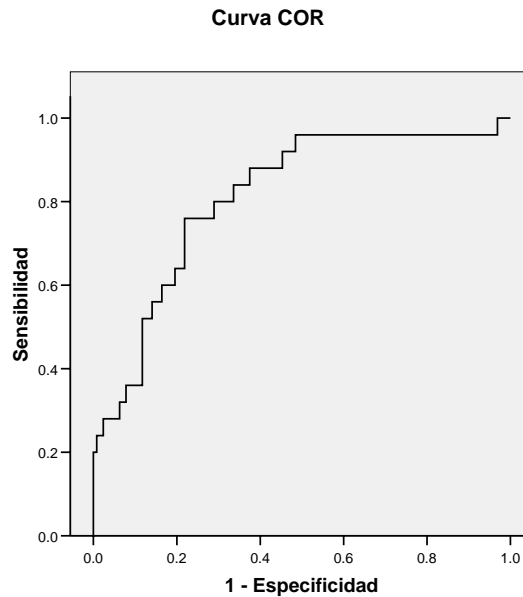
Tabla 38. Factores de riesgo durante el primer año de trasplante para perder el injerto renal

n = 153 (pérdida injerto 25 – injerto funcionante 128)

	p	OR	IC
Ejercicio físico	0.018	0.21	0.06-0.76
Edad donante (años)	< 0.001	1.06	1.03-1.09
PA diastólica (mmHg)	0.008	1.12	1.03-1.21

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.170

Figura 5. Factores de riesgo durante el primer año de trasplante para perder el injerto renal (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.812	.047	.000	.720	.904

Cuando el análisis se realizó con los datos obtenidos durante los cinco primeros años del trasplante, los resultados muestran que la presión arterial diastólica, el filtrado glomerular y el nivel de albúmina plasmática fueron los factores más relevantes en la predicción de la supervivencia del injerto renal.

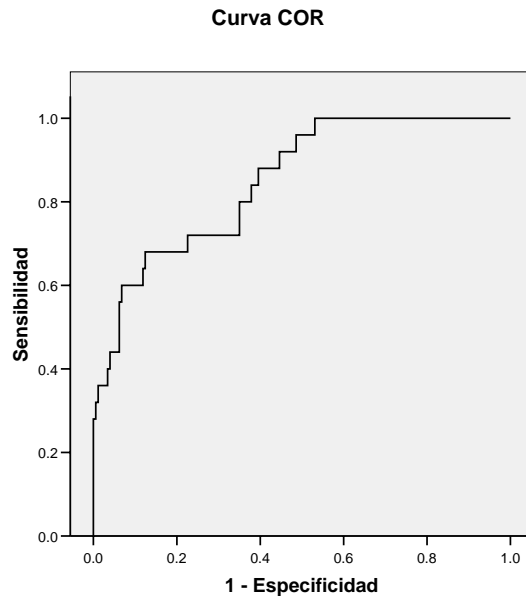
Tabla 39. Factores de riesgo durante los cinco primeros años de trasplante para perder el injerto renal

n = 202 (25 pérdida de injerto – 177 injerto funcionante)

	p	OR	IC
PA diastólica (mmHg)	< 0.001	1.23	1.12-1.34
Filtrado glomerular (ml/min)	0.050	0.97	0.93-1.00
Albúmina (g/L)	0.010	0.76	0.62-0.94

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.485

Figura 6. Factores de riesgo durante los cinco primeros años de trasplante para perder el injerto renal (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.850	.039	.000	.774	.925

Hemos realizado un estudio adicional excluyendo a los pacientes que habían perdido su injerto renal porque habían fallecido, para poder analizar los factores que influyen en la supervivencia del injerto renal censurando la muerte del paciente. Los resultados de los análisis multivariantes (Tablas 40-41 y Figuras 7-8) muestran que el rechazo agudo, el nivel de hemoglobina durante el primer año y la presión arterial diastólica durante los cinco primeros años de trasplante son los factores más relevantes para predecir la supervivencia del injerto renal censurando la muerte del paciente.

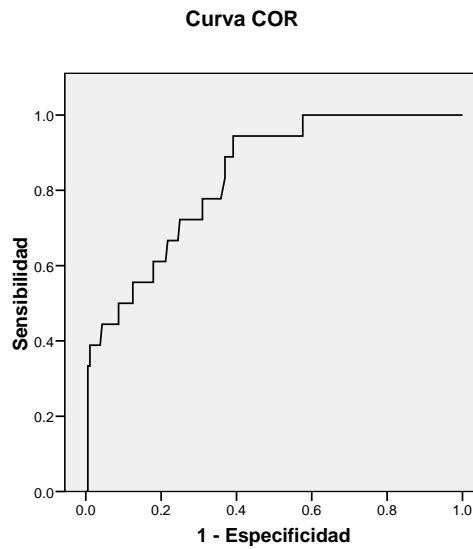
Tabla 40. Factores de riesgo durante el primer año de trasplante para perder el injerto renal censurando la muerte del paciente

n = 202 (pérdida injerto 18 – injerto funcionante 184)

	p	OR	IC
Rechazo agudo	0.004	9.30	2.02-42.8
Hemoglobina (g/L)	0.002	0.94	0.91-0.98

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.279

Figura 7. Factores de riesgo durante el primer año de trasplante para perder el injerto renal censurando la muerte del paciente (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
.836	.044	.000	.751	.922

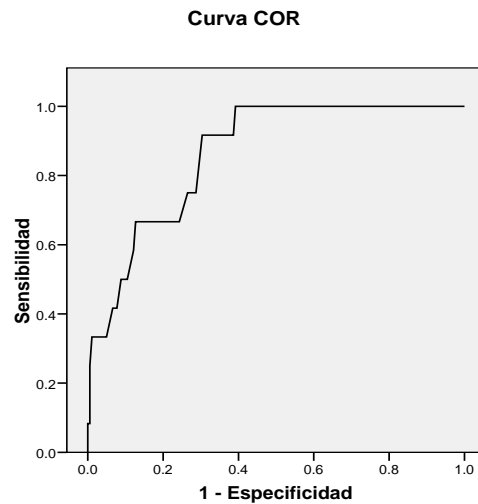
Tabla 41. Factores de riesgo durante los cinco primeros años de trasplante para perder el injerto renal censurando la muerte del paciente

n = 193 (pérdida injerto 12 – injerto funcionante 181)

	p	OR	IC
Rechazo agudo	0.027	10.79	1.31-88.6
PA diastólica (mmHg)	0.005	1.17	1.05-1.31

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.810

Figura 8. Factores de riesgo durante los cinco primeros años de trasplante para perder el injerto renal censurando la muerte del paciente (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
.864	.041	.000	.783	.945

Durante el seguimiento realizado, 40 (16%, IC 95: 11.5-20.5) pacientes fallecieron. La causa más frecuente de muerte fue la cardiovascular (42.5%), seguida de la infecciosa (27.5%) y de la neoplásica (25%).

Los datos demográficos y específicos del trasplante (Tabla 42) muestran que los pacientes que murieron tenían una edad superior y habían recibido el injerto de un donante de mayor edad que los pacientes que continúan vivos.

Tabla 42. Relación entre los factores demográficos y específicos del trasplante renal y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
Donante hombre (%)	13.2		
Donante mujer (%)	17.6		0.404
Receptor hombre (%)	17.2		
Receptor mujer (%)	13.8		0.588
Hemodiálisis (%)	16.3		
Diálisis Peritoneal (%)	14.8		0.809
VHC + (%)	17.9		
VHC - (%)	14.6		0.626
VHB + (%)	40.0		
VHB - (%)	14.8		0.055
Necrosis Tubular Aguda (%)	20.5		
No Necrosis Tubular Aguda (%)	14.0		0.197
ECV pre-TR (%)	27.3		
No ECV pre-TR (%)	14.3		0.073
Rechazo agudo (%)	16.4		
No rechazo agudo (%)	15.7		1.000
Isquemia fría (horas)	19.7	17.2	0.119
Edad receptor (años)	55.5	46.3	< 0.001
Incompatibilidades HLA	3.5	3.4	0.747
Tiempo diálisis (años)	2.7	2.6	0.812
Edad donante (años)	59.3	44.8	< 0.001
Tiempo nefropatía (años)	9.0	9.0	0.913

Respecto a la **hipertensión arterial**, tal como se observa en la Tablas 43-44, los pacientes que murieron tenían una PA sistólica y diastólica superior que los pacientes supervivientes.

En cuanto al análisis de las alteraciones del **metabolismo hidrocarbonado** no se detectaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros tal como muestra la Tabla 45, aunque puede observarse que los pacientes con diabetes de novo al año del trasplante tenían un mayor riesgo de muerte que el resto de grupos.

Tabla 43. Relación entre las variables de la hipertensión arterial durante el primer año post-trasplante y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
HTA pre-TR (%)	16.3		
Normotensión pre-TR (%)	15.8		1.000
HTA (%)	15.7		
Normotensión (%)	8.8		0.431
Control HTA (%)	6.3		
No control HTA (%)	15.4		0.268
AAS (%)	14.8		
No AAS (%)	14.2		1.000
IECA (%)	14.3		
No IECA (%)	14.1		1.000
ARA II (%)	0.0		
No ARA II (%)	14.8		0.365
Betabloqueante (%)	13.5		
No Betabloqueante (%)	14.3		1.000
Calcioantagonista (%)	18.2		
No calcioantagonista (%)	11.7		0.180
PA sistólica (mmHg)	144.0	139.3	0.037
PA diastólica (mmHg)	84.4	80.3	0.003
Presión pulso (mmHg)	59.6	59.0	0.755
Antihipertensivos/día	0.8	0.9	0.683

Tabla 44. Relación entre las variables de la hipertensión arterial durante los cinco primeros años post-trasplante y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
HTA (%)	10.6		
Normotensión (%)	7.7		1.000
Control HTA (%)	11.5		
No control HTA (%)	8.8		0.710
AAS (%)	12.1		
No AAS (%)	9.9		0.751
IECA (%)	8.4		
No IECA (%)	11.8		0.619
ARA II (%)	0.0		
No ARA II (%)	11.3		0.145
Betabloqueante (%)	16.7		
No Betabloqueante (%)	8.2		0.143
Calcioantagonista (%)	9.3		
No calcioantagonista (%)	10.9		0.806
PA sistólica (mmHg)	142.8	135.0	0.001
PA diastólica (mmHg)	85.2	77.7	< 0.001
Presión pulso (mmHg)	57.7	57.3	0.864
Antihipertensivos/día	1.4	1.4	0.666

Tabla 45. Relación entre las variables del metabolismo hidrocarbonado y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
DM pre-TR (%)	11.8		1.000
No DM pre-TR (%)	16.3		
DM año 1 (%)	16.7		0.586
No DM año 1 (%)	13.7		
DM pre-TR año 1 (%)	6.3		0.340
DM post-TR año 1 (%)	28.6		
GBA año 1 (%)	12.5		
Normoglucemia año 1 (%)	13.5		
HbA1c año 1 (%)	6.9	6.3	0.464
Glucemia año 1 (mmol/L)	4.8	4.7	0.079
DM año 5 (%)	7.1		0.742
No DM año 5 (%)	10.8		
DM pre-TR año 5 (%)	0.0		0.297
DM post-TR año 5 (%)	11.8		
GBA año 5 (%)	23.1		
Normoglucemia año 5 (%)	9.6		
HbA1c año 5 (%)	7.1	6.1	0.098
Glucemia año 5 (mmol/L)	4.7	4.8	0.620

GBA: glucemia basal alterada

Del análisis efectuado a nivel de los **lípidos** (Tablas 46-47) destaca que los pacientes que fallecieron tenían un LDL-colesterol más elevado durante los cinco primeros años de trasplante que los pacientes que todavía viven.

Tabla 46. Relación entre las variables de los lípidos durante el primer año post-trasplante y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
Dislipemia pre-TR (%)	17.4		0.828
No dislipemia pre-TR (%)	16.4		
Estatina (%)	11.7		0.710
No estatinas (%)	14.3		
Dislipemia (%)	14.4		0.598
No dislipemia (%)	10.3		
Control lípidos (%)	6.3		0.681
No control lípidos (%)	14.5		
Colesterol (mmol/L)	5.4	5.5	0.571
HDL-colesterol (mmol/L)	1.5	1.5	0.706
LDL-colesterol (mmol/L)	3.6	3.5	0.553
Triglicéridos (mmol/L)	1.8	1.6	0.285
LDL-colesterol/HDL-colesterol	2.7	2.5	0.412
Colesterol no HDL (mmol/L)	4.0	3.9	0.742

Tabla 47. Relación entre las variables de los lípidos durante los cinco primeros años post-trasplante y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
Estatina (%)	7.8		
No estatinas (%)	11.3		0.696
Dislipemia (%)	10.1		
No dislipemia (%)	9.5		1.000
Control lípidos (%)	0.0		
No control lípidos (%)	10.4		0.055
Colesterol (mmol/L)	5.3	5.3	0.866
HDL-colesterol (mmol/L)	1.4	1.5	0.177
LDL-colesterol (mmol/L)	3.6	3.2	0.036
Triglicéridos (mmol/L)	1.7	1.6	0.414
LDL-colesterol/HDL-colesterol	2.9	2.4	0.020
Colesterol no HDL (mmol/L)	4.0	3.8	0.138

En cuanto al **tabaquismo** y su relación con la supervivencia del paciente, observamos que los pacientes fumadores que fallecieron habían tenido un consumo de tabaco superior a los pacientes supervivientes (Tabla 48).

Tabla 48. Relación entre el consumo de tabaco y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
No fumador pre-TR (%)	12.7		
Exfumador pre-TR (%)	16.4		
Fumador pre-TR (%)	19.3		0.518
Fumador año 1 (%)	18.6		
No fumador año 1 (%)	11.8		0.309
Paquetes/año pre-TR	47.5	26.5	0.003
Paquetes/año año 1	48.0	26.8	0.003
Paquetes/año año 5	32.6	26.3	0.002
Fumador año 5 (%)	13.3		
No fumador año 5 (%)	8.1		0.476

Dentro del análisis de otras variables clínicas pudimos observar que la mortalidad fue más baja en los pacientes que realizaban ejercicio regularmente. Asimismo, los pacientes que fallecieron tenían un índice de Charlson más alto en todos los momentos del seguimiento que los pacientes supervivientes, tal como se observa en las Tablas 49-50.

Tabla 49. Relación entre diferentes variables clínicas durante el primer año post-trasplante y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
Ejercicio año 1 (%)	1.7		
No ejercicio año 1 (%)	17.2		0.002
Ciclosporina inicial (%)	12.7		
Tacrolimus inicial (%)	14.6		0.808
Azatioprina inicial (%)	19.3		
Micofenolato mofetil inicial (%)	11.5		0.136
Ciclosporina año 1 (%)	13.5		
Tacrolimus año 1 (%)	8.1		0.356
Doble inmunosupresión año 1 (%)	11.8		
Triple inmunosupresión año 1 (%)	13.6		0.816
IMC-TR (kg/m ²)	25.2	24.6	0.437
IMC año 1 (kg/m ²)	25.9	25.2	0.386
Índice Charlson TR	2.8	2.4	0.021
Índice Charlson año 1	3.0	2.5	0.002

Tabla 50. Relación entre diferentes variables clínicas durante los cinco primeros años post-trasplante y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
Ejercicio (%)	2.1		
No ejercicio (%)	11.3		0.052
Ciclosporina (%)	10.1		
Tacrolimus (%)	4.0		0.231
Doble inmunosupresión (%)	8.6		
Triple inmunosupresión (%)	7.0		1.000
Índice Charlson	3.5	2.6	<0.001
IMC (kg/m ²)	26.9	26.2	0.436

El análisis de diferentes parámetros determinados en sangre, muestra que los pacientes que fallecieron tenían una concentración de hemoglobina inferior durante el primer año de trasplante, una calcemia inferior, una proteinuria mayor y una función renal peor durante todo el seguimiento. También presentaron una albuminemia más baja y un fósforo más alto durante los cinco primeros años del trasplante (Tablas 51-52).

Tabla 51. Relación entre diferentes parámetros analíticos durante el primer año post-trasplante y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
Homocisteína (µmol/L)	16.7	15.5	1.000
Hemoglobina (g/L)	119.4	129.1	0.001
Albúmina (g/L)	36.6	37.9	0.077
Calcio (mmol/L)	2.4	2.4	0.029
Fósforo (mmol/L)	1.0	1.0	0.266
Producto Ca-P	2.4	2.3	0.578
PTH (ng/L)	165.5	154.0	0.785
Creatinina (µmol/L)	180.1	152.5	0.034
Filtrado glomerular (ml/min)	41.9	49.7	0.007
Proteinuria (g/L)	0.5	0.4	0.035
Urato (µmol/L)	433.6	401.2	0.105

Tabla 52. Relación entre diferentes parámetros analíticos durante los cinco primeros años post-trasplante y la muerte del paciente

MUERTE PACIENTE	SI	NO	p
Homocisteína (µmol/L)	16.7	15.7	0.736
Hemoglobina (g/L)	138.6	141.1	0.431
Albúmina (g/L)	38.2	40.4	0.001
Calcio (mmol/L)	2.4	2.4	0.007
Fósforo (mmol/L)	1.1	1.1	0.034
Producto Ca-P	2.7	2.6	0.151
PTH (ng/L)	156.3	138.8	0.554
Proteína C-reactiva (mg/L)	17.3	5.6	0.072
Creatinina (µmol/L)	154.1	142.6	0.280
Filtrado glomerular (ml/min)	43.8	51.0	0.016
Proteinuria (g/L)	0.5	0.3	0.043
Urato (µmol/L)	455.6	428.3	0.170

También se realizaron sendos análisis multivariantes para estudiar los factores más relevantes en la predicción de la supervivencia del paciente trasplantado renal.

