

# **Enfermedad coronaria en el trasplante renal. Incidencia, tipología, factores de riesgo y pronóstico.**

Autor/a: Constantino Fernández Rivera

Tese de doutoramento UDC / Ano 2019

Director/a: Francisco Valdés Cañedo

Titor/a: Maria Teresa Seoane `Pillado

Programa de doutoramento en Medicina



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



**D. Salvador Pita Fernández †. Catedrático de Universidad de Medicina Preventiva y Salud pública de la Universidad de la Coruña en el Area de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública,**

**D. Francisco Valdés Cañedo, Doctor en Medicina por la Universidad de A Coruña**

**Dña Maria Teresa Seoane Pillado, Doctora en Ciencia de la Salud por la Universidad de A coruña**

**Certifican**

**Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:**

---

**Enfermedad coronaria en el trasplante renal. Incidencia, tipología, factores de riesgo y pronóstico en respuesta a las estrategias de prevención y tratamiento.**

---

**Que para optar al grado de Doctor presenta Constantino Fernández Rivera, Licenciado en Medicina, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.**

**A Coruña, 14 de Marzo de 2019**

**Fdo. Francisco Valdés Cañedo**

**Fdo. María Teresa Seoane Pillado**

**AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Salvador Pita, director y artífice de esta tesis, por su entusiasmo en la investigación. Ha sido un orgullo poder trabajar con alguien que dedicó todo su esfuerzo y profesionalidad por la Universidad de A Coruña. Al Dr Valdés Cañedo, co-director, por su empeño y apoyo en continuar con mi tesis, un proyecto iniciado unos años antes y que probablemente tenga continuidad algunos años después.

A Teresa Seoane y Sonia Pértega por su ayuda en la configuración, desarrollo y finalización de la tesis. A Rocío Bestilleiro por su colaboración inestimable en la recogida y actualización de datos de los pacientes trasplantados renales.

A Angel Alonso, Jefe de Servicio de Nefrología y amigo, por compartir más de 30 años de vida profesional, la mayor parte en Trasplante renal.

Al personal de enfermería del Servicio de Nefrología, por su ayuda en la evaluación y tratamiento de los enfermos nefrológicos.

A los pacientes y familias por la confianza depositada en mí, para su diagnóstico y seguimiento. A los donantes y a sus familias, por su inestimable generosidad, sin ellos, posiblemente esta tesis no pudiera haberse realizado.

A mis padres, Maruja y Tante, por darme la vida y así poder acceder al conocimiento de una profesión tan apasionante como es la Medicina.

A Eva, Adrián y Daniel, por compartir los momentos más felices de mi vida y también los más delicados. Son el motivo de mi esfuerzo diario para ser mejor médico y mejor persona.

A mi nieto Adán, al que quisiera dejar un mundo más justo, solidario y tolerante, para que pueda elegir y disfrutar de su vida, lo mismo que yo disfruto de mi profesión.

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN DEL ESTUDIO</b> .....	11
1.1 <i>Resumen</i> .....	13
1.2 <i>Resumo</i> .....	15
1.3 <i>Summary</i> .....	17
<b>2. LISTADO DE ABREVIATURAS</b> .....	19
<b>3. ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	21
<b>3. ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	27
<b>5. INTRODUCCIÓN</b> .....	35
5.1 Incidencia y factores de riesgo .....	35
5.2 Fisiopatología placa ateroma .....	38
5.3 Tipología .....	41
5.4 Tratamiento médico.....	43
5.5 Tratamiento: Revascularización .....	45
5.6 Mortalidad.....	47
<b>6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	50
<b>7. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO</b> .....	52
<b>8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	54
<b>9. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	56
9.1 <i>Ámbito</i> .....	56
9.2 <i>Periodo</i> .....	57
9.3 <i>Tipo de estudio</i> .....	57
9.4 <i>Criterios de inclusión</i> .....	57
9.5 <i>Criterios de exclusión</i> .....	57
9.6 <i>Recogida de datos</i> .....	57
9.7 <i>Mediciones</i> .....	58

9.7.1. Definición de las variables.....	58
9.7.2 Endpoints primarios.....	59
9.7.3. Endpoints secundarios.....	60
9.7.4 Variables del estudio.....	61
9.8 Análisis estadístico de los datos.....	64
<b>10. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES .....</b>	<b>66</b>
<b>11. RESULTADOS .....</b>	<b>68</b>
11.1 Incidencia.....	68
11.1.1 Características sociodemográficas y clínicas de la población.....	68
11.1.2. Incidencia de eventos coronarios en el seguimiento.....	70
11.1.3 Incidencia de mortalidad.....	78
11.2 Tipología de la enfermedad coronaria.....	80
11.2.1 Tipología de la enfermedad coronaria post-trasplante.....	80
11.2.2 Arterias coronarias afectadas y grado de estenosis.....	80
11.2.3 Fracción de eyección.....	82
11.2.4 Calcificación valvular.....	85

11.2.5 Enfermedad	
multivaso.....	86
11.3 Factores de riesgo.....	88
11.3.1 Analisis univariado de los factores de riesgo de toda la serie.....	88
11.3.2 Análisis univariado de toda la serie : curvas KM.....	91
11.3.3 Análisis multivariado de toda la serie .....	104
11.3.4 Análisis univariado de factores de riesgo 1 <sup>er</sup> trimestre.....	105
11.3.5 Análisis univariado en el primer trimestre: curvas KM.....	107
11.3.6 Análisis multivariado de factores de riesgo en el 1 <sup>er</sup> trimestre... ..	113
11.3.7 Análisis univariado de los factores de riesgo según período de tiempo.....	113
11.3.8 Análisis multivariado de los factores de riesgo según el período de tiempo.....	115
11.3.9. Distribución de los factores de riesgo a lo largo del estudio.....	118
11.4	
Tratamiento.....	138
11.4.1 Tratamiento médico.....	138
11.4.2 Características clínicas y anatómicas según tratamiento.....	139
11.4.3 Supervivencia y pronóstico.....	141

## **12. DISCUSIÓN**

.....	160
12.1	
Incidencia.....	16
0	
12.2	
Tipología.....	16
3	
12.3 Factores de	
riesgo.....	167
12.4 Tratamiento y	
pronóstico.....	171
12.4.1 Tratamiento	
médico.....	171
12.4.2 Revascularización y	
pronóstico.....	175
<b>13 APORTACIONES DEL</b>	
<b>ESTUDIO.....</b>	<b>179</b>
13.1 Limitaciones del	
estudio.....	183
13.2 Fortaleza del	
estudios.....	183
13.3 Consistencia de los	
datos.....	183

<b>13. CONCLUSIONES</b> .....	186
<b>13. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	186
<b>14. PUBLICACION DERIVADA DE LA TESIS</b> .....	197
<b>15 ANEXOS</b> .....	198
<b>A</b> Autorización del CEIC del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña .....	199
<b>B</b> Autorización del CEIC de Galicia.....	200

## **RESUMEN DEL ESTUDIO**



## 1.1 RESUMEN

**INTRODUCCION:** La causa más importante de muerte en pacientes trasplantados renales es la mortalidad cardiovascular. La enfermedad coronaria constituye la mayor causa de patología cardíaca en el post-trasplante, siendo la responsable de angina, infarto, insuficiencia cardíaca o arritmias.

**OBJETIVO:** EL objetivo de esta Tesis es conocer la incidencia de enfermedad coronaria en trasplante renal, los factores de riesgo, la tipología de la afectación y su relación con parámetros clínicos, el tratamiento administrado y el pronóstico, tanto para la supervivencia del paciente como para la supervivencia renal.

**MATERIAL Y METODOS:** Se estudian los pacientes trasplantados en el Hospital Universitario A Coruña desde 1981 hasta 2016. Se define evento coronario como aquel episodio de angina o infarto según características clínicas y datos complementarios. Variables analizadas: incidencia de eventos coronarios y su relación con el período de tiempo de observación, edad del donante y receptor, género, enfermedad de base, tipo de trasplante, trasplante combinado, antecedentes de enfermedad cardiovascular previo, HTA, hábito tabáquico, diabetes pre y post-trasplante, hipertrofia ventricular izquierda, colesterol, triglicéridos, glucemia, hemoglobina, función retrasada del injerto y duración, creatinina, proteinuria, nº coronarias afectadas, enfermedad multivazo, tipo de coronaria afectada, porcentaje de estenosis coronaria, fracción de eyección según coronarias afectadas, calcificación valvular, tratamiento realizado: médico, IPC, cirugía by-pass. Pronóstico según evento coronario y tratamiento efectuado.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 2889 pacientes trasplantados renales en el Hospital Universitario de A Coruña desde 1981 hasta 2016. Se registraron 245 eventos coronarios en 35 años, 1,23/100 pacientes año. La incidencia acumulada fue 3,4% a los 3 meses del trasplante, 4,1% al año, 5,3% al tercer año, 6,6% al 5º año, 10,5% al 10º

año y 14,5% al 15<sup>a</sup> año, según Kaplan-Meier y Metodología Riesgos Competitivos. Cuando comparamos dos períodos de tiempo (1981-2001 y 2002-2016), la incidencia acumulada es menor en el segundo período, 6,8 vs 12,1% al 10 año;  $p=0,002$ . La incidencia de eventos es mayor en el primer trimestre 37,9% y esta frecuencia ha aumentado respecto al número total de eventos durante el segundo período un 21,8%.

Los factores de riesgo en el análisis de Cox fueron edad, tiempo en lista de trasplante, ECV previa, diabetes post-trasplante, fumar, colesterol, creatinina y tensión arterial sistólica. Los factores de riesgo para el primer trimestre son la edad, la ECV previa y la presencia de FRI. El cambio evolutivo de los factores de riesgo a lo largo de la evolución hace que cambien los modelos de regresión en el período de tiempo estudiado.

La coronaria más afectada es la arteria descendente anterior. No encontramos enfermedad oclusiva en 24,2% y existe enfermedad coronaria de 3 vasos en 27,5%. La fracción de eyección se relaciona negativamente con el nº de vasos afectados y la severidad de la estenosis. En curvas ROC una fracción de eyección inferior al 57% se relaciona con enfermedad de 3 vasos con una sensibilidad de 81% y especificidad del 53,2%.

El tratamiento de la enfermedad coronaria fue en el 56,5% sólo tratamiento médico, en el 19,5% cirugía y en el 31% Intervención Percutánea. El tratamiento mediante cirugía fue indicado en pacientes más jóvenes y con enfermedad de tres vasos. La supervivencia del paciente tras presentar un evento coronario es 67,2% al 5<sup>o</sup> año. La supervivencia del injerto tras presentar un evento coronario es 78,1% al 5<sup>o</sup> año. En el modelo de regresión de Cox, el uso de cirugía se asoció a menor mortalidad, aunque esta diferencia no fue significativa empleando el modelo de riesgos competitivos.

La incidencia acumulada de mortalidad coronaria empleando MRC en el primer período es 2,25 al 6<sup>o</sup> año. En el segundo período es de 0,84% al 6<sup>o</sup> año. La causa de muerte de los pacientes tras un evento coronaria es cardíaca en 47,3%.