En el análisis multivariante que incluía las variables durante el primer año de trasplante, destacó (Tabla 53 – Figura 9) que el realizar ejercicio físico fue un factor protector y que la edad del receptor, el índice de Charlson en el momento del trasplante y la presión arterial diastólica durante el primer año de trasplante fueron factores predictivos de mortalidad del paciente.

Cuando este mismo análisis lo realizamos con los datos de los primeros cinco años (Tabla 54 – Figura 10) los resultados nos muestran que la edad del donante, la presión arterial diastólica y el LDL-colesterol durante los cinco primeros años, fueron cruciales para predecir la supervivencia del paciente trasplantado renal a largo plazo.

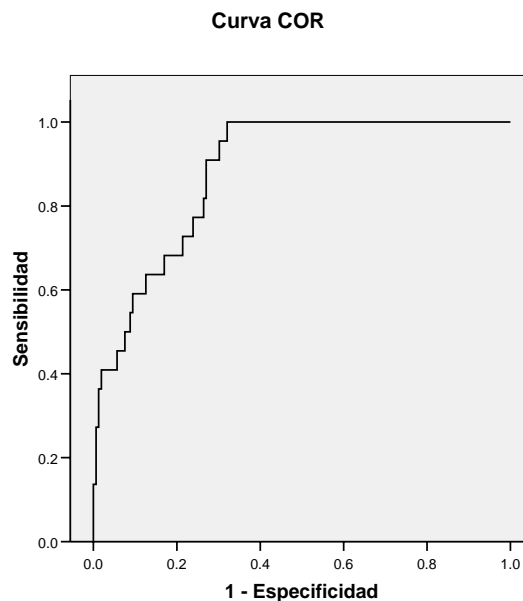
Tabla 53. Factores de riesgo durante el primer año de trasplante para muerte del paciente trasplantado renal

n = 181 (exitus 22 – vivos 159)

	p	OR	IC
Ejercicio físico	0.040	0.11	0.01-0.91
Edad receptor (años)	< 0.001	1.13	1.06-1.20
Índice Charlson Trasplante	0.045	1.73	1.01-2.96
PA diastólica (mmHg)	0.002	1.13	1.05-1.23

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.214

Figura 9. Factores de riesgo durante el primer año de trasplante para muerte del paciente trasplantado renal (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.884	.029	.000	.827	.941

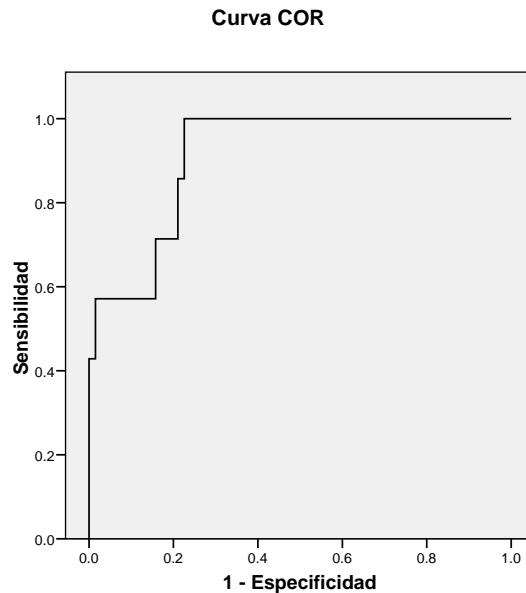
Tabla 54. Factores de riesgo durante los cinco primeros años de trasplante para muerte del paciente trasplantado renal

n = 140 (exitus 7 – vivos 133)

	p	OR	IC
Edad donante (años)	0.025	1.09	1.01-1.17
PA diastólica (mmHg)	0.005	1.31	1.09-1.58
LDL-colesterol (mmol/L)	0.038	5.40	1.10-26.5

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.822

Figura 10. Factores de riesgo durante los cinco primeros años de trasplante para muerte del paciente trasplantado renal (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
.913	.040	.000	.834	.992

7.6. Análisis de los factores pronósticos que influyen en la mortalidad de los pacientes trasplantados renales después de un primer evento cardiovascular

El análisis para evaluar los factores que influían en la mortalidad inmediata después del evento cardiovascular se efectuó con los datos obtenidos en el último control ambulatorio realizado antes del evento cardiovascular. Los resultados del análisis bivalente (Tabla 55) mostraron que los pacientes que fallecieron durante su primer ECV tenían una peor función renal, una mayor proteinuria y unos niveles de ácido úrico más elevados que los pacientes que sobrevivieron al primer evento cardiovascular.

Tabla 55. Relación entre diferentes parámetros clínico-analíticos y la mortalidad inmediata del evento cardiovascular post-trasplante renal

	Exitus (n=10)	Vivo (n=49)	p
Edad (años)	62.1	54.8	0.082
IMC (kg/m ²)	24.6	26.0	0.319
PA sistólica (mmHg)	142.8	138.7	0.476
PA diastólica (mmHg)	82.0	80.1	0.700
Antihipertensivos/día	1.4	1.8	0.323
Colesterol total (mmol/L)	5.4	5.3	0.742
HDL-colesterol (mmol/L)	1.2	1.5	0.198
LDL-colesterol (mmol/L)	4.0	3.3	0.058
Triglicéridos (mmol/L)	2.1	1.8	0.216
Estatinas (%)	22.2	46.9	0.275
Glucemia (mmol/L)	4.7	5.0	0.354
Tabaquismo (%)	16.7	30.8	0.656
Hemoglobina (g/L)	128.4	131.5	0.713
Albúmina (g/L)	35.7	37.0	0.545
Calcio (mmol/L)	2.3	2.4	0.308
Fósforo (mmol/L)	1.3	1.1	0.071
Producto Ca-P	3.0	2.7	0.151
PTH (ng/L)	258.5	187.0	0.499
Creatinina (µmol/L)	227.6	181.7	0.206
Filtrado glomerular (ml/min)	27.9	43.1	0.021
Proteinuria (g/día)	1.6	0.6	0.014
Urato (µmol/L)	579.2	423.0	0.005

Aparte de los factores estudiados y expuestos en la Tabla 55, cuando analizamos el tipo de ECV, observamos que la mortalidad inmediata del ECV

cardíaco, del accidente cerebrovascular y de la arteriopatía periférica eran respectivamente del 17.9, 25 y 8.3%, sin existir diferencias estadísticamente significativas.

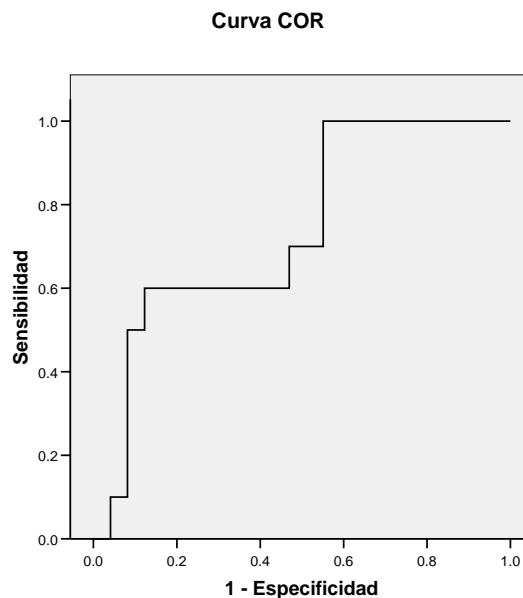
Con los datos obtenidos, se realizó un análisis multivariante (Tabla 56 – Figura 11) incluyendo todos aquellos factores que tuvieran una p-valor menor de 0.1, observándose que la función renal expresada mediante el filtrado glomerular estimado por MDRD es el factor más importante a la hora de predecir la muerte durante un ECV post-trasplante renal.

Tabla 56. Factores de riesgo para mortalidad durante el evento cardiovascular

	p	OR	IC
Filtrado glomerular (ml/min)	0.02	0.92	0.86-0.99

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.012

Figura 11. Factores de riesgo para mortalidad durante el evento cardiovascular (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.739	.082	.018	.579	.899

El mismo tipo de estudio se realizó para valorar los factores que pueden influir en la evolución post-ECV, diferenciando a los pacientes que fueron exitus post-ECV (independientemente del momento de la muerte) respecto a los que seguían vivos en el momento del cierre de la base de datos.

La tabla 57 muestra los resultados obtenidos en el análisis bivariante, en la que puede observarse que los pacientes que fallecieron bien inmediatamente o tiempo después de padecer un evento cardiovascular tenían un nivel más bajo de albuminemia, una peor función renal y una uricemia superior que los pacientes que siguen vivos después de un ECV (al cierre de la base de datos).

Tabla 57. Relación entre diferentes parámetros clínico-analíticos y la mortalidad global post-evento cardiovascular

	Exitus (n=20)	Vivo (n=39)	p
Edad (años)	57.9	55.1	0.408
IMC (kg/m ²)	26.0	25.8	0.829
PA sistólica (mmHg)	144.6	136.5	0.068
PA diastólica (mmHg)	84.7	77.9	0.056
Antihipertensivos/día	1.9	1.7	0.527
Colesterol total (mmol/L)	5.2	5.4	0.568
HDL-colesterol (mmol/L)	1.3	1.5	0.359
LDL-colesterol (mmol/L)	3.5	3.4	0.678
Triglicéridos (mmol/L)	2.1	1.7	0.153
Estatinas (%)	36.8	46.2	0.579
Glucemia (mmol/L)	5.0	5.0	0.695
Tabaquismo (%)	30.0	26.7	1.000
Hemoglobina (g/L)	129.1	131.9	0.671
Albúmina (g/L)	34.5	37.9	0.033
Calcio (mmol/L)	2.3	2.3	0.897
Fósforo (mmol/L)	1.3	1.1	0.081
Producto Ca-P	2.9	2.6	0.092
PTH (ng/L)	204.3	195.2	0.913
Creatinina (μmol/L)	200.6	183.8	0.563
Filtrado glomerular (ml/min)	34.2	43.8	0.068
Proteinuria (g/día)	1.0	0.6	0.266
Urato (μmol/L)	529.3	402.8	0.003

Aparte de los factores estudiados previamente, cuando analizamos el tipo de ECV, observamos que la mortalidad global (inmediata y tardía) del ECV cardíaco, del accidente cerebrovascular y de la arteriopatía periférica fue

respectivamente de 35.9, 37.5 y 25%, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

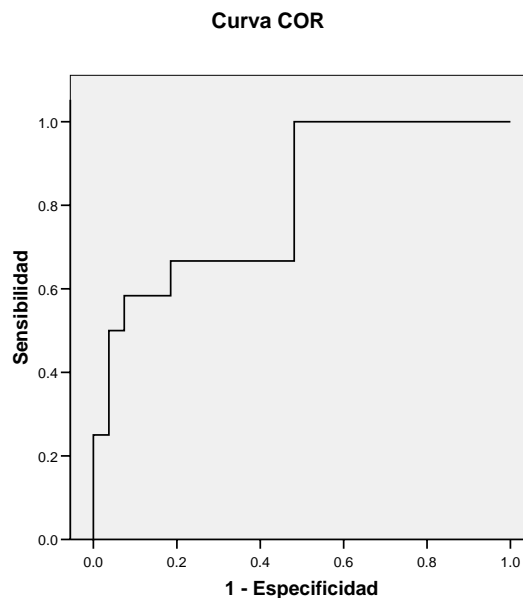
Igual que en la evaluación de la mortalidad inmediata, se realizó un análisis multivariante (Tabla 58 – Figura 12) que mostró que el nivel de albúmina plasmática y el producto fosfo-cálcico fueron los factores más determinantes a la hora de predecir la muerte después de un evento cardiovascular.

Tabla 58. Factores de riesgo para mortalidad global post-evento cardiovascular

	p	OR	IC
Albúmina (g/L)	0.015	0.82	0.69-0.98
Producto Ca-P	0.013	7.73	1.06-56.4

Test de Hosmer-Lemeshow = 0.291

Figura 12. Factores de riesgo para mortalidad global post-evento cardiovascular (curva COR)



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.809	.075	.002	.662	.955

El mismo tipo de estudio se realizó para valorar los factores que pueden influir en la evolución post-ECV en aquellos pacientes que sobrevivieron al primer ECV, diferenciando a los pacientes que fueron exitus post-ECV (mortalidad tardía) de los que seguían vivos en el momento del cierre de la base de datos, pero incluyendo también los datos obtenidos un año después del evento cardiovascular.

La tabla 59 nos muestra los resultados obtenidos en el análisis bivariante realizado con las variables obtenidas en el último control ambulatorio pre-ECV y la tabla 60 con las variables obtenidas al año del ECV. Puede observarse como antes del ECV, la PA sistólica, la PA diastólica y la uricemia eran superiores en los pacientes que fallecieron, mientras que estos mismos pacientes tenían una albuminemia inferior. Al año del ECV únicamente existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al nivel de uricemia.

Tabla 59. Relación entre diferentes parámetros clínico-analíticos pre-evento cardiovascular y la mortalidad tardía post-evento cardiovascular

	Exitus (n=10)	Vivo (n=39)	p
Edad (años)	53.7	55.1	0.732
IMC (kg/m ²)	27.1	25.8	0.313
PA sistólica (mmHg)	146.2	136.5	0.047
PA diastólica (mmHg)	87.2	77.9	0.035
Antihipertensivos/día	2.3	1.7	0.111
Colesterol total (mmol/L)	5.0	5.4	0.312
HDL-colesterol (mmol/L)	1.5	1.5	0.985
LDL-colesterol (mmol/L)	2.8	3.4	0.148
Triglicéridos (mmol/L)	2.0	1.7	0.417
Estatinas (%)	50.0	46.2	1.000
Glucemia (mmol/L)	5.1	5.0	0.933
Tabaquismo (%)	33.3	30.0	0.135
Hemoglobina (g/L)	129.8	131.9	0.803
Albúmina (g/L)	33.3	37.9	0.028
Calcio (mmol/L)	2.4	2.3	0.508
Fósforo (mmol/L)	1.2	1.1	0.473
Producto Ca-P	2.9	2.6	0.333
PTH (ng/L)	150.0	195.2	0.672
Creatinina (μmol/L)	173.5	183.8	0.790
Filtrado glomerular (ml/min)	40.5	43.8	0.640
Proteinuria (g/día)	0.4	0.6	0.463
Urato (μmol/L)	489.4	402.8	0.029

Dado que la muestra utilizada para este último estudio fue pequeña y que había pocas variables significativas en el análisis bivariante, no hubo ningún factor que fuera significativo en el análisis multivariante.

Para finalizar, en la Tabla 61, puede observarse la evolución de los factores de riesgo cardiovascular antes y después del evento cardiovascular en los 49 pacientes supervivientes al mismo y que seguían vivos un año post-ECV. De dicho análisis destaca que los cambios más significativos que se produjeron durante el primer año post-ECV fueron la disminución de la presión arterial sistólica, el aumento del porcentaje de pacientes tratados con estatinas, la reducción del tabaquismo y el aumento de la albuminemia.

Tabla 60. Relación entre diferentes parámetros clínico-analíticos un año post-evento cardiovascular y la mortalidad tardía post-evento cardiovascular

	Exitus (n=10)	Vivo (n=39)	p
IMC (kg/m ²)	24.8	25.7	0.549
PA sistólica (mmHg)	134.6	130.6	0.528
PA diastólica (mmHg)	75.1	74.6	0.892
Antihipertensivos/día	2.6	1.9	0.113
Colesterol total (mmol/L)	5.6	5.3	0.494
HDL-colesterol (mmol/L)	2.0	1.4	0.066
LDL-colesterol (mmol/L)	2.9	3.2	0.539
Triglicéridos (mmol/L)	1.5	1.8	0.635
Estatinas (%)	66.7	69.4	1.000
Glucemia (mmol/L)	4.5	4.9	0.134
Tabaquismo (%)	42.9	14.8	0.135
Hemoglobina (g/L)	133.0	138.2	0.446
Albúmina (g/L)	37.5	40.3	0.287
Calcio (mmol/L)	2.4	2.4	0.927
Fósforo (mmol/L)	1.2	1.1	0.166
Producto Ca-P	2.9	2.7	0.415
PTH (ng/L)	169.5	271.0	0.559
Creatinina (μmol/L)	154.9	170.9	0.552
Filtrado glomerular (ml/min)	42.4	44.4	0.770
Proteinuria (g/día)	0.5	0.7	0.652
Urato (μmol/L)	545.6	448.7	0.032

Tabla 61. Evolución de diferentes parámetros clínico-analíticos antes y un año después del evento cardiovascular

	Pre-ECV (n=49)	1 año post-ECV (n=49)	p
IMC (kg/m ²)	25.6	25.7	0.585
PA sistólica (mmHg)	137.5	129.5	0.020
PA diastólica (mmHg)	77.7	74.8	0.213
Antihipertensivos/día	1.7	1.8	0.392
Colesterol total (mmol/L)	5.2	5.3	0.903
HDL-colesterol (mmol/L)	1.4	1.3	0.407
LDL-colesterol (mmol/L)	3.4	3.1	0.263
Triglicéridos (mmol/L)	1.7	1.9	0.516
Estatinas (%)	41.2	70.6	0.024
Glucemia (mmol/L)	5.0	4.9	0.486
Tabaquismo (%)	29.2	16.7	0.003
Hemoglobina (g/L)	131.9	138.8	0.125
Albúmina (g/L)	38.3	40.8	0.048
Calcio (mmol/L)	2.3	2.4	0.150
Fósforo (mmol/L)	1.1	1.1	0.723
Producto Ca-P	2.6	2.7	0.367
PTH (ng/L)	174.3	176.4	0.967
Creatinina (μmol/L)	181.3	169.7	0.547
Filtrado glomerular (ml/min)	45.2	45.3	0.961
Proteinuria (g/día)	0.5	0.6	0.443
Urato (μmol/L)	401.6	455.6	0.061

8. DISCUSIÓN

8.1. Resumen de objetivos y métodos

Los objetivos fundamentales del presente trabajo de tesis son estudiar la evolución de los factores de riesgo cardiovascular después del trasplante renal y su influencia sobre la morbi-mortalidad cardiovascular, la supervivencia del injerto renal y del paciente trasplantado renal.