**CONCLUSIONES:** La incidencia de eventos coronarios ha disminuido en los últimos 15 años así como la mortalidad cardíaca en relación con el control de los factores de riesgo. La frecuencia de eventos coronarios en el primer trimestre ha aumentado porcentualmente en estos últimos años. La enfermedad coronaria de 3 vasos ocurre en el 27.5%. La fracción de eyección se correlaciona con la severidad de la enfermedad coronaria, siendo mayor ésta en los pacientes con infarto. La cirugía es el tratamiento más indicado en pacientes jóvenes y enfermedad coronaria de tres vasos y se ha asociado a menor mortalidad. La supervivencia del paciente después de presentar un evento coronario es 85,2% al 1 año y 67,2% al 5º año.

## **1. 2 RESUM DO ESTUDO**

**INTRODUCCION:** A causa máis importante de morte en doentes trasplantados de ril é a mortalidade cardiovascular. A enfermidade coronaria constitúe a maior causa de patoloxía cardíaca no post-trasplante, sendo a responsable de anxina, infarto, insuficiencia cardíaca ou arritmias.

**OBXETIVO:** O obxectivo desta Tese é coñecer a incidencia da enfermidade coronaria, os factores de risco, a tipoloxía da afectación coronaria, a súa relación con parámetros clínicos, o tratamento administrado e o pronóstico tanto da supervivencia do doente como a do inxerto.

**MATERIAL E METODOS:** Estúdanse os doentes trasplantados de ril no Hospital Universitario A Coruña dende 1981 ata 2016. Defínese evento coronario como aquel episodio de anxina ou infarto segundo as características clínicas e datos complementarios. Variables analizadas: incidencia de eventos coronarios e a súa relación co período de tempo da observación, idade do donante e receptor, xénero, enfermidade de base, tipo de trasplante, trasplante combinado, antecedentes de enfermidade cardiovascular previa, HTA, xeito de fumar, diabetes pre e post-trasplante, hipertrofia ventricular esquerda, colesterol, triglicéridos, glucemia, hemoglobina, función retrasada do inxerto e duración, creatinina, proteinuria, nº coronarias afectadas, enfermidade multivaso, tipo de coronaria afectada, porcentaxe de estenosis coronaria, fracción de eyección segundo coronarias afectadas,

calcificación valvular, tratamento realizado: Médico, IPC, cirurxía by-pass. Pronóstico segundo evento coronario e tratamento efectuado

**RESULTADOS:** Estudáronse 2889 doentes trasplantados de ril no Hospital Universitario de A Coruña dende 1981 ata 2016. Rexistráronse 245 eventos coronarios en 35 anos, 1,23/100 doentes ano. A incidencia acumulada foi 3,4% aos 3 meses do trasplante, 4,1% ao ano, 5,3% ao terceiro ano, 6,6% ao 5º ano, 10,5% ao 10º año e 14,5% ao 15ª ano, segundo KM y RC. Cando comparamos os dous períodos de tempo (1981-2001 e 2002-2016), a incidencia acumulada é menor no segundo período, 6,8 vs 12,1% no 10 ano;  $p=0,002$ . A incidencia de eventos é maior no primeiro trimestre 37,9% e esta frecuencia aumentou respecto ao número total de eventos durante o segundo período un 21,8%.

Os factores de risco no análise de Cox foron: idade, tempo en lista de trasplante, ECV previa, diabetes post-trasplante, o fumar, colesterol, creatinina e tensión arterial sistólica. Os factores de risco para o primeiro trimestre son a idade, a ECV previa e a presenza de FRI. O cambio evolutivo nos factores de risco fai que cambien tamén os modelos de regresión en relación co período de tempo estudado.

A coronaria mais afectada é a arteria descendente anterior. Non encontramos enfermidade oclusiva no 24,2% e existe enfermidade coronaria de 3 vasos en 27,5%. A fracción de eyección relaciónase negativamente co nº de vasos afectados e a severidade da estenosis. Nas curvas ROC unha fracción de eyección inferior ao 57% relaciónase coa enfermidade de 3 vasos cunha sensibilidade do 81% e unha especificidade do 53,2%.

O tratamento da enfermidade coronaria foi: só tratamento médico en 56,5%, cirurxía en 19,5% e IPC no 31%. O tratamento mediante cirurxía foi indicado en doentes máis xóvenes e con enfermidade de tres vasos. A supervivencia do doente despois de presentar un evento coronario é de 67,2% ao 5º ano. A supervivencia do inxerto tras presentar un evento coronario é 78,1% no 5º ano. No modelo de regresión de Cox, o uso da cirurxía asociouse a menor mortalidade, aínda que esta diferenza non foi significativa cando empregamos o modelo de riscos competitivos.

A incidencia acumulada de mortalidade coronaria empregando MRC no primeiro período é de 2,25% ao 6º ano. No segundo período é de 0,84% ao 6º ano. A causa da morte dos doentes despois dun evento coronaro é cardíaca no 47,3%.

**CONCLUSIONS:** A incidencia de eventos coronarios diminuíu nos últimos 15 anos así como a mortalidade cardíaca en relación co control dos factores de risco. A frecuencia de eventos coronarios no primeiro trimestre aumentou porcentualmente nos últimos anos. A enfermidade enfermidade coronaria de 3 vasos ocorre no 27,5%. Existe unha relación negativa da fracción de eyección coa severidade da enfermidade coronaria, sendo esta maior nos doentes con infarto. A cirurxía é o tratamemnto mais indicado a doentes xóvenes e enfermidade coronaria de tres vasos e asociouse a unha menor mortalidade. A supervivencia do doente despois de presentar un evento coronario é 85,2% no 1º ano e 67,2% no 5º ano.