Para ello, se ha estudiado de manera longitudinal una cohorte de 250 pacientes trasplantados renales, realizando seguimientos a diferentes tiempos de evolución y analizando en cada seguimiento las variables de interés.

8.2. Descripción de la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes trasplantados renales

Según los resultados de nuestro estudio, un 23.6% de los pacientes tuvieron un evento cardiovascular después del trasplante, siendo la mayoría de ellos de origen cardíaco y entre éstos, fundamentalmente por cardiopatía isquémica.

En un estudio publicado recientemente⁹³, en el que se analizó la evolución de 1729 pacientes trasplantados renales en Galicia entre 1981 y 2004, se observó que un 22.2% de los mismos tuvieron un evento cardiovascular después del trasplante. Aunque el estudio no especifica el tiempo medio de aparición del evento cardiovascular después del trasplante renal ni el tiempo medio de seguimiento de los pacientes, tanto la prevalencia de evento cardiovascular como el período en el que se realizaron los trasplantes son muy parecidos a los de nuestro estudio.

Otro estudio realizado por de Mattos y cols. en Estados Unidos²⁶ con un número importante de pacientes (n=922), mostró que el 19% de los pacientes tuvieron un evento cardiovascular post-trasplante (4.42 eventos por 100 pacientes/año) y que el origen más frecuente fue el cardíaco (55%), seguido del accidente cerebro-vascular (24%) y de la arteriopatía periférica (21%). Estos resultados son similares a los de nuestro estudio.

Otro dato interesante a comentar es que en nuestro estudio el 13.2% de los pacientes ya habían tenido un evento cardiovascular antes del trasplante, siendo mayoritariamente en forma de cardiopatía isquémica (9.2%), lo que concuerda con el estudio publicado por de Mattos²⁶ en el que el 16.5% de los pacientes habían tenido un evento cardiovascular antes del trasplante.

Dado que 26 de los pacientes de nuestro estudio padecieron un síndrome coronario agudo (17 infarto agudo de miocardio y 9 angor), la prevalencia de cardiopatía isquémica post-trasplante fue del 10.4%. En un estudio de registro de pacientes trasplantados renales⁹⁴ esta prevalencia fue del 0.9% (133 de 14237 pacientes), pero el seguimiento medio fue solamente de cerca de 2 años, sensiblemente inferior al nuestro, que fue de 8 años. En uno de los pocos estudios publicados⁹⁵ en el que se siguió la evolución de 21 pacientes trasplantados renales con síndrome coronario agudo a los que se les realizó una coronariografía, se observó que en 16 pacientes la coronariografía fue patológica y en 5 pacientes fue normal. En 10 pacientes se realizó cirugía, en 4 angioplastia percutánea y en 7 de los pacientes se hizo tratamiento médico. Estos datos no difieren mucho de nuestros resultados, ya que en todos nuestros pacientes la coronariografía era patológica y el 70% de ellos se trataron con angioplastia percutánea.

Aunque el riesgo de síndrome coronario agudo post-trasplante renal es alto, no debemos olvidar que es menor que en los pacientes que permanecen en lista de espera. Así, un estudio³² mostró que la incidencia de infarto agudo de miocardio a los 36 meses fue del 8.7% en los pacientes que permanecían en la

lista de espera, del 6.1% en los receptores de trasplante renal de donante cadáver y del 4.2% en los pacientes que recibieron el injerto de un donante vivo.

8.3. Descripción de la evolución temporal de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales

8.3.1. Hipertensión arterial

La prevalencia de hipertensión arterial post-trasplante renal es muy elevada^{33,54,55}. De hecho, según nuestros resultados, la mayoría de los pacientes ya eran hipertensos antes del trasplante. La HTA previa al trasplante renal tenía una duración media de 10 años y muchos de los pacientes estaban tratados con antihipertensivos pese a que con la diálisis es más fácil controlar el componente volumétrico de la HTA.

Tanto en nuestro estudio como en otros⁵⁵, realizados con pacientes trasplantados renales españoles, la prevalencia de HTA fue siempre mayor del 70% independientemente del momento post-trasplante en el que se hubieran recogido los datos. Así, ya en el primer mes post-trasplante esta prevalencia fue en nuestro estudio del 75.8% y a partir del tercer mes siempre fue superior al 80%.

La prevalencia de HTA en la población de trasplantados renales es más alta que en la población general española donde los últimos datos la establecen en un 30-35%⁵.

De los resultados de nuestro estudio destaca que durante el seguimiento post-trasplante renal, disminuyó la presión arterial, aumentó el porcentaje de pacientes que requerían tratamiento antihipertensivo y aumentó el número de fármacos antihipertensivos prescritos. También se observó una creciente

utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina con el paso del tiempo. Es probable que estos resultados estén en relación con el objetivo de mejorar el control de la presión arterial a largo plazo, con la necesidad de aumentar la cantidad de antihipertensivos ya que el deterioro progresivo de la función renal hace que sea más difícil el control tensional y también con el efecto renoprotector y cardioprotector de los inhibidores del sistema renina-angiotensina.

En cuanto al grado de control de la presión arterial, los resultados de nuestro estudio no son optimistas, ya que durante los diferentes períodos de seguimiento los pacientes que han estado bien controlados no han superado el 20%, a diferencia de otros estudios^{54,61} en los que al año de trasplante entre el 45 y el 55% tenían una presión arterial inferior a 140/90, considerada por los autores como buen control de presión arterial. Bien es cierto que nuestra exigencia de control (<130/80) en estos pacientes, siguiendo las recomendaciones de las guías actuales, es más rigurosa que en los estudios previamente mencionados.

En el estudio de Kasiske y cols.⁵⁴ solamente el 5.2% de los pacientes no tenían prescrito tratamiento antihipertensivo al año del trasplante, mientras que en nuestro estudio el 30% de los pacientes no recibían tratamiento antihipertensivo. Más adelante, podremos constatar como el control de la presión arterial es un elemento fundamental en la evolución del paciente y del injerto renal, por lo que deberíamos ser más ambiciosos en el control de la misma y utilizar inhibidores del sistema renina-angiotensina en un porcentaje superior de pacientes, aprovechando el perfil renoprotector y cardioprotector de estos fármacos antihipertensivos.

8.3.2. Diabetes

Según nuestros resultados, el 6.8% de los pacientes eran diabéticos en el momento de realizar el trasplante renal. En otro estudio transversal que estudiaba a 1410 pacientes españoles con un largo plazo de seguimiento similar al de nuestro estudio, se objetivaron resultados similares, ya que 7.4% eran diabéticos antes del trasplante⁹⁶. En cambio, en estudios realizados en pacientes trasplantados renales más recientemente, se observó una prevalencia de diabetes pre-trasplante del 14.7% en Alemania⁶⁵ y del 28.1% en Estados Unidos²⁶, poniendo de manifiesto el creciente número de pacientes diabéticos que se trasplantan en la actualidad.

Después del trasplante, 14.2% de los pacientes no diabéticos de nuestro estudio desarrollaron una diabetes, aplicando los criterios diagnósticos vigentes en la actualidad. Nuestros resultados muestran una prevalencia inferior de diabetes post-trasplante que los datos publicados por grupos norteamericanos^{64,97}, pero parecida a la reportada en España, que en el mismo estudio mencionado anteriormente fue del 12.4%⁹⁶. En los dos estudios anteriores norteamericanos^{64,97} la prevalencia a los 3 años respectivamente fue de 24% y 10%, aunque el segundo estudio definió la diabetes post-trasplante con los criterios diagnósticos antiguos. En nuestro caso, con los nuevos criterios diagnósticos, la prevalencia fue del 7.8% a los 3 años del trasplante, cifra cercana a los datos de un estudio colaborativo español con 3365 pacientes donde la prevalencia fue del 7.5%⁹⁸ en ese mismo período de tiempo.

Los resultados de los estudios expuestos anteriormente sugieren que la magnitud del problema de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado después del trasplante renal es diferente en Europa que en Estados Unidos. Estas diferencias también se ponen de manifiesto en dos recientes estudios publicados por un grupo francés y uno alemán donde el 11% y el 17% de sus pacientes, respectivamente, desarrolló una diabetes post-trasplante siguiendo los criterios de definición actuales^{65,99}.

En nuestro estudio, la media de aparición de la diabetes después del trasplante fue de 3.3 años, diferente a la de otros estudios¹⁰⁰ en la que fue de 6-9 meses, posiblemente por el largo período de seguimiento de nuestro estudio en el que van apareciendo constantemente casos nuevos. Ello explicaría que en ese estudio el 75% de los casos de diabetes post-trasplante se dieron antes del primer año de trasplante, mientras que en el nuestro fue el 48%.

En dicho estudio publicado por Miles y cols.¹⁰⁰ la prevalencia total de diabetes fue del 12.1% a los 3 años, similar a la nuestra que fue del 14.2% en ese mismo período de tiempo. De hecho, en los diferentes períodos post-trasplante evaluados, la prevalencia global de pacientes con diabetes siempre era cercana al 15%, lo que representa una prevalencia superior a la de la población general española, que es de alrededor del 10%¹⁹.

Es importante resaltar que el riesgo de diabetes aumenta progresivamente y que los pacientes pueden desarrollarla muchos años después del trasplante⁶⁴ tal como ocurre en nuestro estudio en el que aunque la prevalencia era más baja, el aumento de la misma fue progresivo desde los 3 meses post-trasplante (5.4%) hasta los 15 años de seguimiento (13.3%).

En cuanto al control de la diabetes, en nuestro estudio el nivel de la hemoglobina glicosilada fue siempre superior al 7% en los primeros cinco años de trasplante, mejorando ligeramente a los 10 años de trasplante donde en los diabéticos pre-trasplante fue del 6.03% y en los diabéticos post-trasplante fue del 6.9%. Según las últimas recomendaciones de la ADA es aconsejable mantener una HbA1c menor de 7%¹⁰¹, aunque en las guías europeas se considera como control óptimo una HbA1c inferior a 6.5%¹⁰².

8.3.3. Dislipemia

Según nuestros resultados, el 20% de pacientes tenían dislipemia antes del trasplante. Este resultado no está lejos de la prevalencia de dislipemia en diálisis que reflejan otros estudios, en los que el 18.3% de los pacientes tenían un colesterol total elevado y el 18.9% un LDL-colesterol elevado¹⁰³.

De los resultados de nuestro estudio cabe destacar que después del trasplante, la prevalencia de dislipemia fue alta, que existió una utilización creciente de fármacos hipolipemiantes, que disminuyeron progresivamente los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol y que aumentó el porcentaje de pacientes bien controlados. Estos resultados reflejan probablemente un esfuerzo por controlar los niveles de colesterol a largo plazo.

En un estudio realizado en España¹⁰⁴, la prevalencia de dislipemia a los 3 meses del trasplante, definida según los criterios de la NCEPIII y/o toma de estatinas, fue del 43.3% si se valoraba con el colesterol total y del 20% si se hacía con los triglicéridos. Tal como en nuestro estudio hemos definido la dislipemia, a los 3 meses del trasplante ya el 73% de los pacientes cumplían los criterios. En otro estudio que definía la dislipemia según los criterios de la NCEPIII, se observó que la prevalencia de hipercolesterolemia a los 1, 2 y 3 años, fue respectivamente de 40.6%, 32.8% y 24.8%, mientras que la de LDL-colesterol elevado fue de 33.3%, 27.3% y 19%¹⁰³. Otro estudio publicado por Kasiske y cols. mostró una prevalencia superior aplicando los criterios de la NCEPIII, 63% de pacientes con niveles elevados de colesterol total y 60% de pacientes con LDL-colesterol elevado¹⁰⁵, acercándose a la prevalencia de nuestro estudio.

La prevalencia de dislipemia en trasplante renal es superior a la de la población general española donde la prevalencia de hipercolesterolemia (definida como colesterol mayor de 5.13 mmol/L) fue del 58% en adultos de 35 a 60 años y del 64% en los mayores de 60 años¹⁰⁶. En otro estudio realizado también en el ámbito español y publicado más recientemente¹⁹, se objetivó que el 22% de la

población general tenía hipercolesterolemia (pero en este caso definida como colesterol total mayor de 6.6 mmol/L).

En cuanto al control de la dislipemia, nuestros resultados mostraron que el porcentaje de pacientes bien controlados fue del 18% al año del trasplante y del 30% a largo plazo. La razón de este pobre control, sobretodo en el primer año de trasplante, se debe probablemente a la poca utilización de estatinas. Obviamente, conseguir que los pacientes trasplantados tengan un LDL-colesterol inferior a 2.6 mmol/L en cualquier momento del seguimiento post-trasplante es tarea ardua y difícil y ello se ha conseguido aumentando progresivamente el porcentaje de pacientes que recibían estatinas, sin dejar de insistir en las recomendaciones dietéticas y de práctica de ejercicio físico.

En el estudio de Tse y cols.¹⁰³ el porcentaje de pacientes tratados con estatinas al año, 2 y 3 años, fue respectivamente del 6.8%, 13.6% y 21.7%, cifras inferiores a las de nuestro estudio (24, 44 y 40% respectivamente). En otro estudio con un número importante de pacientes, se objetivó que el 27.5% recibían estatinas¹⁰⁷. El análisis de todos estos datos sugiere que aunque en nuestro grupo la utilización de estatinas fue alta comparándola con otros estudios, fue insuficiente para controlar adecuadamente los lípidos.

8.3.4. Tabaquismo

La prevalencia de tabaquismo en la población general española era de 35% en 1997, 42.1% en hombres y 24.8% en mujeres³ y los últimos datos publicados por el Ministerio de Sanidad la sitúan en el 39.2% en hombres y en el 24.6% en mujeres⁴¹. Estos datos coinciden con los de un metanálisis publicado con posterioridad, donde la prevalencia fue de 41% en hombres y de 24% en mujeres¹⁹.

Según nuestros resultados, la prevalencia de tabaquismo en el momento del trasplante fue del 25%. Esta prevalencia cambió poco después del trasplante y únicamente disminuyó a cerca del 14% cuando los pacientes llevaban 10 años trasplantados.

En nuestro estudio, un 52% de los pacientes había fumado en algún momento antes del trasplante, concordando con el estudio de Kasiske y cols. en el que la prevalencia era del 54%⁷⁷ y de otro grupo norteamericano en el que había fumado un 51% de los pacientes¹⁰⁸. En estos dos estudios anteriores la media de paquetes/año era de 23.5-24, mientras que en nuestro estudio la media de paquetes/año era ligeramente superior, exactamente de 30.

De los estudios comentados previamente se desprende que la prevalencia de tabaquismo en Estados Unidos en el momento del trasplante es similar a la nuestra, y parecida a la población en diálisis y a la población general^{77,108}, aunque en un estudio publicado posteriormente se obtuvieron resultados diferentes ya que se observó que en diálisis nada más fumaba un 14.2% de los pacientes, aunque sin discriminar los que estaban o no en lista de espera de trasplante renal¹⁰⁹. En Europa, según algunos estudios, la prevalencia de tabaquismo activo podría ser más alta^{76,110} y llegar hasta el 35-40%.

Según diferentes estudios, entre un 15 y un 50% de los pacientes dejan de fumar en el momento del trasplante⁷⁷. En un estudio realizado en Turquía¹¹¹, la prevalencia de fumadores disminuyó del 42% al 12%, y en otro estudio publicado recientemente¹¹², el 27.6% de los fumadores dejaban de hacerlo después del trasplante, destacando que mayoritariamente eran mujeres y menores de 55 años. Pero en cambio, en otro estudio realizado en Estados Unidos, solamente el 10% de los pacientes fumadores dejaban de fumar después del trasplante¹⁰⁸. Nuestros datos concuerdan más con este último estudio ya que solamente el 12.8% de los pacientes fumadores han dejado el hábito al año del trasplante. Este dato sugiere que deberíamos intentar ofrecer más recursos para disminuir la prevalencia de tabaquismo post-trasplante renal

y que es fundamental insistir en el abandono del hábito tabáquico desde el post-trasplante inmediato.

8.3.5. Otros factores de riesgo cardiovascular

Nuestros resultados muestran que existe un aumento progresivo de la prevalencia de sobrepeso y obesidad, así como del índice de masa corporal. La prevalencia en nuestro estudio de obesidad antes del trasplante es baja comparada con otros estudios efectuados fundamentalmente en Estados Unidos, en los que fue de 20-25%^{113,114}. En estos dos últimos estudios comentados y en otros²⁶ llevados a cabo en pacientes norteamericanos, la prevalencia de sobrepeso y obesidad juntos en el momento del trasplante fue prácticamente del 60%.

También el aumento de IMC que se observó en nuestros pacientes fue menor que en otros estudios ya que en un estudio reciente¹¹⁵ el IMC aumentaba de 23.6 (basal) a 26.9 kg/m² (2 años post-trasplante). En alguno de ellos¹¹⁶ se observó ya un incremento de peso del 10.9% durante el primer año y de un 15.3% a los 5 años, y en otros¹¹⁵ aunque la prevalencia de obesidad en el momento del trasplante fue del 9%, similar a la nuestra, esta prevalencia aumentaba al 30% a los 2 años de seguimiento. Nuestros resultados, son algo diferentes ya que en el primer año de trasplante, aumentó sensiblemente el porcentaje de sobrepeso (32.9 a 44.7%) y de obesidad (8.9 a 14.6%), pero después esta prevalencia se mantuvo estable durante el seguimiento.

Según se deduce de nuestros resultados, después del trasplante renal aumentó el porcentaje de pacientes que realizaban ejercicio físico, ya que era del 22.7% antes del trasplante y del 30-35% en los primeros cinco años después del mismo, posiblemente por la mejoría de la calidad de vida que acostumbran a experimentar los pacientes tras el trasplante renal. No obstante,

cuando nos alejamos del momento del trasplante la prevalencia de pacientes que realizan ejercicio físico vuelve a ser similar a las cifras previas al mismo.

En un estudio transversal¹¹⁷, se observó que el 34% de los pacientes transplantados estaban anémicos, estando definida la anemia como una hemoglobina inferior a 130 g/L en hombres y a 120 g/L en mujeres. En otra cohorte de pacientes¹¹⁸ la anemia era del 78% en el momento del trasplante renal, del 35.5% a los 6 meses y del 25% al año del trasplante. En nuestra experiencia, una gran mayoría de pacientes estaban anémicos antes del trasplante (hemoglobina media de 112.4 g/L), pero durante el seguimiento la hemoglobina se mantuvo habitualmente por encima de los 130 g/L.

La prevalencia de hiperhomocisteinemia (> 15 $\mu\text{mol/L}$) es de alrededor del 60% en los pacientes transplantados renales^{119,120}. En nuestro estudio, los niveles de homocisteína plasmática permanecieron estables durante el seguimiento.

8.4. Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la morbi-mortalidad cardiovascular del paciente transplantado renal

Los primeros resultados de nuestro estudio reflejan que los pacientes que tuvieron un evento cardiovascular tenían más edad y eran hombres en un porcentaje mayor.

Dentro del análisis de las variables relacionadas con la **hipertensión arterial**, cabe resaltar que la PA sistólica elevada durante el primer año de trasplante, la PA diastólica elevada durante todo el seguimiento, tener HTA durante el primer año y haber recibido varios fármacos antihipertensivos al año del trasplante son factores de riesgo para tener un evento cardiovascular post-trasplante renal.

En este sentido, podemos destacar que los pacientes que tuvieron un evento cardiovascular tenían una PA sistólica superior (143.9 vs. 138.9 mmHg) durante el primer año de trasplante, una PA diastólica superior tanto durante el primer año (82.9 vs. 80.3 mmHg) como durante los cinco primeros años (83.8 vs. 78.2 mmHg) después del trasplante. Otro dato interesante a comentar es que independientemente del nivel de presión arterial alcanzada, los pacientes que eran hipertensos al año del trasplante tenían más eventos cardiovasculares (25.7 vs. 8.8%) que los que no eran hipertensos en ese momento de la evolución.

Pero lo más interesante que nos muestra el análisis multivariante es que la PA diastólica durante todos los momentos del seguimiento, es un parámetro muy importante a la hora de predecir un evento cardiovascular post-trasplante renal. De hecho, Opelz y cols. sugirieron en su estudio que la disminución de la PA sistólica post-trasplante renal reducía la cantidad de eventos cardiovasculares mortales en los pacientes trasplantados renales menores de 50 años⁶⁰, aunque en nuestro estudio es la PA diastólica la que tiene mayor relevancia para predecir un evento cardiovascular post-trasplante renal.

En nuestro estudio, los pacientes **diabéticos** pre-trasplante tenían un riesgo superior de desarrollar un evento cardiovascular post-trasplante. Del mismo modo, también observamos que los pacientes que desarrollaron la diabetes después del trasplante renal tuvieron más eventos cardiovasculares que los pacientes que no la desarrollaron. No obstante, en los dos análisis multivariantes, ninguna variable del metabolismo hidrocarbonado tuvo relevancia. Quizá, la baja prevalencia de diabetes mellitus antes del trasplante pueda justificar estos resultados.

Globalmente, los estudios publicados en la literatura muestran que tanto la diabetes como causa de enfermedad renal crónica como la diabetes que se desarrolla después del trasplante renal son factores de riesgo para tener eventos cardiovasculares después del trasplante y una menor supervivencia tanto del injerto como del paciente^{97,121}.

La diabetes pre-trasplante se ha asociado a un riesgo aumentado de cardiopatía isquémica⁴⁶. En un estudio publicado por Lindhom y cols. se observó que en los pacientes trasplantados entre 55-64 años, la muerte por cardiopatía isquémica fue 20.8 veces mayor en diabéticos que en la población general y 6.4 veces mayor en diabéticos que en los no diabéticos¹²².

En cuanto a la influencia que la diabetes post-trasplante puede ejercer sobre la patología cardiovascular, hay un estudio retrospectivo realizado en 35847 pacientes del registro americano de trasplante renal (United States Renal Data System), en el que la diabetes post-trasplante renal se asoció a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria definida por infarto agudo de miocardio⁴⁹.

También recientemente en un estudio realizado en Francia⁹⁹ y con un seguimiento medio de 5 años post-trasplante, se objetivó que el 33% de los pacientes que desarrollaron diabetes después del trasplante tuvieron un evento cardiovascular. En este último estudio, los pacientes con glucemia basal alterada tuvieron un 23.5% de eventos cardiovasculares, mientras que los pacientes con metabolismo hidrocarbonado normal tuvieron un 8.8%. Esta diferente prevalencia de evento cardiovascular según el estado del metabolismo hidrocarbonado pone de manifiesto la importancia del nuevo concepto de glucemia basal alterada, tal como demuestra este estudio⁹⁹ y el publicado por Tutone y cols.¹²³, aunque en este último sea con las definiciones antiguas de la diabetes.

De hecho, el riesgo de padecer un evento cardiovascular después del trasplante aumenta con la suma de factores de riesgo cardiovascular tal como sugiere un estudio recientemente publicado por Courivaud y cols.¹²⁴, en el que se observa que los pacientes con síndrome metabólico al año del trasplante presentaron más eventos cardiovasculares que los que no presentaban este síndrome (25 vs. 7%).

Al analizar la influencia que tiene la **dislipemia** sobre el evento cardiovascular post-trasplante renal, pudimos observar que tanto el nivel de colesterol total como el de LDL-colesterol fueron más altos en los pacientes que tuvieron un evento cardiovascular.

Cuando categorizamos a los pacientes según si tenían o no dislipemia o si tenían bien o mal controlados los lípidos, observamos que aunque los pacientes con dislipemia antes del trasplante, los que presentaban dislipemia o los que no tenían un buen control lipídico durante el seguimiento post-trasplante tuvieron más eventos cardiovasculares, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Del análisis de los datos obtenidos en los análisis multivariantes, destaca que el colesterol total fue uno de los factores más importantes para predecir un evento cardiovascular. De hecho, cuando se administró una estatina con el fin de reducir los niveles de colesterol, como en el estudio ALERT, se observó una reducción no significativa del 17% de evento cardíaco mayor (muerte cardíaca, infarto agudo de miocardio o revascularización coronaria), una reducción del 38% de la muerte de origen cardíaco y una disminución de un 32% en los infartos agudos de miocardio no fatales⁷⁴.

En cuanto a los resultados obtenidos al analizar el efecto del **tabaco** sobre el evento cardiovascular, hemos podido observar como el tabaquismo en el momento del trasplante fue fundamental para el desarrollo posterior de un evento cardiovascular. Asimismo, los pacientes que seguían fumando después del trasplante renal tuvieron un riesgo mucho mayor de padecer un evento cardiovascular que los que no fumaban, sobretodo si ello ocurría en el quinto año de trasplante. Por otro lado, cuando cuantificamos el consumo acumulado de tabaco, pudimos observar que aunque no fue estadísticamente significativo, los pacientes que presentaron un evento cardiovascular habían fumado más paquetes/año tanto antes como después del trasplante que los pacientes que no padecieron un evento cardiovascular. Los resultados de los dos análisis

multivariantes realizados sugieren que el tabaquismo en el momento del trasplante es uno de los factores más relevantes a la hora de predecir el desarrollo de un evento cardiovascular, por lo que la prevención debe realizarse ya desde las etapas más precoces de la enfermedad renal crónica.

En un estudio publicado por un grupo español⁹³ también se objetivó que fumar en el momento del trasplante era un factor de riesgo importante para tener un evento cardiovascular después del trasplante renal.

Respecto al análisis de la **obesidad**, en nuestro estudio únicamente hemos observado que los pacientes que padecieron un evento cardiovascular post-trasplante tenían un índice de masa corporal superior en el momento del trasplante a los que no padecieron un evento cardiovascular, sin ser las diferencias estadísticamente significativas. De hecho, en la literatura médica hay pocos estudios que analicen a fondo la relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular post-trasplante renal. En un estudio publicado por nuestro grupo se observó que los pacientes que aumentaron su índice de masa corporal en más del 10% después del trasplante renal, tenían un peor perfil cardiovascular (cifras más altas de presión arterial, colesterol y glucosa), pero en los primeros cinco años post-trasplante presentaron el mismo número de eventos cardiovasculares no fatales que el resto de pacientes que no aumentaron su IMC o lo hicieron en menos de un 10%¹²⁵.

En cuanto al **ejercicio físico**, hay que destacar que los pacientes sedentarios tuvieron más eventos cardiovasculares, tanto los pacientes que no hacían ejercicio al año del trasplante (28.4 vs. 22.4%) como a los 5 años (20 vs. 11.1%), aunque sin llegar a la significación estadística.

En la población general, realizar ejercicio regularmente reduce el riesgo cardiovascular¹²⁶, pero en los pocos estudios que hay al respecto en pacientes trasplantados renales⁹⁰ no se pudo demostrar que un entrenamiento específico durante un año redujera ni el riesgo cardiovascular ni el índice de masa corporal. Es posible que los beneficios derivados de la práctica de ejercicio

físico regular puedan verse a más largo plazo, o que la disminución del filtrado glomerular y la miopatía por esteroides hagan que no puedan beneficiarse tanto estos pacientes del ejercicio. No obstante, el mismo grupo de autores¹²⁷ demostró que los pacientes que habían recibido entrenamiento específico, hacían ejercicio regularmente en un 67% vs. un 36% en los que no lo recibían, y que el grupo entrenado tenía mejores datos espirométricos y de resistencia muscular.

En nuestro estudio, el nivel de **hemoglobina** de los cinco primeros años de trasplante fue más alto en los pacientes que presentaron un evento cardiovascular. Ello podría estar en relación con un excesiva corrección de la anemia secundaria a la administración de eritropoyetina. No obstante, cuando se realizaron los análisis multivariantes, el nivel de hemoglobina no fue un factor decisivo en la predicción del evento cardiovascular post-trasplante. En este sentido, es importante comentar los resultados de un estudio llevado a cabo en Italia por Ponticelli y cols.¹²⁸ con más de 900 pacientes trasplantados renales y una hemoglobina media de 130 g/L, en el que se observó que el grupo de pacientes que habían tenido un evento cardiovascular tenía una prevalencia de anemia igual a la del grupo sin evento cardiovascular.

En nuestro estudio, también observamos un aumento significativo del nivel de **homocisteína** en el primer año de trasplante en los pacientes que presentaron un evento cardiovascular, pero sin llegar a ser un factor decisivo en los estudios multivariantes. Así, Ducloux y cols. en el año 2000 ya publicaron un estudio en el que se observó que los pacientes que tuvieron un evento cardiovascular tenían niveles de homocisteína más altos¹¹⁹ y recientemente¹²⁹ en una cohorte de 733 pacientes seguidos prospectivamente, se observó que los pacientes que tenían un nivel de homocisteína superior a 12 $\mu\text{mol/L}$ tenían un mayor riesgo de mortalidad y de pérdida del injerto renal, aunque es difícil separar la relación lineal que existe entre el filtrado glomerular y la homocisteinemia. El hecho de que en nuestro estudio no juegue un papel relevante puede deberse también a que es un parámetro que solamente se ha

determinado rutinariamente en los últimos cinco años y por ello tenemos menos datos que de otras variables.

En cuanto al **funcionalismo del injerto renal**, hemos observado una peor función renal en todos los períodos analizados después del trasplante en aquellos pacientes que tuvieron un evento cardiovascular, pero sin llegar a la significación estadística. Quizá ello se deba a que la diferencia de creatinina plasmática entre los pacientes con y sin ECV, solamente fue de 10-15 $\mu\text{mol/L}$ durante el seguimiento. Así, en un subestudio del estudio ALERT¹³⁰, se observó que un aumento de 80-100 $\mu\text{mol/L}$ doblaba el riesgo de muerte de origen cardíaco. Otro argumento a favor de que la función renal es un factor de riesgo cardiovascular independiente lo podemos extrapolar de los resultados obtenidos en la población general^{20,21}.

La **proteínuria** al año del trasplante fue superior en los pacientes que tuvieron un evento cardiovascular (0.46 vs. 0.36 g/24 horas), pero tampoco fue un factor decisivo según el resultado del análisis multivariante.

En todos los momentos de la evolución se ha observado que el nivel de **ácido úrico** está más elevado en los pacientes que tuvieron un evento cardiovascular, pero sin llegar a la significación estadística.

En resumen, en nuestra experiencia el mejor modelo para predecir un evento cardiovascular después del trasplante renal es el que incluye el tabaquismo y el índice de Charlson en el momento del trasplante, junto a la presión arterial diastólica y el colesterol total después del trasplante renal. Debemos realizar una matización al respecto, ya que en el análisis multivariante realizado con los datos del primer año post-trasplante el test de Hosmer-Lemeshow fue significativo, restando fuerza a esta afirmación. No obstante, los mismos factores (excepto el índice de Charlson) se repitieron en el análisis realizado con los datos de los primeros cinco años post-trasplante.

En el estudio publicado por de Mattos y cols.²⁶ el modelo que mejor predecía el evento cardiovascular post-trasplante renal, estaba formado por el tabaquismo, la obesidad y la diabetes en el momento del trasplante, haber presentado múltiples rechazos agudos, haber padecido algún evento cardiovascular pre-trasplante y haber estado en programa de diálisis durante más de un año.

En nuestro estudio, los pacientes que habían padecido un evento cardiovascular antes del trasplante tuvieron más eventos cardiovasculares que los que no habían tenido ningún evento cardiovascular antes del trasplante (36.4 vs. 21.7%) aunque sin llegar a la significación estadística. En otro estudio⁴⁸ realizado en 344 pacientes trasplantados renales y con una media de seguimiento de 6 años, se observó que el 26.7% de los pacientes que ya tenían un evento cardiovascular antes del trasplante renal tuvieron un síndrome coronario agudo después del trasplante. Otro estudio publicado hace poco tiempo¹³¹ mostró resultados parecidos, ya que los pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica antes del trasplante tuvieron más eventos cardiovasculares post-trasplante (31.3 vs. 6.5%), peor supervivencia del injerto renal (82.8 vs. 93.1%) y peor supervivencia (74.8 vs. 84.1%) que los pacientes sin evidencia de cardiopatía isquémica antes del trasplante.

En el estudio de Ducloux y cols.⁴⁸, se observó que muchas variables se asociaban a la posibilidad de tener un evento cardiovascular post-trasplante en una cohorte de pacientes sin evento cardiovascular antes del trasplante (mayor edad, hombre, tabaquismo, diabetes, peor función renal, proteinuria, elevación de fósforo y PTH, fibrinógeno elevado, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol disminuido, hiperhomocisteinemia, PA sistólica más alta, mayor presión de pulso, glucemia elevada, albúmina disminuida, Score de Framingham elevado), pero cuando se realizó el análisis multivariante, las variables que mejor predecían el evento cardiovascular fueron la edad, el hábito tabáquico, el nivel de HDL-colesterol, la diabetes, el nivel de proteína C-reactiva y el nivel de homocisteína en sangre. Cuando, según el Score de Framingham, la población se diferenció entre bajo riesgo (< 20%) y alto riesgo (> 20%), se observó que se podía predecir lo que sucedería en los pacientes con bajo riesgo (11

eventos cardiovasculares de los 10 esperados) pero no en los pacientes con alto riesgo (16 eventos de los 7 esperados). La explicación, según los autores del estudio, fue que el grupo de alto riesgo tenía niveles superiores de homocisteína, proteína C-reactiva y fibrinógeno, niveles inferiores de albúmina, una peor función renal y una proteinuria mayor.

En otro estudio publicado ya hace unos años³⁰ en el que se analizaron variables de 406 pacientes trasplantados estables (seguimiento medio de 4 años) mediante un corte transversal, se observó que los factores de riesgo para padecer un evento cardiovascular eran diferentes según si estaba causado por cardiopatía isquémica (la edad, el sexo masculino y el nivel de colesterol total), por arteriopatía periférica (la edad, el sexo masculino y la PA sistólica) o por un accidente cerebro-vascular (la edad).

En otro estudio realizado en 864 pacientes¹³² con injerto funcionante al año del trasplante e inmunosupresión básica con ciclosporina, se observó que los 154 eventos cardiovasculares post-trasplante renal que se produjeron tenían relación con haber tenido algún evento cardiovascular antes del trasplante, aumento de edad, HTA pre-trasplante, fumador, duración de la diálisis, aumento de los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos a partir del año post-trasplante. No se observó que la diabetes fuera un factor de riesgo.

En otro estudio llevado a cabo en 1124 trasplantados renales sin evidencia de cardiopatía isquémica pre-trasplante y con más de un año de seguimiento¹³³, se objetivó que los factores de riesgo cardiovascular que diferenciaban a la población trasplantada respecto a la población general americana eran la edad, la diabetes y el tabaquismo en los hombres, y la diabetes y el nivel de HDL-colesterol en las mujeres.