### **1. 3 SUMMARY**

**BACKGROUND:** The most important cause of dead in renal transplant recipients is the cardiovascular mortality. The coronary disease is the main cause of cardiac pathology after kidney transplantation, being responsible for angor, infarct, heart failure or arrythmias.

**OBJECTIVE:**The aim of this Thesis is to know the coronary disease incidence, the risk factors, the tipology of coronary afecttion and the relationship with clinical parameters, treatment received and outcome so patient survival as allograft survival.

**MATERIAL AND METHODS:** The kidney transplant recipients in Hospital Universitario A Coruña were studied from 1981 to 2016. The coronary event was defined as angor or infarct according to clinic characteristics and complementary data. Parameters analyzed: incidence of coronary events according with the period after kidney transplantation, age (donors and recipients),sex, primary disease, kind of transplant,combined transplant, history of previous cardiovascular disease before transplantation, hypertension, tobacco habit, diabetes, left ventricular hypertrophy,

cholesterol, triglycerides, glycemia, hemoglobin, delayed graft function, creatinine, proteinuria, number of affected vessels, multivessel disease, type of coronary artery affected, valvular calcification, ejection fraction, percentage of coronary stenosis, treatment (medical, percutaneous intervention or By-pass surgery), and the outcome according the coronary event and the treatment administered.

**RESULTS:** 2889 kidney transplant recipients were studied from 1981 to 2016. In this period ( 36 years), 245 coronary events had been registered, 1,23/100 patients-year. The cumulated incidence was 3,4% at 3<sup>rd</sup> month, 4,1% at 1<sup>st</sup> year, 5,3% at 3<sup>rd</sup> year, 6,6% at 5<sup>th</sup> year, 10,5% at 10<sup>th</sup> year and 14,5% at 15<sup>th</sup> year. The cumulated incidence was less in the period 2002-2016 than the period 1981-2001: 6,8% vs 12,1% at 10<sup>th</sup> year ( $p=0,002$ ). This incidence of coronary events was highest at three months 37,9% and it increased with respect to total events by 21,8% in the second period. ( $p=0,002$ ).

The risk factors found in Cox model were age, time on waiting list, cardiovascular disease before transplantation, cholesterol levels, creatinine, smoking, diabetes after transplantation and Systolic Arterial Tension. The most important risk factors during the first three months after transplantation were age, presence of cardiovascular disease before transplantation and delayed graft function. The change of long-term risk factors is very important because it makes the regression models change according to the period of study.

The most affected coronary artery was the anterior descending artery. Non-occlusive coronary disease was found in 24, 2 % while there is three vessels coronary disease in 27,5%. The ejection fraction has a negative relationship with the number of affected vessels and with the degree of coronary stenosis. In ROC curves, a ejection fraction less than 57% is associated with three vessels disease with a sensitivity of 81% and specificity of 53,2%.

The coronary disease treatment consisted in medical therapy only in 56, 6 %, PCI in 31% and 19, 5% of patients received By-PASS surgery. This last therapy was indicated more frequently in young people and in patients with three vessels disease. In Cox

regression, the use of surgery is associated with less mortality but when we use the competitive risk model it is not significant.

The patient survival after presenting a coronary event was 67, 2% at 5<sup>th</sup> year. The allograft survival was 78, 1% at 5<sup>th</sup> year. Coronary mortality using a competitive risks model was lower in the period 2002-2016 vs 1981-2001: 2, 25% at 6<sup>th</sup> vs 0, 84% at 6<sup>th</sup> respectively.

**CONCLUSIONS:** The incidence of coronary disease after kidney transplantation has decreased the last 15 years and mortality too. There is an increment in the percentage of coronary events in the first three months with respect to total events in the second period. The three vessels coronary disease was 27,5%. There is a negative relationship between the ejection fraction and severity of coronary disease. Patients with infarct have more severe disease than patients with angor. The treatment with by-pass is associated to young patients and three vessels disease and it's a variable associated with lower mortality. The survival patient after coronary event is 85,2% at 1<sup>st</sup> year and 67,2% al 5<sup>th</sup> year.

## **2. LISTADO DE ABREVIATURAS**

<b>ACI</b>	Anticalcineurínicos
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ARAI</b>	Antagonistas del receptor II de la angiotensina
<b>SEN</b>	Sociedad Española de Nefrología
<b>CAEIG</b>	Comité Autonómico de Ética de Investigación de Galicia
<b>CCR</b>	Creatinine clearance (aclaramiento de creatinina)
<b>CHUAC</b>	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
<b>CMV</b>	Citomegalovirus
<b>CSA</b>	Ciclosporina A
<b>DP</b>	Diálisis peritoneal

<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>FRI</b>	Función retrasada del injerto
<b>HD</b>	Hemodiálisis
<b>HLA</b>	Antígenos de histocompatibilidad
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HVI</b>	Hipertrofia ventricular izquierda
<b>IECAS</b>	Inhibidores del enzima de conversión de angiotensina
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>i-MTOR</b>	Inhibidores de mammalian target of rapamicin
<b>IPC</b>	Intervención percutánea (angioplastia y stent)
<b>IRC</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>KM</b>	Kaplan-Meier
<b>MRC</b>	Modelo de riesgos competitivos
<b>TAC</b>	Tacrolimus
<b>TAD</b>	Tensión arterial disatólica
<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
<b>TR</b>	Trasplante renal
<b>TRP</b>	Trasplante renopancreático
<b>UNOS</b>	United Network for Organ Sharing
<b>USRDS</b>	United States Renal Data System

### **3. ÍNDICE DE TABLAS**

**TABLA 1.** Incidencia de enfermedad cardiovascular en trasplante renal.....37

**TABLA 2.** Biomarcadores asociados con ruptura placa vulnerable. Benedek. Journal of Cardiovascular Emergencies 2016.....40

**TABLA 3.** Comparación de tratamiento: Técnicas percutáneas vs cirugía en la enfermedad coronaria en pacientes trasplantados renales. .... 47

<b>TABLA 4.</b> Características sociodemográficas de la población trasplantada estudiada	69
<b>TABLA 5.</b> Prevalencia de factores de riesgo coronario basales.....	70
<b>TABLA 6.</b> Características demográficas de los trasplantes (TR) antes y después de 2002.....	72
<b>TABLA 7.</b> Factores de riesgo coronario antes y después de 2002.....	73
<b>TABLA 8.</b> Incidencia de eventos coronarios en pacientes trasplantados. Incidencia acumulada y tasa de incidencia.....	73
<b>TABLA 9.</b> Incidencia acumulativa de ángor o infarto según la metodología de Kaplan-Meier (KM) o Riesgos competitivos (MRC).....	75
<b>TABLA 10.</b> Porcentaje de eventos coronarios en el primer trimestre respecto al total de eventos.....	77
<b>TABLA 11.</b> Tasa de incidencia de muerte por evento coronario y no coronario.....	79
<b>TABLA 12.</b> Arterias coronarias afectadas. Porcentaje de estenosis (media, IC 95%, y mediana).....	80

<b>TABLA 13.</b> Grado de estenosis en relación con el nº de vasos afectados.....	81
<b>TABLA 14.</b> Estenosis significativa (>70%) según localización de la estenosis.....	82
<b>TABLA 15.</b> Distribución de la localización según nº de vasos afectados.....	82
<b>TABLA 16.</b> Fracción de eyección según el nº y localización de vasos afectados...	83
<b>TABLA 17.</b> Calcificación valvular en función del nº de vasos afectados.....	85
<b>TABLA 18.</b> Asociación de la presencia de calcificación valvular con localización de enfermedad coronaria.....	85
<b>TABLA 19.</b> Variables clínicas según la presencia o no de enfermedad multivaso (>3 vasos afectados).....	86
<b>TABLA 20.</b> Factores de riesgo para evento coronario (Análisis univariante de Cox).....	89
<b>TABLA 21.</b> Factores de riesgo de evento coronario. Análisis según modelo Riesgos Competitivos.....	90

<b>TABLA 22.</b> Características de los pacientes con ECV pre-trasplante.....	94
<b>TABLA 23.</b> Niveles de colesterol de los pacientes con evento coronario o no.....	102
<b>TABLA 24.</b> Niveles de colesterol en función de recibir inmunosupresión con ciclosporina A o Tacrolimus.....	102
<b>TABLA 25.</b> Análisis multivariado de Cox de factores de riesgo para evento coronario.....	105
<b>TABLA 26.</b> Análisis univariado de factores de riesgo para evento coronario durante el primer trimestre post-trasplante.....	106
<b>TABLA 27.</b> Análisis multivariado de Cox de factores de riesgo para evento coronario en el primer trimestre.....	113
<b>TABLA 28.</b> Análisis univariado de factores de riesgo en el período 1981-2001.....	114
<b>TABLA 29.</b> Análisis univariado de factores de riesgo en el período 2002-2016.....	115

<b>TABLA 30.</b> Análisis multivariado de Cox para evento coronario en el período 1981-2001.....	116
<b>TABLA 31.</b> Análisis multivariado de Cox para evento coronario en el período 2002-2016.....	117
<b>TABLA 32.</b> Análisis multivariado de Cox para evento coronario en el primer trimestre en el período 1981-2001.....	117
<b>TABLA 33.</b> Análisis multivariado de Cox para evento coronario en el primer trimestre en el período 2002-2016.....	117
<b>TABLA 34.</b> Niveles de colesterol (Col) en mg/dl al año, 3 <sup>er</sup> , 5 <sup>o</sup> , 8 <sup>o</sup> , 10 <sup>o</sup> año en los períodos 1981-2001 y 2002-2016.....	121
<b>TABLA 35.</b> Niveles de triglicéridos (Trig) en mg/dl al año, 3 <sup>er</sup> , 5 <sup>o</sup> , 8 <sup>o</sup> y 10 <sup>o</sup> año en los períodos 1981-2021 y 2002 -2016.....	122
<b>TABLA 36</b> Cifras de creatinina (Crea) en mg/dl al año, 3 <sup>er</sup> , 5 <sup>o</sup> , 8 <sup>o</sup> y 10 año en los períodos 1981-2001 y 2002-2026.....	124

**TABLA 37.** Tensión arterial sistólica en mm Hg (TAS) al año, 3<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> año durante el período 1981-2001 y el período 2002-2018.....127

**TABLA 38.** Tensión arterial diastólica en mm Hg (TAD) al año, 3<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup>, 10<sup>o</sup> año durante el período 1981-2001 y el período 2002-2018.....129

**TABLA 39.** Niveles de ciclosporina A (C2) en ng/ml (Csa) al año, 3<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> año durante los períodos 1981-2001 y 2002-2026.....131

**TABLA 40.** Niveles de tacrolimus (C0) en ng/ml (TAC) al año, 3<sup>er</sup> año, 5<sup>o</sup> año, 8<sup>o</sup> año y 10 año durante los períodos 1981-2001 y 2002-2016.....132

**TABLA 41.** Comparación de incidencias y factores de riesgo de evento coronario antes y después del año 2002.....137

**TABLA 42.** Características clínicas en función del tratamiento de la enfermedad coronaria.....140

**TABLA 43.** Variables asociadas con mortalidad en pacientes con evento coronario.....144

**TABLA 44.** Variables asociadas con mortalidad en el primer trimestre de los pacientes con evento coronario.....**145**