Es importante destacar que los resultados de los estudios son diferentes dependiendo del diseño de los mismos. Así, por ejemplo, en un estudio realizado en España¹³⁴ pudo observarse que cuando se analizaron los factores

que predisponían a padecer cardiopatía isquémica post-trasplante renal, éstos eran diferentes dependiendo de si la patología coronaria se presentaba antes (edad, sexo masculino, índice de masa corporal en el trasplante, evento cardiovascular pre-trasplante, colesterol pre-trasplante) o después (las mismas variables que anteriormente pero añadiendo el tabaco y el colesterol post-trasplante y desapareciendo del modelo el evento cardiovascular pre-trasplante) del primer año de trasplante.

El índice de Charlson en el momento del trasplante, según nuestros resultados, es un factor importante en la predicción de un evento cardiovascular post-trasplante renal. No hay datos en la literatura al respecto, si bien existen cuando se analiza su influencia sobre la evolución del injerto y del paciente, como comentaremos más adelante.

Como hemos comentado, las variables pronósticas cambian según los estudios pero todos coinciden en que hay una serie de factores modificables en los que siempre debemos incidir como el tabaquismo, la HTA, la dislipemia, la diabetes, la proteinuria y la función renal para disminuir la morbi-mortalidad de causa cardiovascular en los pacientes trasplantados renales.

Es preciso comentar que en un reciente estudio prospectivo realizado en población general española¹³⁵ con 6124 adultos mayores de 25 años seguidos durante 5 años, se observaron 155 episodios de cardiopatía isquémica (2.53%). Según los resultados del estudio multivariante, el sexo (hombres), la edad (mayores de 65 años), el tabaquismo, el nivel de colesterol superior a 240 mg/dL (6.3 mmol/L), una glucemia mayor de 123 mg/dL (6.8 mmol/L), un índice de masa corporal mayor de 25 y una ratio LDL/HDL colesterol superior a 3, se asociaban a cardiopatía isquémica. No obstante, cuando en el análisis se separaron hombres y mujeres, la diabetes desaparecía como factor de riesgo.

8.5. Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la supervivencia del injerto renal y del paciente trasplantado renal

Los resultados de nuestro estudio nos muestran que el 26.1% de los pacientes perdieron su injerto renal durante la evolución y que la causa más frecuente de esta pérdida fue la muerte del paciente seguida de la nefropatía crónica del trasplante. Nuestros datos contrastan con un estudio realizado en Italia¹³² en el que se observó que las causas fundamentales de pérdida del injerto fueron la nefropatía crónica del trasplante (49.2%), la muerte del paciente (33.5%), la recidiva de la enfermedad renal primaria (12%) y diversas complicaciones técnico-quirúrgicas (5.3%).

Un interesante estudio¹³⁶ en el que se analizaron 522 pacientes trasplantados renales realizados consecutivamente, sugirió que la supervivencia del injerto depende de múltiples variables en función del tiempo de evolución post-trasplante renal. En los 6 primeros meses la pérdida de injerto fue fundamentalmente por rechazo agudo (39%), por riñón nunca funcionando (20%) y por complicaciones técnico-quirúrgicas (15%). Cuando se valoraron las pérdidas de injerto a medio plazo (6 meses – 5 años) se observó que las causas más frecuentes fueron la nefropatía crónica del trasplante (41%), la muerte del paciente (29%) y la recidiva de la enfermedad renal primaria (13%). Finalmente, cuando esta valoración se hizo a largo plazo (más de 5 años) se objetivó que predominaba la muerte del paciente (48%) y la nefropatía crónica del trasplante (38%), hecho que concuerda con los datos de nuestro estudio en el que el seguimiento medio fue de 8 años.

Por otro lado, la mortalidad observada en nuestro estudio fue del 16%, siendo la causa más frecuente de muerte la de origen cardiovascular, seguida de la infecciosa y de la neoplásica. Nuestros resultados son similares a los del estudio publicado por Ojo y cols. en el que fallecieron 7040 pacientes trasplantados renales de los 86502 pacientes que constituían la muestra de estudio²³. La principal causa de muerte fue la cardiovascular (42.3%), seguida de la infecciosa (17.6%) y de la neoplásica (9.2%).

Dentro del análisis del grupo de factores demográficos y de los propios del trasplante renal, observamos que los pacientes que tuvieron un rechazo agudo perdieron su injerto renal con mayor frecuencia y que la edad de los donantes era superior en los pacientes que perdieron su injerto. Es preciso hacer énfasis en que aunque en los análisis multivariantes el rechazo agudo no fue uno de los factores pronósticos más relevantes de la supervivencia del injerto, sí lo fue claramente cuando realizamos el subestudio en el que se censuraron a los pacientes que fallecieron con el injerto funcionando.

En cuanto a los resultados de la influencia de la **presión arterial** sobre la evolución del injerto renal cabe destacar que la presión arterial fue más alta en los pacientes que perdieron el injerto renal, y que en el análisis multivariante, la PA diastólica fue una de las variables fundamentales de predicción de la evolución del injerto renal, independientemente del grado de funcionalismo renal. Este dato es consistente ya que se mantiene en el subestudio en el que se censuraba la muerte del paciente como causa de pérdida del injerto.

La situación se repite cuando analizamos los datos referidos a la evolución del paciente, ya que encontramos nuevamente que la presión arterial fue más alta en los pacientes que murieron a lo largo de la evolución y que en el análisis multivariante la PA diastólica fue uno de los factores más importantes en la predicción de la evolución del paciente trasplantado renal.

Nuestros resultados concuerdan con los de una serie de estudios^{54,61,123,137} que consideran que el aumento de presión arterial fundamentalmente en etapas precoces del trasplante (menos de un año) disminuye la supervivencia del injerto renal, mientras que hay algún otro⁵⁵ que no lo considera así. Por lo tanto, el tratamiento antihipertensivo, cuando esté indicado, debe instaurarse lo antes posible e intentar conseguir los objetivos de control aconsejados en las guías actuales.

Se ha publicado recientemente un estudio⁶⁰ llevado a cabo en pacientes que al año del trasplante tenían una PA sistólica superior a 140 mmHg, en el que se

observó que los pacientes que a los tres años tenían dicha PA sistólica inferior a 140 mmHg, tenían una mejor supervivencia del injerto que los pacientes que la tenían superior.

En alguno de los estudios comentados^{54,123} incluso se observó que la presión arterial más baja se correlaciona con una mejor supervivencia también del paciente.

Aunque no existe una significación estadística, parece que a largo plazo se pierdan menos los injertos de los pacientes tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina o calcioantagonistas y que se pierdan más los injertos de los pacientes que recibían betabloqueantes. En este sentido, destacan los resultados de dos estudios. En uno de ellos⁵⁹ se observó que cuantos más fármacos antihipertensivos recibía un paciente, menor era la supervivencia del injerto y del paciente, sobretodo si los pacientes recibían calcioantagonistas, a diferencia de los pacientes tratados con betabloqueantes o IECAS. En el otro estudio¹³⁸ lo que se observó fue completamente al revés, ya que los autores llegaron a la conclusión de que los pacientes tratados solamente con calcioantagonistas eran los que tenían una reducción de la pérdida de injerto en todos los niveles de presión arterial, pero cuando la presión arterial era alta (>150/92) sobrevivían más los pacientes tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina. Existe una importante controversia sobre si los inhibidores del sistema renina-angiotensina aumentan la supervivencia del injerto y del paciente trasplantado renal. Al respecto, un estudio retrospectivo realizado en 2031 pacientes austriacos fue favorable a este tópico¹³⁹ mientras que otro con 17209 pacientes no pudo demostrarlo¹⁴⁰.

En cuanto a la influencia de la **diabetes** en la predicción de la supervivencia del injerto y del paciente trasplantado renal, los datos de nuestro estudio sugieren que la diabetes en sí no fue un factor clave en la predicción de la evolución del injerto renal. No obstante, cuando desglosamos los datos según el estado del metabolismo hidrocarbonado al año del trasplante, perdieron su injerto un 35.7% de los que desarrollaron la diabetes después del trasplante, un 18.8%

de los pacientes con glucemia basal alterada y un 21.1% de los pacientes con metabolismo hidrocarbonado dentro de la normalidad. Lo mismo ocurre cuando analizamos los datos de la evolución del paciente, ya que no encontramos diferencias significativas entre los diabéticos y los no diabéticos antes del trasplante, pero nuevamente cuando dividimos a los pacientes en cuatro grupos según el estado del metabolismo hidrocarbonado al año del trasplante, apreciamos que fallecieron el 6.3% de los pacientes diabéticos pre-trasplante, el 28.6% de los que desarrollaron la diabetes después del trasplante, y alrededor del 13% de los pacientes con glucemia basal alterada o metabolismo hidrocarbonado normal.

Todos estos resultados podrían explicarse por el bajo número de pacientes diabéticos de nuestro estudio en el momento del trasplante renal, si bien observamos que los pacientes que desarrollaron la diabetes después del trasplante sí que parecían tener un riesgo mayor tanto de pérdida del injerto como de muerte del paciente.

Globalmente, los estudios publicados en la literatura médica muestran que tanto la diabetes como causa de enfermedad renal crónica como la diabetes que se desarrolla después del trasplante renal influyen negativamente en la supervivencia tanto del injerto como del paciente⁹⁷. Incluso, en un estudio¹²³ realizado en pacientes no diabéticos, se observó que al dividirlos en 3 grupos según el nivel de glucemia, el grupo con mayor glucemia tuvo una menor supervivencia del paciente trasplantado renal a largo plazo.

Son muchas las evidencias que sugieren que la diabetes post-trasplante incrementa la mortalidad del paciente trasplantado renal al mismo nivel que cuando la diabetes ya existe antes del mismo^{64,121,123}, pero en un estudio colaborativo español¹⁴¹ ya se objetivó que los pacientes con diabetes post-trasplante tenían incluso una supervivencia menor que los pacientes diabéticos antes del trasplante, aunque se utilizaron las definiciones antiguas de diabetes.

En cuanto a la repercusión que los **lípidos** pueden tener sobre el injerto renal, los resultados de nuestro estudio no son tan relevantes como en el apartado del evento cardiovascular y únicamente hemos observado que el nivel de LDL-colesterol en los 5 primeros años del trasplante renal fue superior en los pacientes que perdieron el injerto renal.

Otro aspecto importante a comentar de los resultados de nuestro estudio es que los pacientes que estaban tratados con estatinas perdían menos el injerto renal que los no tratados, aunque sin llegar a la significación estadística. Ello, podría deberse al hipotético efecto inmunomodulador de estos fármacos que analizaremos más adelante.

De todas maneras cuando realizamos el análisis multivariante, el LDL-colesterol no llegó a ser un factor decisivo en la supervivencia del injerto renal, probablemente porque la determinación rutinaria del mismo no se ha hecho hasta hace relativamente poco tiempo y en algunos de los pacientes carecemos de esta información.

En cuanto a la influencia que los lípidos pueden ejercer sobre la mortalidad del paciente, los resultados son similares a los expuestos anteriormente en la pérdida del injerto, destacando que los pacientes que fallecían tenían un nivel de LDL-colesterol más alto durante los cinco primeros años del trasplante renal y que el nivel de LDL-colesterol fue un importante factor predictor de mortalidad en el paciente trasplantado renal.

Los estudios que sostienen que la dislipemia disminuye la supervivencia del injerto y del paciente^{30,72,73} tienen un tamaño muestral mayor que los que defienden que no^{46,142}. En un estudio realizado en España se observó que los triglicéridos y no el colesterol total fueron los que intervenían en la disminución de la supervivencia del injerto y del paciente¹⁰⁴, aunque en otro estudio ni el nivel de colesterol total ni el de triglicéridos al año del trasplante influían en la supervivencia del injerto ni del paciente¹⁴³.

En el año 2006, un estudio con una determinación analítica única (realizada a los 5 años de media después del trasplante) mostró que el aumento de colesterol total o fracciones y el aumento de triglicéridos no disminuyen ni la supervivencia de injerto ni de paciente¹⁴⁴.

Los resultados obtenidos en diferentes estudios son contradictorios ya que hay estudios que sugieren que la dislipemia favorece el deterioro de función renal en la nefropatía crónica del trasplante^{145,146,147} y que existe más dislipemia en pacientes con dicha entidad diagnosticada por biopsia renal¹⁴⁸, aunque por otro lado, en el estudio ALERT la fluvastatina no consiguió mejorar los resultados del grupo placebo, ya que no redujo el porcentaje de pérdidas del injerto ni el número de pacientes que doblaron la creatinina durante el seguimiento¹⁴⁹.

No obstante, en una revisión sistemática publicada recientemente que analiza el efecto de las estatinas sobre el paciente trasplantado renal, se concluye que son efectivas para mejorar los factores de riesgo cardiovascular y probablemente para disminuir los eventos cardíacos, pero hay discrepancias sobre si disminuyen o no la incidencia de rechazo agudo, ya que hay dos estudios a favor y tres en contra⁷⁵. Posteriormente, se publicó otro estudio que concluyó que las estatinas tienen un impacto positivo al año tanto a nivel de la función renal como a nivel histológico, sin observarse diferencias en el porcentaje de pacientes con rechazo agudo¹⁵⁰.

Incluso, otro fármaco hipolipemiente como el ezetimibe administrado junto a estatinas durante un año¹⁵¹ puede ayudar a frenar la disminución progresiva de filtrado glomerular de los pacientes trasplantados renales.

En cuanto a la influencia del **tabaquismo** sobre la supervivencia del injerto y del paciente, nuestros resultados muestran que el tabaco es un factor de riesgo para los dos aspectos, ya que en el estudio bivariante tenían un consumo de tabaco superior (tanto pre-trasplante, al año como a los 5 años de trasplante) los pacientes que perdieron el injerto o que fallecieron que los que conservan el injerto renal funcional. No obstante, en el análisis multivariante no fue de los

factores más decisivos a la hora de predecir la evolución del injerto renal y del paciente.

En un estudio publicado por Sung y cols. hubo una disminución de supervivencia del injerto a 1, 5 y 10 años en el grupo de fumadores respecto a los no fumadores pre-trasplante (84 vs. 88% al primer año, 65 vs. 78% al quinto año y 48 vs. 62% al décimo año), sin haber encontrado diferencias en el porcentaje de rechazo agudo entre los dos grupos de pacientes¹⁰⁸.

Tal como se observa en los resultados de nuestro estudio, el consumo acumulado de tabaco parece que tiene importancia. Así, en un estudio, fumar más de 25 paquetes/año antes del trasplante se asoció a una disminución de la supervivencia del injerto y del paciente⁷⁷, aunque los autores no pudieron obtener datos de seguimiento del hábito tabáquico. En varios estudios que demostraron el impacto negativo de fumar antes del trasplante sobre la supervivencia de injerto y paciente tampoco pudieron seguir la variable tabaquismo con posterioridad^{108,152}. En nuestro estudio aunque hemos recogido la evolución del tabaquismo durante el seguimiento, tampoco hemos podido analizar el beneficio de dejar de fumar por el escaso número de pacientes que dejaron de fumar en el momento del trasplante (solamente el 3.4% de la muestra total de pacientes).

En otro estudio realizado en población general que demuestra que fumar tiene un impacto negativo sobre la función renal incluso en sujetos sin aparente enfermedad renal¹⁵³, se observó que este hecho ocurría más en varones mayores y en diabéticos. Por ello, se necesitan mayores recursos para ayudar a estos pacientes a dejar de fumar. Según estudios realizados en la población general, el riesgo de infarto agudo de miocardio puede reducirse en un 50-70% al dejar de fumar, mientras que el tratamiento de la HTA reduce solamente un 2-3% el riesgo por cada mmHg de disminución de la PA diastólica¹⁵⁴.

En cuanto a la **obesidad**, en nuestro estudio no hemos observado ninguna repercusión del índice de masa corporal sobre los dos temas estudiados en

esta sección (supervivencia del injerto y del paciente). Existen discrepancias sobre la relación que existe entre la obesidad y la función renal en el riñón trasplantado. Algunos estudios sugieren que la obesidad es un factor negativo de supervivencia del injerto a largo plazo^{155,156}, pero muchos otros sugieren que no, aunque el seguimiento de los pacientes es más corto en estos últimos^{87,157}. En la población general sí que existen datos consistentes que indican que a mayor índice de masa corporal existe mayor riesgo de enfermedad renal crónica terminal¹⁵⁸.

Un estudio reciente¹⁵⁹ sugiere que un aumento del índice de masa corporal superior al 5% durante el primer año de trasplante, comporta un mayor riesgo de pérdida del injerto renal a largo plazo. También el estudio del registro americano de trasplante (United States Renal Data System)¹¹⁴ sugiere que la obesidad mórbida a largo plazo comporta una supervivencia menor del injerto. Algunos estudios sugieren una supervivencia menor en los pacientes obesos a los 5 años del trasplante^{116,156,160}, pero un estudio publicado por un grupo español tampoco encontró diferencias en la supervivencia ni del injerto renal ni del paciente según el nivel de IMC¹⁶¹. Por otro lado, un estudio publicado por Chang y cols.¹⁶² observó que los obesos tienen una peor supervivencia del injerto renal y del paciente en el análisis bivariante pero no en el multivariante.

Por otro lado, observamos que los pacientes que hacían **ejercicio físico** perdían menos el injerto renal (5.2 vs. 27.6% al año de trasplante – 4.3 vs. 21.6% a los 5 años de trasplante) y se morían menos (1.7 vs. 17.2% al año de trasplante – 2.1 vs. 11.3% a los 5 años de trasplante) que los pacientes que no realizaban ejercicio regularmente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, y los resultados del análisis multivariante mostraron que hacer ejercicio fue un factor protector tanto en la evolución del injerto renal como en la del paciente. Este dato es importante destacarlo porque no hay referencias en la literatura médica al respecto.