**TABLA 45.** Variables asociadas a mortalidad de los pacientes con evento coronario en el período 1981-2001.....**145**

**TABLA 46.** Variables asociadas a mortalidad en pacientes con evento coronario en el período 2002-2016.....**146**

**Tabla 47.** Variables asociadas a pérdida renal en pacientes con evento coronario .....**148**

**TABLA 48.** Variables predictoras de muerte en pacientes con evento coronario (Regresión de Cox).....**150**

**TABLA 49.** Variables predictoras de pérdida de injerto en pacientes con evento coronario (Regresión de Cox).....**151**

**TABLA 50.** Mortalidad asociada a evento coronario según la metodología de riesgos competitivos en los períodos 1981-2001(<2001) y 2006-2016(>2002)...**156**

**Tabla 51.** Características de los pacientes según presenten ágor o infarto.....**156**

**TABLA 52.** Causas de fallecimiento de los pacientes que presentaron un evento coronario.

.....159

**TABLA 53.** Causas de pérdida de injerto en pacientes con evento coronario.....159

#### **4. ÍNDICE DE FIGURAS**

**FIGURA 1.** Patología de la placa vulnerable. Virmani y col. J Am CC 2002.....38

**FIGURA 2.** Mecanismos patofisiológicos de ruptura placa vulnerable. Toutouzas K. European Heart Journal 2015.....39

<b>FIGURA 3.</b> Imágenes de ruptura de placa vulnerable Toutouzas K. European Heart Journal 2015.....	<b>41</b>
<b>FIGURA 4.</b> Galicia en Europa.....	<b>56</b>
<b>FIGURA 5.</b> Área Sanitaria de A Coruña.....	<b>56</b>
<b>FIGURA 6.</b> Número de eventos coronarios (ángor o infarto) en toda la cohorte, según año.....	<b>71</b>
<b>FIGURA 7.</b> Incidencia acumulada de evento coronario (ángor o infarto) según la metodología de Kaplan-Meier.....	<b>74</b>
<b>FIGURA 8.</b> Incidencia acumulada de evento coronario (ángor o infarto) en el seguimiento post-trasplante, según un análisis de riesgos competitivos.....	<b>75</b>
<b>FIGURA 9.</b> Probabilidad de evento coronario en dos períodos de tiempo.....	<b>76</b>
<b>FIGURA 10.</b> Número de eventos coronarios (ángor o infarto) en el primer trimestre tras el trasplante, según año.....	<b>77</b>

**FIGURA 11.** Nº absoluto de eventos en el primer trimestre y porcentaje de eventos en el primer trimestre sobre el total de eventos coronarios.....**78**

**FIGURA 12.** Tasa de incidencia de mortalidad coronaria y no coronaria (x100 pacientes año).....**79**

**FIGURA 13.** Número de vasos coronarios afectados.....**81**

**FIGURA 14.** Curvas ROC de la fracción de eyección como marcador de enfermedad multivaso..... **84**

**FIGURA 15.** Probabilidad de evento coronario según edad < 0 > de 60 años.....**91**

**FIGURA 16.** Probabilidad de evento coronario según el tiempo de permanencia en lista de espera < o > de 1 año.....**92**

**FIGURA 17.** Probabilidad de evento coronario en presencia o no de enfermedad cardiovascular previo.....**93**

**FIGURA 18.** Probabilidad de sufrir un evento coronario según la presencia de diabetes pre-trasplante o no.....**95**

**FIGURA 19.** La presencia de fumar pre-trasplante como factor de evento coronario.....96

**FIGURA 20.** Probabilidad de evento coronario en según presente diabetes post-trasplante o no.....97

**FIGURA 21.** Probabilidad de evento coronario según el hábito de fumar post-trasplante o no. ....98

**FIGURA 22.** Probabilidad de evento coronario en función de creatinina al año < 0 > 2 mg/dl. ....99

**FIGURA 23.** Probabilidad de evento coronario según proteinuria al año < o > 0,5 g/24h.....100

**FIGURA 24.** Probabilidad de evento coronario según cifras de colesterol < o > de 200 mg/dl al 2º año. ....101

**FIGURA 25.** Probabilidad de evento coronario según inmunosupresion con ciclosporina o tacrolimus.....103

**FIGURA 26.** Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre según inmunosupresión con ciclosporina o tacrolimus.....104

**FIGURA 27.** Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre según presenten función retrasada del injerto o no.....**107**

**FIGURA 28.** Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre en función del tiempo en lista de espera < o > de 1 año.....**108**

**FIGURA 29.** Presencia de enfermedad cardiovascular previa como factor de riesgo coronario en el primer trimestre.  
.....**109**

**FIGURA 30.** Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre en función de la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.....**110**

**FIGURA 31.** Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre en función de la presencia de edad mayor o menor de 60 años.....**111**

**FIGURA 32** Presencia de dislipemia basal como factor de riesgo de evento coronario en el primer trimestre .....**112**

**FIGURA 33.** Niveles colesterol (mg/dl).....**119**

**FIGURA 34.** Media de niveles de colesterol por año.  
.....**119**

**FIGURA 35.** Colesterol medio al año, y 2º, 3º, 5º, 8º, 10º, 15º y 20º años.....**120**

**FIGURA 36.** Cifras de colesterol hasta el 10º año dependiendo del período estudiado: 1981-2001 y 2002-2016.....**121**

**FIGURA 37.** Evolución de los niveles de creatinina (mg/dl) .....**122**

**FIGURA 38.** Media de creatinina (mg/dl) por año  
.....**123**

**FIGURA 39.** Creatinina media al año, 2, 3, 5, 8, 10, 15 y 20º años.....**123**

**FIGURA 40.** Creatinina al año, 2º,3º,5º,8º y 10º años según el período de tiempo estudiado; 1981-2001 y 2002-2016 .....**124**

**FIGURA 41.** Niveles de TAS (mmHg).....**125**

**FIGURA 42.** Media de la Tensión arterial sistólica (mmHg).....**125**

<b>FIGURA 43.</b> Media de la Tensión arterial sistólica (mmHg) al año, 2º,3º,5º,8º,10º,15º,20º años.....	<b>126</b>
<b>FIGURA 44.</b> Comparación tensión arterial sistólica (mmHg) en períodos 1981-2001 y 2002-2016.....	<b>-126</b>
<b>FIGURA 45.</b> Niveles de Tensión arterial diastólica (mmHg) .....	<b>127</b>
<b>FIGURA 46.</b> Media de tensión arterial diastólica (mmHg) por año.....	<b>128</b>
<b>FIGURA 47.</b> Tensión arterial diastólica al año, 2º, 3º, 5º, 8º, 10º, 15º y 20º año.....	<b>128</b>
<b>FIGURA 48.</b> Tensión arterial diastólica (mmHg) en los períodos 1981-2001 y 2002-2016.....	<b>129</b>
<b>FIGURA 49.</b> Media proteinuria (g/24h) según año de trasplante.....	<b>130</b>
<b>FIGURA 50.</b> Proteinuria (g/24h) al año, 2º,3º,5º, 8º y 10 año.....	<b>130</b>

**FIGURA 51.** Proteinuria (g/24h) al año, 2º, 3º, 5º, 8º y 10º año según el período de trasplante (1981-2001 y 2002-2016).....**131**

**FIGURA 52.** . Edad del receptor según año de trasplante..... **132**

**FIGURA 53** Pacientes con Enfermedad cardiovascular previa al trasplante según año (%).....**133**

**FIGURA 54.**Pacientes con hipertrofia ventricular izquierda pretrasplante (%)  
.....**133**

**FIGURA 55.** Pacientes con diabetes pre-trasplante según año (%).....  
**134**

**FIGURA 56.** Pacientes con diabetes post-trasplante según año (%).....**134**

**FIGURA 57.** Pacientes fumadores pre-trasplante (%).....**135**

**FIGURA 58.** Pacientes fumadores post-trasplante (%).....**135**

**Figura 59.** Porcentaje de uso de estatinas por año de trasplante.....**136**

<b>FIGURA 60.</b> Diferencia en hábito tabáquico pre y postrasplante.....	<b>136</b>
<b>FIGURA 61.</b> N <sup>o</sup> de eventos coronarios (angor o infarto) por año.....	<b>138</b>
<b>FIGURA 62.</b> Supervivencia del paciente según presente evento coronario o no.....	<b>141</b>
<b>FIGURA 63.</b> Supervivencia del injerto según presente evento coronario o no.....	<b>143</b>
<b>FIGURA 64.</b> Supervivencia de los pacientes según el tratamiento empleado desde el momento del evento coronario.....	<b>147</b>
<b>FIGURA 65.</b> Supervivencia del injerto según el tratamiento empleado desde el momento del evento coronario.....	<b>149</b>
<b>FIGURA 66.</b> Supervivencia del paciente (K-M) según presente evento coronario o no en período 1981-2001.....	<b>152</b>
<b>FIGURA 67.</b> Supervivencia del paciente (K-M) según presente evento coronario o no en período 2002-2016.....	<b>153</b>

<b>FIGURA 68.</b> Mortalidad asociada a evento coronario (MRC) en el período 1981-2001.....	<b>154</b>
<b>FIGURA 69.</b> Mortalidad asociada a evento coronario (MRC) en el período 2002-2016.....	<b>155</b>
<b>FIGURA 70.</b> Supervivencia del paciente según el evento coronario sea ángor o infarto.....	<b>157</b>
<b>FIGURA 71.</b> Supervivencia renal según el evento coronario sea ángor o infarto.....	<b>158</b>

## **5. INTRODUCCIÓN**

El trasplante renal es considerado la mejor opción de tratamiento renal sustitutivo, ya que frente a la diálisis, ofrece mayor supervivencia (1) y mejor calidad de vida (2). Estos resultados son mejores cuando se dispone de un donante vivo (3) y todavía mejores cuando el trasplante se hace antes de la entrada en diálisis, lo que se conoce como trasplante renal anticipado o utilizando un término anglosajón “preemptive” (4).

La causa principal de pérdida de injerto en trasplante renal es el fallecimiento del paciente (5), siendo la muerte de causa cardiovascular la más frecuente (6), aunque los resultados pueden variar según los registros (7), así en el informe del registro español de enfermos renales de 2017, la causa de muerte de origen cardíaco en trasplantados renales fue 14% mientras que la muerte por cáncer fue 19,2% (8). En nuestra experiencia la causa más frecuente de pérdida de injerto son infecciones (9). Es por ello, que se deben de extremar los estudios en los pacientes candidatos a un trasplante renal y optimizar su manejo, especialmente en aquellos con patología cardiovascular.

La enfermedad coronaria es la entidad clínica predominante en la enfermedad cardiovascular post-trasplante (cardiopatía isquémica, ACV, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita). La prevalencia de enfermedad coronaria pre-trasplante varía ligeramente según el candidato a trasplante entre 33-42% en renal, 16-35% en pulmonar y 16,2- 60% en el hepático (10). Su incidencia tras el trasplante también varía según las series, en algunos casos se evalúa la incidencia de eventos cardiovasculares en total, en otros la incidencia solamente de infarto de miocardio variando a menudo los criterios de inclusión. (Aalten (11), Israni (12), Kasiske (13), Lentine (14), Massy (15), Marcen (16), Lam (17), Pilmore (18), Seoane (9)).