En nuestro estudio, los pacientes que perdieron el injerto renal y los que fallecieron durante el seguimiento tenían una **albúmina** significativamente más

baja. No obstante, cuando realizamos los análisis multivariantes, observamos que el nivel de albúmina plasmática durante los cinco primeros años de trasplante fue un factor decisivo solamente en la pérdida del injerto renal.

En cuanto a la influencia que el **metabolismo fosfo-cálcico** puede tener sobre la supervivencia del injerto y del paciente, pudimos observar que los pacientes que perdieron el injerto renal o que fallecieron tenían una calcemia más baja, y también un fósforo, un producto fosfo-cálcico y una PTH más alta. Datos parecidos han sido reportados en otro estudio desarrollado en Austria⁸⁸, pero este grupo solamente observó la influencia en la supervivencia del injerto y no en la del paciente. No obstante, todos estos datos comentados del metabolismo fosfo-cálcico no son decisivos cuando se analizan el conjunto de las variables mediante los análisis multivariantes, y es posible que estén influenciados por el nivel de funcionalismo renal.

Analizando nuestros resultados, observamos que los pacientes que perdieron el injerto renal o que fallecieron tenían una **hemoglobina** inferior. No obstante, el nivel de hemoglobina solamente fue un factor decisivo a la hora de predecir la pérdida del injerto cuando se efectuó el subestudio donde se censuraba la muerte como causa de la pérdida del injerto. En un estudio realizado en Austria¹⁶³ en una cohorte de 825 pacientes con un seguimiento medio de 8 años post-trasplante, se observó que la anemia no se asoció a ninguna causa de mortalidad, pero que aumentó en un 25% el riesgo de perder el injerto renal. En cambio, en dos estudios prospectivos se observó que los pacientes anémicos perdían más el injerto renal y tenían una mayor mortalidad^{89,164}.

Los resultados del análisis bivalente mostraron un aumento significativo de los niveles de **homocisteína** en los pacientes que perdieron el injerto renal, pero sin ser uno de los factores más importantes según los resultados del análisis multivariante. Este mismo comentario merece el análisis de la **proteína C-reactiva**. La razón para justificar los resultados obtenidos con estas dos variables probablemente sea la misma que la comentada con el LDL-colesterol, ya que estas determinaciones también se han incorporado a los exámenes

rutinarios de laboratorio en los últimos años, aunque también existe colinealidad con el filtrado glomerular.

Ya hace años¹⁶⁵ se objetivó que el nivel de proteína C-reactiva es un factor predictor de todas las causas de muerte en la población general. En nuestro estudio no hemos podido obtener suficientes muestras pre-trasplante, pero parece ser que un aumento de la proteína C-reactiva antes del trasplante se correlaciona con un aumento de la nefropatía crónica del trasplante¹⁶⁶, con un deterioro progresivo de la función renal¹⁶⁷ e incluso con mortalidad de origen cardiovascular¹⁶⁸, aunque este último grupo no encontró que existiera una relación con la supervivencia del injerto renal. No obstante, otro grupo¹⁶⁹ no pudo demostrar que la proteína C-reactiva pre-trasplante fuera predictor de nefropatía crónica del trasplante ni de pérdida del injerto.

En otro estudio¹⁷⁰ realizado en una cohorte prospectiva de 438 pacientes trasplantados renales se objetivó que los pacientes con niveles de proteína C-reactiva elevados tenían una mortalidad mayor del 50% respecto a los que no la tenían elevada, pero no se observó una correlación con la supervivencia del injerto. Parece que este aumento de proteína C-reactiva durante el trasplante puede estar en relación con un aumento del índice de masa corporal, con tabaquismo activo y con un menor filtrado glomerular¹⁷¹.

En nuestro estudio, se observó una peor **función renal** en todos los momentos del seguimiento en aquellos pacientes que perdieron el injerto renal. Este mismo dato lo encontramos cuando analizamos la muerte del paciente, observando que la función renal de los pacientes que fallecieron fue significativamente peor. Cuando todos estos datos se evaluaron con los análisis multivariantes, observamos que la función renal fue un factor claro de riesgo en cuanto a la pérdida del injerto renal a largo plazo.

También pudimos observar un aumento significativo de la **proteinuria** tanto en los pacientes que perdieron el injerto como en los que fallecieron, aunque en el análisis multivariante no fue un factor importante en la pérdida del injerto ni en

la muerte del paciente. No obstante, hay un estudio publicado por autores españoles¹⁷² donde pudo observarse que cuando la proteinuria al año del trasplante era superior a 0.5 gramos/día, disminuía la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo.

En nuestro estudio se observó que el nivel de **ácido úrico** estaba más elevado en los pacientes que perdieron el injerto o en los que fallecieron, sin llegar a la significación estadística. De hecho, un estudio publicado recientemente concluyó que los niveles plasmáticos de ácido úrico no afectaban al desarrollo de nefropatía crónica del trasplante¹⁷³.

En resumen, en nuestro estudio hemos encontrado que los factores que mejor predicen la evolución de un injerto renal a largo plazo son la edad del donante, la presión arterial diastólica, el ejercicio físico, la función renal y el nivel de albúmina plasmática. En cuanto a la mortalidad del paciente, fueron la edad del receptor, la edad del donante, la presión arterial diastólica, el nivel de LDL-colesterol, el ejercicio físico y el índice de Charlson.

Es importante destacar los resultados obtenidos en el análisis del índice de Charlson y hacer énfasis en que aunque está más elevado en todos los momentos del trasplante tanto en aquellos pacientes que perderán el injerto renal como en los que fallecerán, el índice de Charlson en el momento del trasplante es un factor decisivo en la mortalidad del paciente trasplantado renal tal como muestran los resultados de análisis multivariante. En un estudio publicado a partir del “Canadian Organ Replacement Registry” con un total de 6324 pacientes incluidos, se analizaron varios índices de comorbilidad y el índice de Charlson fue el que mejor se correlacionó con la supervivencia del paciente trasplantado renal¹⁷⁴, y en otro estudio llevado a cabo en población norteamericana pudo observarse que los pacientes con un índice de Charlson superior a 5 en el momento del trasplante tenían una peor supervivencia del injerto y del paciente que cuando el índice era inferior a 5⁹².

No obstante, es muy interesante analizar como otro Score basado en las guías de evaluación cardiovascular perioperatoria para cirugía no cardíaca del “American College of Cardiology and the American Heart Association” en el que valoran la edad, el índice de masa corporal, la presión arterial, la distancia recorrida sin parar y la presencia de diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad valvular aórtica, cirugía cardíaca, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica, consigue clasificar a los pacientes en tres grupos (bajo, medio y alto riesgo) según la supervivencia del paciente al año que fue de 94.9, 82.7 y 62.1% respectivamente¹⁷⁵.

Hay muchos estudios en la literatura médica que analizan los factores pronósticos de pérdida del injerto renal o de muerte del paciente trasplantado renal. Por ejemplo, en un estudio realizado en Italia¹³² se observó que una creatinina plasmática superior a 1.5 mg/dL al año, un nivel de LDL-colesterol mayor de 160 mg/dL al año, una edad del receptor superior a 45 años y la presencia de necrosis tubular aguda eran los factores de riesgo fundamentales en la supervivencia del injerto renal.

En el estudio de Prommool y cols.¹³⁶ ya comentado al inicio de la discusión de este apartado se observó que los factores de riesgo son diferentes según el período de seguimiento analizado. Así, los factores asociados a la pérdida de injerto censurando la muerte fueron diferentes a corto plazo (título de anticuerpos anti-HLA superior a 50%, necrosis tubular aguda y rechazo agudo) a medio plazo (creatinina mayor de 1,5 mg/dL a los 6 meses del trasplante y rechazo agudo) o a largo plazo (edad del donante).

Igual que en nuestro estudio, la importancia de la función renal quedó reflejada en un estudio realizado en 105742 receptores de trasplante renal que concluyó que la función renal al año y el incremento de creatinina entre el sexto mes y el año predicen la supervivencia del injerto a largo plazo¹⁷⁶.

La edad del receptor también va a condicionar los factores pronósticos. Así, por ejemplo, en un estudio realizado en 256 pacientes con más de 60 años y con

un seguimiento medio de 6 años se observó que el 73% de las 124 pérdidas de injerto registradas se debían a la muerte del paciente y que el tabaquismo activo en el momento del trasplante fue el único factor que claramente incidió en la pérdida del injerto renal¹⁷⁷.

Aparte de la supervivencia del injerto renal es interesante también valorar los factores que favorecen la progresión de la insuficiencia renal en el injerto. En este sentido, en un estudio se pudo observar como los pacientes que empeoraban su función renal desde el mes 3 al año 5 presentaban más proteinuria, cifras más elevadas de presión arterial, igual colesterol, triglicéridos, PTH y anemia que los pacientes que mantenían estable su función renal¹⁷⁸. Estos datos coinciden con algunos de los resultados de nuestro estudio, en el que la PA diastólica y el filtrado glomerular eran unas de las variables fundamentales a la hora de predecir la supervivencia del injerto renal a largo plazo.

En uno de los estudios que ya se comentaron en el análisis del evento cardiovascular²⁶, el 21% de los pacientes fallecieron después del trasplante (de los que un 29% fue por un evento cardiovascular). Cuando estos autores estudiaron los factores que mejor podían predecir la muerte, éstos fueron el tabaquismo, una edad superior a 45 años, la diabetes pre-trasplante, una presión del pulso superior a 61 mmHg antes del trasplante, haber padecido un evento cardiovascular pre-trasplante y una duración de la diálisis superior a un año. Nuevamente, como en nuestros resultados, la HTA se presenta como un factor crucial en la evolución del paciente trasplantado renal.

Un estudio que analizó una cohorte de 406 pacientes durante 5 años después de haber hecho un corte transversal en todos los pacientes a los 4 años de media post-trasplante, mostró que la edad, la diabetes, la HTA, niveles bajos de HDL-colesterol, niveles altos de triglicéridos, una pobre función renal, una hipertrofia ventricular izquierda y el sedentarismo, se asociaban a peor supervivencia del paciente³⁵. Estos resultados coinciden bastante con los de

nuestro estudio y recalcan la importancia que tienen los factores de riesgo cardiovasculares mayores en la evolución del paciente trasplantado renal.

Es preciso destacar algunos de los resultados de este último estudio³⁵ en cuanto al sedentarismo, ya que eran sedentarios el 32% de los supervivientes y el 53% de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento. Esto concuerda bien con nuestros datos referidos al ejercicio físico como factor protector del injerto renal y del paciente trasplantado renal.

En otro estudio en el que solamente se consideraron las variables pre-trasplante y no las de seguimiento, se observó que los factores predictores de muerte con injerto funcionando fueron la edad del receptor, el sexo masculino, la diabetes e HTA pre-trasplante, el tiempo en diálisis, la necrosis tubular aguda, el rechazo agudo, un título de anticuerpos anti-HLA mayor del 30% y una edad del donante mayor de 45 años²³.

En el mismo estudio comentado anteriormente y realizado en pacientes con más de 60 años, se observó que la causa más frecuente de muerte fue cardiovascular (46%). En el análisis multivariante se objetivó que el tabaquismo activo en el momento del trasplante, el índice de masa corporal y el tiempo en diálisis fueron los factores más importantes para predecir la muerte del paciente¹⁷⁷.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que los factores de riesgo cardiovascular mayores siguen teniendo un papel relevante en la mortalidad del paciente trasplantado renal. Un estudio realizado en pacientes no trasplantados con enfermedad renal crónica¹⁷⁸ apoya esta idea, ya que estos factores se asociaron a un aumento del riesgo de muerte de origen cardiovascular (14-15 muertes por 1000 personas/año) más alto que el de los factores más nuevos (5 muertes por 1000 personas/año).

8.6. Análisis de los factores pronósticos que influyen en la mortalidad de los pacientes trasplantados renales después de un primer evento cardiovascular.

En un estudio en el que se analizaban los factores pronósticos de padecer un síndrome coronario agudo después del trasplante⁹⁴ se objetivó una mortalidad del 10.7% a los 30 días del mismo y del 38% a los 2 años. En nuestro estudio, la mortalidad inmediata post-evento cardíaco fue del 17%, mientras que en el estudio de de Mattos y cols.²⁶ fue del 29%.

No existen estudios publicados que analicen la evolución de los pacientes trasplantados después de haber padecido un evento cardiovascular. Por ello, es interesante destacar que en nuestra experiencia, el filtrado glomerular es la variable que tiene mayor impacto en la mortalidad inmediata post-evento cardiovascular. Este dato también se ha observado en la población no trasplantada ya que en un estudio reciente la mortalidad post-infarto agudo de miocardio fue del 12% cuando el filtrado glomerular era superior a 75 ml/min y del 40% cuando el filtrado era inferior a 45 ml/min¹⁸⁰.

En cambio, aunque la función renal también juega un papel en la mortalidad tardía post-evento cardiovascular, hay otros factores como la presión arterial, la albuminemia, el producto fosfo-cálcico y la hiperuricemia, que también son determinantes a la hora de predecir dicha evolución.

Después de que un paciente padezca un evento cardiovascular, suelen adoptarse determinadas medidas de prevención secundaria. En nuestra experiencia, estas medidas lograron disminuir significativamente la PA sistólica y la prevalencia de tabaquismo al año del evento cardiovascular. También de manera más modesta disminuyó la PA diastólica, el nivel de LDL-colesterol y de glucemia (en los pacientes no diabéticos), pero no se consiguieron disminuir la proteinuria, el índice de masa corporal, el nivel de colesterol total ni el nivel de los triglicéridos.

8.7. Fortalezas y debilidades del estudio

El presente estudio tiene algunas limitaciones, como por ejemplo, que parte de la información se recogió de manera retrospectiva y algunos de los datos pueden faltar. Por otro lado, algunos parámetros analíticos no se han determinado rutinariamente hasta hace poco tiempo, por lo que los pacientes trasplantados con mayor tiempo de seguimiento no tienen recogidos dichos parámetros en los primeros años de evolución post-trasplante renal.

Otro aspecto a comentar es la dificultad para comparar nuestros resultados con otros estudios realizados en la población general y en pacientes trasplantados renales, por las características diferentes de la muestra, por los cambios en la definición de determinadas variables y por los diferentes tiempos de seguimiento.

El hecho de que nuestro estudio sea unicéntrico, puede entenderse como una limitación, pero a la vez le confiere una de sus fortalezas ya que la recogida de datos la realizó una sola persona utilizando siempre los mismos criterios en todas las variables a lo largo del seguimiento. Ello confiere al estudio una alta precisión en la calidad de los datos.

Por otro lado, el análisis de las diferentes variables susceptibles de modificación durante el seguimiento no se ha efectuado de manera transversal, sino que se ha analizado longitudinalmente con el promedio de los datos recogidos en diferentes momentos post-trasplante, por lo que la influencia que dichas variables pueden tener en los diferentes aspectos estudiados (evento cardiovascular, pérdida del injerto renal y muerte del paciente) es más consistente. Además, hemos podido analizar la influencia que todas estas variables podían tener en las fases precoces del trasplante renal (primer año) y en las más tardías (primeros cinco años).

Sin embargo, las debilidades mencionadas quedan razonablemente compensadas por el análisis y seguimiento exhaustivo que se ha realizado de determinados factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, ejercicio, obesidad) que son fundamentales en la evolución del paciente trasplantado renal y que se han analizado poco en los estudios de patología cardiovascular post-trasplante renal. Asimismo, el amplio seguimiento realizado a los pacientes después de haber padecido un evento cardiovascular también constituye una fortaleza del presente trabajo.

9. CONCLUSIONES

- Descripción de la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes trasplantados renales.
 - ✓ **La prevalencia de evento cardiovascular después del trasplante renal es alta y fundamentalmente de origen cardíaco. La mortalidad inmediata y tardía post-evento cardiovascular son elevadas.**
- Descripción de la evolución temporal de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con trasplante renal.
 - ✓ **La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular mayores es muy elevada después del trasplante renal y superior a la de la población general.**
 - ✓ **Durante el seguimiento existe un mejor pero insuficiente control de la presión arterial y de los lípidos, un aumento progresivo de la prevalencia de diabetes y una baja incidencia de cese del hábito tabáquico.**
- Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la morbi-mortalidad cardiovascular del paciente trasplantado renal.
 - ✓ **El tabaquismo, la presión arterial y el nivel de colesterol son los factores de riesgo modificables más importantes en la predicción del evento cardiovascular post-trasplante renal.**

- Análisis de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular sobre la supervivencia del injerto renal y del paciente trasplantado renal.
 - ✓ **La presión arterial, el nivel de función renal y el ejercicio físico son los factores modificables más importantes para predecir la supervivencia del injerto renal.**
 - ✓ **La presión arterial, el nivel de LDL-colesterol y el ejercicio físico son los factores modificables más importantes en la predicción de la supervivencia del paciente trasplantado renal.**
- Análisis de los factores pronósticos que influyen en la mortalidad de los pacientes trasplantados renales después de un primer evento cardiovascular.
 - ✓ **Un filtrado glomerular bajo, la hipoalbuminemia y un producto calcio-fósforo elevado son factores de riesgo de mortalidad después de un evento cardiovascular post-trasplante renal.**

10. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO 2005. Avoiding heart attacks and strokes: Don't be a victim, project yourself.
2. Villar F, Banegas JR, Rodríguez F et al. Mortalidad cardiovascular en España y sus Comunidades Autónomas (1975-1992). *Med Clin*. 1998; 110: 321-327.
3. Plaza I, Villar F, Mata P et al. Control de la colesterolemia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 815-837.
4. Ramis R, Gómez D, Pérez-Gómez B et al. Atlas Municipal de mortalidad por cáncer en España 1989-1998. Ministerio de Sanidad España. 2007.
5. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E et al. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006; 80: 5-15.
6. Pérez G, Pena A, Sala J et al. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol*. 1998; 27: 599-604.
7. Tomás L, Vara C, Pérez I et al. Factores de riesgo y morbi-mortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54: 1146-54.
8. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19: 831-9.

9. Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G et al. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005; 26: 505-15.
10. Marrugat J, Masiá R, Elosua R et al. Cardiovascular protective factors: Can they explain for differences in mortality and morbidity between the Mediterranean and the Anglo-saxon population?. *Cardiovascular Risk Factors*. 1998; 8: 196-204.
11. Masana L. Determinación del riesgo cardiovascular global. ¿Una utopía?. *Med Clin*. 2004; 123: 702-3.
12. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM et al. Un update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991; 83: 356-62.
13. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: 1837-47.
14. Ridker PM, Buring JE, Rifai N et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007; 297: 611-9.
15. Grundy SM. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 1455-57.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
17. Wang TJ, Gona P, Larson MG et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular event and death. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2631-9.

18. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007 del Ministerio de Sanidad y Consumo.
19. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R et al. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanálisis de estudios transversales. *Med Clin.* 2005; 124: 606-612.
20. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 47-55.
21. Go AS, Chertow GM, Dongjie F et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-1305.
22. MacDonald AS. Impact of immunosuppressive therapy of hypertension. *Transplantation.* 2000; 70: 70-76.
23. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA et al. Long term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* 2000; 57: 307-11.
24. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA. Improved graft survival after renal transplantation in The United States. *N Engl J Med.* 2000; 342: 605-10.
25. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic Renal Allograft Dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3015-26.
26. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ et al. Cardiovascular events following renal transplantation: Role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int.* 2006; 70: 757-64.

27. Carter JE, Lee CM, Weinstein RJ et al. Evaluation of the older cadaveric kidney donor: the impact of donor hypertension and creatinine clearance on graft performance and survival. *Transplantation*. 2000; 70: 765-71.
28. Informe Anual del Registre de Malalts Renals de Catalunya. Conselleria de Sanitat. 2004.
29. US Renal Data System. *USRDS 2004 Annual Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. 2004.
30. Aakhus A, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 648-54.
31. Marcén R, Pascual J. Enfermedad cardiovascular en trasplante renal. *Nefrología*. 2001; 21: 104-14.
32. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 900-7.
33. Díaz JM, Sainz Z, Guirado L et al. Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2003; 35: 1722-4.
34. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 112-9.
35. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant*. 2004; 18: 596-604.
36. Abbott KC, Hypolite IO, Hshieh P et al. Hospitalized congestive heart failure after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol*. 2002; 12: 115-22.

37. Oliveras A, Roquer J, Puig JM et al. Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clinical Transplant*. 2003; 17: 1-8.
38. Humar A, Kerr SR, Ramcharan T et al. Perioperative cardiac morbidity in kidney transplant recipients: incidence and risk factors. *Clin Transplant*. 2001; 15: 154-8.
39. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here?. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 853-906.
40. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1725-9.
41. Instituto de Información Sanitaria. 2003.
42. Díaz JM, Guirado LL, Sainz Z et al. Cardiovascular complications of the elderly transplanted patient. *Actas Fundació Puigvert*. 2002; 21: 39-45.
43. Rostang SG. Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 1948-56.
44. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006; 82: 603-11.
45. Marcén R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation - current controversies. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 3-8.

46. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 1735-43.
47. Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Seminars in Dialysis.* 2003; 16: 106-10.
48. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: A prospective study. *Kidney Int.* 2004; 66: 441-7.
49. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 496-506.
50. Cosio FG, Alamir A, Yim S et al. Patient survival after renal transplantation: the impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int.* 1998; 53: 767-72.
51. Jardine AG. Pretransplant management of end-stage renal disease patients to minimize posttransplant risk. *Transplantation.* 2000; 70: 41-5.
52. Meier-Kriesche H, Post FK, Ojo AO et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000; 58: 1311-7.
53. Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Seminars in Nephrology.* 2000; 20: 176-87.
54. Kasiske BL, Anjum S, Shah R et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 1071-81.
55. Campistol JM, Romero R, Paul J et al. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 62-6.

56. Chobanian AV, Bakris GL, Blach HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention. JAMA. 2003; 289: 2560-72.
57. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension. 2007; 25:1105-87.
58. K/DOQI. Guideline 1: goals of antihypertensive therapy in CKD. Am J Kidney Dis. 2004; 43: 65-73.
59. Tutone VK, Mark PB, Stewart GA et al. Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. Clin Transplant. 2005; 19: 181-92.
60. Opelz G, Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. Am J Transplant. 2005; 5: 2725-31.
61. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Kidney Int. 1998; 53: 217-22.
62. Raine A. Does antihypertensive therapy modify chronic allograft failure?. Kidney International. 1995; 48: 107-11.
63. Sanders CE, Curtis JJ. Role of hypertension in chronic renal allograft failure?. Kidney Int. 1995; 48: 43-7.
64. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S et al. Patient survival after renal transplantation: impact of post-transplant diabetes. Kidney Int. 2002; 62: 1440-6.

65. Schiel R, Heinrich S, Steiner T et al. Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 611-7.
66. Montori VM, Basu A, Erwin PJ et al. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002; 25: 583-92.
67. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation*. 2003; 75: 3-24.
68. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16: 434-44.
69. Markell M. Clinical impact of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc*. 2001; 33: 19-22.
70. Aakhus A, Dahl K, Wideroe TE. Hyperlipidemia in renal transplant patients. *Journal of Internal Medicine*. 1996; 239: 177-80.
71. Kasiske BL, Cosio FG, Beto J et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2004; 4: 13-53.
72. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N et al. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation*. 2000; 70: 464-72.
73. Roodnat JJ, Mulder PGH, Zietse R et al. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation*. 2000; 69: 1704-10.

74. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 2024-31.

75. Lentine KL, Brennan DC. Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial-based evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2378-86.

76. Aker S, Ivens K, Guo Z et al. Cardiovascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1998; 30: 2039-42.

77. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 753-9.

78. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997; 337: 230-6.

79. The homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002; 288: 2015-22.

80. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2002; 288: 973-9.

81. Welch GN, Loscalzo J. Mechanism of disease: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1042-50.

82. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1578-88.

83. The 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.

84. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med.* 2000; 45: 391-418.

85. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR et al. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplantation.* 2004; 4: 1662-68.

86. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplant Trial. *Transplantation.* 2005; 79: 1160-3.

87. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation.* 2002; 74: 675-81.

88. Schaeffner ES, Föding M, Kramar R et al. Prognostic associations of serum calcium, phosphate and calcium phosphate concentration product with outcomes in kidney transplant recipients. *Trans Int.* 2007; 20: 247-55.

89. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients - a prospective cohort study. *Am J Transplant.* 2007; 7: 818-24.

90. Painter PL, Hector L, Ray K et al. Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 362-9.

91. Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:1845-54.

92. Wu C, Evans I, Joseph R et al. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3437-44.
93. Valdés F, Pita S, Seijo R et al. Incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc.* 2007; 39: 2239-41.
94. Abbott KC, Bucci JR, Cruess D et al. Graft loss and acute coronary syndromes after renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2560-9.
95. Pirat B, Müderrisoglu H, Korkmaz ME et al. Characteristics of coronary heart disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004; 36: 152-5.
96. Martínez-Castelao A, Hernández MD, Pascual J et al. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3813-6.
97. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Trans.* 2003; 3: 178-85.
98. González-Posada JM, Hernández D, Bayés B et al. Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 57-61.
99. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation.* 2005; 79: 438-43.
100. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65:380-4.

101. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-7.

102. European Diabetes Policy Group 1998-1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1999; 16: 716-30.

103. 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.

104. Del Castillo D, Cruzado JM, Díaz JM et al. Risk factors for chronic allograft nephropathy in Spain between 1990-1998. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 67-71.

105. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 158-65.

106. Banegas JR, Villar F, Rodríguez-Artalejo F. Enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo. Importancia sanitaria en España. *Hipertensión*. 1996; 13: 326-9.

107. Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP et al. Patient survival after renal transplantation III: The effects of statins. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 638-43.

108. Sung RS, Althoen M, Howell TA et al. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation*. 2001; 71: 1752-7.

109. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data System Wave 2 Study. *Kidney Int*. 2003; 63: 1462-7.

110. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risk of smoking. *Kidney Int*. 1997; 51: 1669-77.

111. Yavuz A, Tuncer M, Gurkan A et al. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004; 36: 108-10.

112. Banas MC, Banas B, Wolf J et al. Smoking Behaviour of Patients Before and After Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Dec 8; [Epub ahead of print].

113. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH et al. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 480-7.

114. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6: 357-63.

115. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM et al. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005; 5: 2710-8.

116. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation.* 1993; 56: 822-7.

117. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C et al. Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant.* 2005; 19: 825-33.

118. Turkowski-Duhem A, Kamar N, Cointault O et al. Predictive factors of postrenal transplant anemia. *Transplant Proc.* 2005; 37: 1009-11.

119. Ducloux D, Motte G, Challier B et al. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 134-7.

120. Díaz JM, Sainz Z, Gich I et al. Factors involved in baseline hyperhomocysteinemia in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3799-801.

121. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T 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.

122. Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L et al. Ischemic heart disease- major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451-7.

123. Tutone VK, Mark PB, Revanur V et al. Random blood glucose measurements and survival in nondiabetic renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004; 36: 3006-11.

124. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D et al. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2007; 83: 1577-81.

125. Díaz JM, Sainz Z, Oliver A et al. Post-renal transplantation weight gain: its causes and its consequences. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3839-41.

126. Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men. *Circulation.* 2000; 102: 975-80.

127. Painter PL, Hector L, Ray K et al. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation.* 2002; 74: 42-8.

128. Ponticelli C, Villa M. Role of anaemia in cardiovascular mortality and morbidity in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 41-6.

129. Winkelmayr WC, Kramar R, Curhan GC et al. Fasting plasma total homocysteine levels and mortality and allograft loss in kidney transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 255-60.

130. Soveri I, Holdaas H, Jardine A et al. Renal transplant dysfunction - importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2282-9.

131. Jeloka TK, Ross H, Smith R et al. Renal transplant outcome in high-cardiovascular risk recipients. *Clin Transplant*. 2007; 21: 609-14.

132. Ponticelli C, Villa M, Cesana B et al. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int*. 2002; 62: 1848-54.

133. Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation*. 2001; 72: 5-8.

134. Marcén R, Morales JM, Arias M et al. Ischemic heart disease after renal transplantation in patients on cyclosporine in Spain. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 286-90.

135. Marín A, Medrano MJ, González J et al. Risk of ischaemic heart disease and acute myocardial infarction in a spanish population: observational prospective study in a primary-care setting. *BMC Public Health*. 2006; 6: 38-48.

136. Prommool S, Jhangri G, Cockfield S et al. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 565-73.

137. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM. Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 187-93.

138. Premasathian NC, Muehrer R, Brazy PC et al. Blood pressure control in kidney transplantation: therapeutic implications. *J Hum Hypertens.* 2004; 18: 871-7.

139. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H et al. ACEI or angiotensin II type I receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 889-99.

140. Opelz G, Zeier M, Laux G et al. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with ACEI or angiotensin II receptor blockers. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 3257-62.

141. González-Posada JM, Hernández D, Genís BB 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.

142. Booth JC, Joseph JT, Jindal RM. Influence of hypercholesterolemia on patient and graft survival in recipients of kidney transplant. *Clin Transplant.* 2003; 17: 101-7.

143. Bumgardner GL, Wilson GA, Tso PL et al. Impact of serum lipids on long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplantation.* 1995; 60: 1418-21.

144. Schaeffner ES, Fodinger M, Kramar R et al. Prognostic associations between lipid markers and outcomes in kidney transplant recipients. *Am J kidney Dis.* 2006; 47: 509-17.

145. Dimeny E, Wahlber J, Larsson E et al. Can histopathological findings in early renal biopsies identify patients at risk for chronic vascular rejection. *Clin Transplant.* 1995; 9: 79-84.

146. Wanner CH, Quaschnig TH, Weingarnter K. Impact of dislipemia in renal transplant recipients. *Current Opinion Urol.* 2000; 10: 77-80.

147. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001; 59: 260-9.

148. Serón D, Moreso F, Ramón JM et al. Protocol renal biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat allograft nephropathy. *Transplantation.* 2000; 69: 1849-55.

149. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int.* 2004; 66: 1549-55.

150. Masterson R, Hewitson T, Leikis M et al. Impact of statin treatment on 1-year functional and histologic renal allograft outcome. *Transplantation.* 2005; 80: 332-8.

151. Turk TR, Voropaeva E, Kohnle M 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.

152. Cosio FG, Falkenhain MF, Pesavento TE et al. Patient survival after renal transplantation: the impact of smoking. *Clin Transplantation.* 1999; 13: 336-41.

153. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 58-63.

154. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1406-16.

155. Yamamoto S, Hanley E, Hahn AB et al. The impact of obesity in renal transplantation: an analysis of paired cadaver kidneys. *Clin Transplant*. 2002; 16: 252-6.

156. Aalten J, Christiaans MH, Fitjter H et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplant Int*. 2006; 19: 901-7.

157. Massarweh NN, Clayton JL, Mangum CA et al. High body mass index and short- and long-term renal allograft in adults. *Transplantation*. 2005; 80: 1430-4.

158. Hsu C, McCulloch C, Iribarren C et al. Body mass index and risk of end-stage renal disease. *An Int Med*. 2006; 144: 21-8.

159. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D et al. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant*. 2005; 5: 2922-8.

160. Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M et al. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant?. *Transplantation*. 1997; 64: 599-604.

161. Marcén R, Fernández A, Pascual J et al. High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. *Transplant Proc*. 2007; 39: 2205-7.

162. Chang SH, Coates PT, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 84: 981-7.

163. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M et al. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1347-52.

164. Imoagene-Oyedeji AE, Rosas SE, Doyle AM et al. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with micophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 3240-7.

165. Ridker P, Hennekens Ch, Buring J et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973-9.

166. Fink JC, Onuigbo MA, Blahut SA et al. Pretransplant serum c-reactive protein and the risk of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients: a pilot case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2002. 39; 1096-101.

167. Van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries A et al. Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 246-53.

168. Varaganam M, Finney H, Trevitt R et al. Pretransplantation levels of c-reactive protein predict all-causes and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 502-7.

169. Sezer S, Ozdemir F, Akcay A et al. Post-transplant C-reactive protein monitoring predicts chronic rejection and renal allograft survival. *Tissue Antigens.* 2002; 60: 558-9.

170. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, et al. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004; 4: 1148-54.

171. Van Ree, de Vries AP, Oterdoom LH et al. Abdominal obesity and smoking are important determinants of C-reactive protein in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 2524-31.

172. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J et al. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. 2004; 19: 47-51.

173. Akgul A, Bilgic A, Ibis A et al. Is uric acid a predictive factor for graft dysfunction in renal transplant recipients?. *Transplant Proc.* 2007; 39: 1023-6.

174. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS et al. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:136-42.

175. Gupta A, Wroe C, Mi H et al. Cardiovascular risk assessment scoring system for the determination of cardiovascular mortality in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3290-1.

176. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002; 62: 311-8.

177. Cardinal H, Hebert MJ, Rahme E et al. Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2005; 68: 345-51.

178. Arias M, Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E et al. Non-immunologic intervention in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 99: 118-23,

179. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005; 293: 1737-45.

180. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1285-95.

181. Gracia S, Montañés R, Bover J et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología*. 2006; 6: 658-65.

182. Raju DL, Grover VK, Shoker A. Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. *Clin Transplant*. 2005; 19: 259-68.

183. Poggio ED, Wang X, Weinstein DM et al. Assessing glomerular filtration rate by estimation equations in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006; 6: 100-8.

11. ANEXOS

11.1. Protocolo de definición de variables

1. Variables referidas a la historia familiar

- Historia familiar: Referida a familiares de primer grado (padres, hijos, hermanos o abuelos).
- Historia familiar de HTA: PA > 140/90 y/o necesidad de tratamiento antihipertensivo.
- Historia familiar de diabetes mellitus: Tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.
- Historia familiar de dislipemia: Tratamiento con hipolipemiantes.
- Historia familiar de cardiopatía isquémica: Cardiopatía isquémica precoz (hombres con menos de 55 años y mujeres con menos de 65 años).
- Historia familiar de AVC: Historia familiar de proceso isquémico o hemorrágico cerebral.
- Historia familiar de arteriopatía periférica: Patología arterial periférica demostrada por exploración complementaria y/o angioplastia y/o cirugía (derivativa, amputación).
- Historia familiar de enfermedad renal: Presencia de enfermedad renal hereditaria o adquirida que hubiera comportado la necesidad de realizar tratamiento sustitutivo renal (diálisis y/o trasplante renal).

2. Variables referidas a antecedentes personales del paciente trasplantado renal

- Antecedente personal de HTA: PA > 140/90 o necesidad de tratamiento antihipertensivo.
- Antecedente personal de diabetes: glucemia > 11.1 mmol/L (200 mg/dL) en cualquier momento del día o > 7 mmol/L (126 mg/dL) en ayunas (en al menos 2 ocasiones) o > 11.1 mmol/L (200 mg/dL) a las 2 horas post-sobrecarga de 75 gramos de glucosa (en al menos 2 ocasiones).

- Antecedente personal de dislipemia: Tratamiento hipolipemiante o cumplir uno de los 4 siguientes criterios: colesterol total > 5.13 mmol/L (200 mg/dL), LDL > 4.14 mmol/L (160 mg/dL) si hay 2 o menos factores de riesgo cardiovascular (>3.33 mmol/L - >130 mg/dL si hay más de 2 factores de riesgo cardiovascular) , HDL < 1.03 mmol/L (40 mg/dL) o triglicéridos > 2.26 mmol/L (200 mg/dL).
- Antecedente de tabaquismo: Se considerará fumador a toda persona que haya fumado más de un cigarrillo en el último mes, no fumador a los pacientes que nunca fumaron y exfumador a aquellos que han dejado de fumar.
- Índice de Charlson: Es un índice de comorbilidad que se obtiene por el efecto sumatorio de la presencia de ciertas patologías. Cada una de las patologías tiene valores diferentes: 1 punto (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad péptica, enfermedad hepática leve, diabetes); 2 puntos (hemiplejía, enfermedad renal moderada/severa, diabetes con afectación de órgano diana, neoplasia maligna sólida, leucemia, linfoma); 3 puntos (enfermedad hepática moderada/severa); 6 puntos (SIDA, metástasis de neoplasia sólida).

3. Variables referidas a patología cardiovascular

- Evento cardiovascular: Presencia de evento cardíaco, cerebrovascular o vascular periférico, según las definiciones de la Clasificación Internacional de Enfermedades-Modificación Clínica de la Novena Revisión (ICD-9).
- Evento cardíaco: Se considerará si el diagnóstico es de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia grave o muerte súbita.
- Evento cerebrovascular: AVC isquémico (proceso isquémico o trombótico cerebral o accidente isquémico transitorio bien documentado) y/o hemorrágico (hemorragia intracraneal).

- Evento vascular periférico: Presencia de aneurisma de aorta con un diámetro superior a 4 centímetros, angioplastia en arterias de extremidades inferiores, cirugía de derivación o amputación.
- Cardiopatía isquémica: infarto agudo de miocardio (documentado por criterios clínicos y elevación de enzimas miocárdicas) y/o revascularización coronaria (angioplastia coronaria, by-pass aorto-coronario) y/o angina bien documentada con prueba de esfuerzo positiva y/o muerte atribuible a un evento isquémico cardíaco.
- Insuficiencia cardíaca congestiva: Episodio de disfunción ventricular izquierda causado por disfunción sistólica y/o diastólica que obliga a ingreso hospitalario.
- Hipertrofia ventricular izquierda: Cuando en el ecocardiograma la masa de ventrículo izquierdo sea mayor de 131 g/m² en hombres o mayor de 100 g/m² en mujeres o bien cuando sin haber las mediciones exactas lo refiere el informe ecocardiográfico

4. Variables referidas a factores de riesgo cardiovascular

- HTA: Presión arterial clínica superior a 140/90 y/o automedida domiciliaria de PA mayor de 135/85 y/o > 135/85 durante el día (monitorización ambulatoria 24 horas) y/o necesidad de tratamiento antihipertensivo.
- Objetivo de control: PA menor de 130/80.
- Presión de pulso: PA sistólica menos PA diastólica.
- Diabetes Mellitus: glucemia > 11.1 mmol/L (200 mg/dL) en cualquier momento del día o > 7 mmol/L (126 mg/dL) en ayunas (en al menos 2 ocasiones) o > 11.1 mmol/L (200 mg/dL) a las 2 horas post-sobrecarga de 75 gramos de glucosa (en 2 ocasiones).
- Glucemia: Solamente se ha recogido como variable en los pacientes sin tratamiento antidiabético y/o insulina.
- Glucemia basal alterada: Glucemia en ayunas de 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL).

-
- Dislipemia: Tratamiento hipolipemiente o cumplir uno de los 4 siguientes criterios: colesterol total > 5.13 mmol/L (200 mg/dL), LDL-colesterol > 4.14 mmol/L (160 mg/dL) si hay 2 o menos factores de riesgo cardiovascular (> 3.33 mmol/L-130 mg/dL si hay más de 2 factores de riesgo cardiovascular), HDL-colesterol < 1.03 mmol/L (40 mg/dL) o triglicéridos > 2.26 mmol/L (200 mg/dL).
 - Fumador: > 1 cigarro/día durante el último mes.
 - Índice de masa corporal : peso (Kg) / talla² (m²)
 - Ejercicio físico: Dividido en tres categorías en función de la frecuencia con la que se realiza ejercicio físico. Se definirá como ejercicio físico ligero cuando se realice un mínimo de 20 minutos al día durante una vez a la semana, moderado cuando la frecuencia sea de dos veces por semana e intenso cuando sea igual o superior a tres veces a la semana.
 - A su vez el tipo de ejercicio se dividirá en isométrico o aeróbico en función del tipo de ejercicio realizado
 - Las variables cuantitativas de diferentes parámetros de laboratorio como hemoglobina (g/L), fibrinógeno (g/L), homocisteína (mmol/L), calcio (mmol/L), fósforo (mmol/L), proteína C reactiva (mg/L), se expresarán numéricamente.

5. Variables específicas referidas al trasplante renal

- Tratamiento inmunosupresor: Se considerará inicial todo aquel administrado en el primer mes. A partir de entonces ya se considerará de mantenimiento.
- Rechazo agudo: Diagnosticado por biopsia renal o en su defecto que se haya tratado al menos con bolus de esteroides.
- Necrosis tubular aguda: Necesidades de diálisis en la primera semana post-trasplante renal.
- Tiempo de isquemia fría: Tiempo que pasa desde el clampaje arterial renal en el donante hasta el desclampaje arterial en el receptor.
- Doble terapia inmunosupresora: Esteroides y anticalcineurínicos.
- Triple terapia inmunosupresora: Esteroides, anticalcineurínico y antiproliferativo.

11. 2. Manual de recogida de datos y codificación de datos

La base de datos está compuesta por 6 apartados:

- I. Identificación del paciente
- II. Estado del paciente
- III. Antecedentes familiares
- IV. Datos peri-trasplante renal
- V. Evento cardiovascular
- VI. Seguimiento

Cada apartado tiene subapartados y diferentes variables que se explicarán más adelante. Todos los apartados están relacionados entre sí por una variable común que es el número de historia clínica del paciente.

La recogida de datos está diseñada para que en cada una de las variables cualitativas, solamente sea posible marcar un ítem de entre los propuestos. Las variables cualitativas pueden ser en formato binario (sí/no) o en las diferentes categorías en que se subdivide. Las variables cuantitativas necesariamente tienen que cumplimentarse en formato numérico.

I. Identificación del paciente

Los datos de identificación serán considerados de forma confidencial. Las variables que se incluyen son:

- Número de identificación (asignado para cada paciente de forma automática al introducirlo en la base de datos).
- Número de historia clínica (corresponde al número de historia clínica asignado por el hospital).

- Nombre y apellidos. Cumpliendo la ley de protección de datos, el nombre y apellidos del paciente serán expresados en iniciales tomando en cuenta la primera letra. El orden de las iniciales será nombre, primer apellido y segundo apellido. En el caso de que no haya segundo apellido se reemplazará por un guión (-).
- Fecha de nacimiento: En formato dd-mm-aaaa.
- Sexo: hombre/mujer
- Fecha de trasplante renal: En formato dd-mm-aaaa.

II. Estado del paciente

En este apartado constan los datos de la situación del paciente y del injerto renal en cada momento de la evolución. Las variables que se incluyen son:

- Pérdida de injerto: En formato de variable binaria sí/no.
- Fecha de pérdida de injerto (si procede): En formato dd-mm-aaaa.
- Causa de pérdida de injerto: exitus, rechazo agudo, nefropatía crónica del trasplante, recidiva de la enfermedad renal, complicaciones técnico-quirúrgicas (vasculares/vías urinarias), glomerulonefritis de novo.
- Causa de exitus: desconocida, cardiovascular (cardiaca-AVC-arteriopatía periférica), infecciosa, tumoral, hepática, otras.
- Fecha de último seguimiento: En formato dd-mm-aaaa.

III. Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares son referidos a familiares de primer grado (padres, hijos, hermanos o abuelos) y están en formato de variable binaria (sí/no) según cumplan o no los criterios expuestos en el Anexo de definición de variables.

Las variables que se incluyen son:

- Historia familiar de HTA.
- Historia familiar de diabetes mellitus.

- Historia familiar de dislipemia.
- Historia familiar de cardiopatía isquémica.
- Historia familiar de AVC.
- Historia familiar de arteriopatía periférica.
- Historia familiar de enfermedad renal.

IV. Datos del peri-trasplante renal

Este apartado consta de varios subapartados: antecedentes personales del paciente, datos analíticos pre-trasplante renal, datos del trasplante renal, tratamiento inmunosupresor inicial y datos del donante.

Dentro del capítulo de antecedentes personales del paciente las variables incluidas son:

- Patología de base: Enfermedad renal crónica de etiología no conocida, glomerulonefritis, nefritis túbulo-intersticiales, poliquistosis renal, nefropatías hereditarias, nefropatía por HTA, nefropatía diabética, vasculitis y enfermedades sistémicas, otras.
- Fecha de diagnóstico de la nefropatía: En formato dd-mm-aaaa.
- Tipo de tratamiento substitutivo renal pre-trasplante: ninguno, hemodiálisis, diálisis peritoneal.
- Fecha de inicio del tratamiento substitutivo renal: En formato dd-mm-aaaa
- Grupo sanguíneo: A, B, AB, O.
- Tipaje:
- Anticuerpos anti-VHC: En formato de variable binaria sí/no.
- HBsAg: En formato de variable binaria sí/no.
- Índice de Charlson en el momento del trasplante: En formato numérico.
- Antecedentes de HTA: En formato de variable binaria sí/no.
- Fecha de diagnóstico de HTA: En formato dd-mm-aaaa.
- Uso de antihipertensivos pre-trasplante: En formato de variable binaria sí/no.

- Tipo de antihipertensivo pre-trasplante: IECA, diurético, calcioantagonista, alfabloqueante, ARA II, betabloqueante, otros.
- Antecedentes de dislipemia: En formato de variable binaria sí/no.
- Fecha de diagnóstico de dislipemia: En formato dd-mm-aaaa.
- Uso de hipolipemiantes: En formato de variable binaria sí/no.
- Antecedentes de diabetes mellitus: En formato de variable binaria sí/no.
- Fecha de diagnóstico de diabetes mellitus: En formato dd-mm-aaaa.
- Tipo de diabetes mellitus: Tipo 1, tipo 2.
- Antecedente de tabaquismo: Fumador, no fumador, exfumador.
- Fecha de inicio tabaco: En formato dd-mm-aaaa.
- Fecha de cese tabaco: En formato dd-mm-aaaa.
- Número cigarrillos/día: En formato numérico.
- Ejercicio físico: nada, ligero, moderado, intenso.
- Tipo de ejercicio físico: aeróbico, isométrico, ambos.

En el subapartado de datos analíticos pre-trasplante constan los resultados de determinados parámetros expresados en formato numérico obtenidos lo más cerca posible del trasplante renal (hemoglobina, leucocitos, proteínas totales, albúmina, calcio, fósforo, PTH, HbA1c, proteína C reactiva y homocisteína).

Los datos propios del trasplante renal incluyen las siguientes variables:

- Peso receptor: En formato numérico en kilogramos.
- Talla receptor: En formato numérico en centímetros.
- Tiempo de isquemia fría: En formato numérico en horas.
- Necrosis tubular aguda: En formato de variable binaria sí/no.
- Rechazo agudo: En formato de variable binaria sí/no.

En cuando al tratamiento inmunosupresor inicial, se cumplimentarán los diferentes tratamientos administrados: esteroides, anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus), antiproliferativos (azatioprina, micofenolato mofetil, sirolimus) y anticuerpos mono o policlonales, siempre en forma de variable binaria sí/no.

En el subapartado de los datos del donante se han incluido:

- Tipo: cadáver, vivo.
- Edad: En formato numérico en años.
- Sexo: hombre, mujer.
- Peso: En formato numérico en kilogramos.
- Talla: En formato numérico en centímetros.
- Índice masa corporal: En formato numérico en kg/m².
- Causa de la muerte: Traumatismo craneoencefálico, AVC, anoxia cerebral, otros.
- Creatinina: En formato numérico en µmol/L.
- Grupo sanguíneo: A, B, AB, O.
- Incompatibilidades A donante-receptor: En formato numérico.
- Incompatibilidades B donante-receptor: En formato numérico.
- Incompatibilidades DR donante-receptor: En formato numérico.
- Incompatibilidades totales donante-receptor: En formato numérico.

V. Evento cardiovascular

Este apartado solamente debía cumplimentarse en aquellos pacientes que padecieron un evento cardiovascular post-trasplante renal.

Consta de dos partes. La primera parte consta de variables referidas al evento cardiovascular en sí y una segunda parte donde determinadas variables se evalúan pre-ECV, durante el ECV, 6 meses post-ECV y al año del ECV.

Los datos inherentes al evento cardiovascular están recogidos en las siguientes variables:

- Fecha del primer ECV: En formato dd-mm-aaaa.
- Tipo de ECV: cardiopatía, AVC, arteriopatía periférica.
- Estado del paciente durante el ECV: vivo, muerto.

-
- Segundo evento cardiovascular: En formato de variable binaria sí/no.
 - Fecha del segundo evento cardiovascular: En formato dd-mm-aaaa.
 - Tipo de segundo evento cardiovascular: cardiopatía, AVC o arteriopatía periférica.
 - Tipo de cardiopatía: cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio/angor), insuficiencia cardiaca congestiva, muerte súbita, arritmia.
 - Prueba de esfuerzo: positiva, negativa, no concluyente, no realizada.
 - Coronariografía: enfermedad de un vaso, de dos vasos, de tres vasos, no realizada.
 - Revascularización coronaria: quirúrgica, angioplastia, angioplastia más stent, no realizada.
 - Ecocardiograma: En formato de variable binaria sí/no.
 - Tratamiento de arteriopatía periférica: angioplastia, cirugía derivativa, amputación.

Los datos que se recogen pre, durante y post evento cardiovascular, lo son mediante las siguientes variables:

- Peso: En formato numérico en kg.
- Talla: En formato numérico en cm.
- PA sistólica: En formato numérico en mmHg.
- PA diastólica: En formato numérico en mmHg.
- Número de antihipertensivos/día: En formato numérico.
- Colesterol: En formato numérico en mmol/L.
- HDL-colesterol: En formato numérico en mmol/L.
- LDL-colesterol: En formato numérico en mmol/L.
- Triglicéridos: En formato numérico en mmol/L.
- Estatinas: En formato de variable binaria sí/no.
- Glucemia: En formato numérico en mmol/L.
- Hemoglobina glicosilada: En formato numérico en %.
- Número de cigarrillos/día: En formato numérico.
- Hemoglobina: En formato numérico en g/L.

- Albúmina: En formato numérico en g/L.
- Calcio: En formato numérico en mmol/L.
- Fósforo: En formato numérico en mmol/L.
- PTH: En formato numérico en ng/L.
- Proteína C reactiva: En formato numérico en mg/L.
- Homocisteína: En formato numérico en $\mu\text{mol/L}$.
- Creatinina: En formato numérico en $\mu\text{mol/L}$.
- Filtrado glomerular estimado por MDRD: En formato numérico en ml/min.

En el momento actual hay una discusión acerca sobre cual es la mejor manera de medir la función renal tanto en pacientes con enfermedad renal crónica como en pacientes trasplantados renales. Un reciente artículo sobre las recomendaciones sobre la utilización de las ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos¹⁸¹ pone de manifiesto que para cualquier valor de filtrado glomerular, la fórmula de MDRD es más precisa que la de Cockcroft-Gault.

Hay mucha discusión sobre cual es la mejor manera de medir la función renal en los pacientes trasplantados. En un estudio¹⁸² en el que se investigó esta cuestión, se observó que en los pacientes con un filtrado glomerular menor de 50 ml/min por métodos radioisotópicos era mejor el MDRD que el Cockcroft-Gault (desviación de -1.01 vs. 9.11), pero cuando el filtrado glomerular era superior a 50 ml/min parece que el MDRD subestima más la función renal (-17 vs. -3.09). En otro estudio publicado posteriormente¹⁸³, con un filtrado glomerular medio de 44 ml/min medido con radioisótopos, la fórmula de MDRD fue superior a la de Cockcroft-Gault y a la de Nankivell.

Basándonos en estos estudios, escogimos la fórmula de MDRD para estimar el filtrado glomerular en nuestro estudio.

- Proteinuria: En formato numérico en g/día.
- Urato: En formato numérico en $\mu\text{mol/L}$.

VI. Seguimiento

Después del trasplante renal hay una serie de variables que se siguen periódicamente al mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 5 años, 10 años, 15 años y 20 años, y el formato de las mismas es igual que las variables de los apartados previos en el caso de índice de Charlson, peso, talla, PA sistólica, PA diastólica, número de antihipertensivos, ejercicio físico, tipo de ejercicio físico, diabetes, glucemia, hemoglobina glicosilada, colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, tratamiento hipolipemiente, tabaquismo, fecha de cese de tabaquismo, número de cigarrillos/día, homocisteína, hemoglobina, albúmina, calcio, fósforo, PTH, fibrinógeno, proteína C reactiva, creatinina, proteinuria, urato.

Solamente serán variables diferentes a los demás apartados las siguientes:

- Uso de IECA: En formato de variable binaria sí/no.
- Uso de ARAll: En formato de variable binaria sí/no.
- Uso de diuréticos: En formato de variable binaria sí/no.
- Uso de calcioantagonistas: En formato de variable binaria sí/no.
- Uso de alfabloqueantes: En formato de variable binaria sí/no.
- Uso de betabloqueantes: En formato de variable binaria sí/no.
- Uso de otro antihipertensivo: En formato de variable binaria sí/no.
- Tratamiento hipolipemiente: no, estatinas, fibratos.
- Tipo de diabetes: Tipo 1, tipo 2, secundaria.
- Tratamiento antidiabético: Dieta, insulina, antidiabéticos orales.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, se cumplimentará igual que en el tratamiento inicial pero añadiendo la variable:

- Fecha de retirada de un fármaco inmunosupresor: En formato dd/mm/aaaa.