Aalten y col, en un estudio retrospectivo de 2187 pacientes que recibieron un trasplante renal entre 1984 y 1997 en Holanda, encontraron una incidencia de eventos cardiovasculares (infarto miocárdico, revascularización, ACV, o muerte cardíaca) de 4,1% a los 3 meses, 7,6% al año, 4% al 2º año y 3% al 10º año (11). El estudio ALERT, un estudio intervencionista para valorar el efecto de fluvastatina sobre la aparición de eventos puso de manifiesto una tasa de incidencia de 1,21/100 pacientes/año (19). El estudio PORT demostró más recientemente tras un estudio retrospectivo de 23575 pacientes una incidencia acumulativa de enfermedad coronaria (infarto, revascularización o muerte) de 3,1% al año, 5,2% al 3º año y 7,6% al 5º año (12). Kasiske y col, examinaron a 53,297 pacientes de MEDICARE en 2006 y encontraron una incidencia de infarto de miocárdico de 2,2% a los 3 meses, 3,3% al año y 6,09 al 3º año en pacientes que recibían un injerto renal de donante cadáver y de 1,5% a los 3 meses, 2,2% al año y 4,2% al 3º año en los que la donación era de vivo. Asimismo encuentra que la incidencia es mayor en el período temprano post-trasplante (3 meses) que en un período posterior (13). Lentine y col, en un estudio más específico sobre la incidencia de infarto de miocárdico post-trasplante renal, tras una revisión de los datos de 35.847 primeros trasplantes renales del USRDS entre 1995 y 2000, encontraron que la incidencia acumulativa de infarto era 4,3% a los 6 meses, 5,6% al año y 11,1% al 3º año (14). Massy y col publican la incidencia de IAM en un estudio en Francia en 2001 en la población trasplantada masculina oscilaba entre un 8,1/1000 y 15,5/1000 pacientes año, dependiendo del grupo de edad, y siendo considerablemente mayor que en la población general, que oscilaba entre 1,3 y 7,5/1000 pacientes año en esos mismos grupos de edad en varones (15). En nuestro país Marcén y col en 2002 encuentran una prevalencia de enfermedad coronaria de 5,3% y una tasa de incidencia de 10,5 casos /1000 pacientes año, siendo la prevalencia de infarto de miocárdico de 3,4% y la tasa de incidencia de 7,4 casos /1000 pacientes año, en su estudio no incluía a pacientes diabéticos (16).

A pesar de un aumento en la edad del paciente que se incorpora a la lista de espera y a una mayor comorbilidad, la incidencia de enfermedad cardiovascular no parece haber aumentado en los últimos años Lam (17), incluso Pilmore (18) encuentra una reducción de muerte cardiovascular en fechas más recientes. En 2014 Seoane, tras realizar un estudio en 2090 pacientes que recibieron un trasplante renal entre 1981 y 2012 aplicando el modelo de riesgos competitivos demostró una incidencia de eventos cardiovasculares es de 5.0%, al año, 5,6% al segundo año, 8,1% al 5º año y 11,9% al

10º año (9) (20). Es de reseñar la elevada incidencia durante el primer año, o en los primeros meses, en relación con al resto del tiempo de evolución. Tabla 1

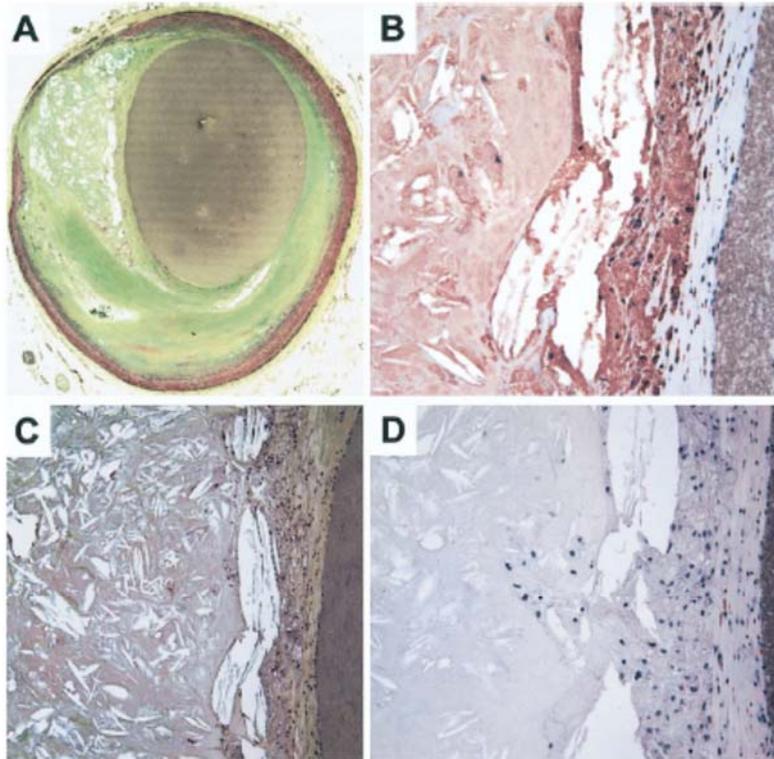
**Tabla 1. Incidencia de enfermedad coronaria en trasplante renal**

<b>Autor</b>	<b>Revista/año</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Tasa incidencia Nº/100 pac-año</b>	<b>Incidencia acumulada</b>	<b>End-point</b>
Massy(14)	Transplantation 2001	189	0,85-1,55	-	IAM
Marcen(15)	T.Proceedings 2002	1393	1,05	-	IAM
Lentine(13)	JASN 2004	35,847	4,5	4,3%-5,6%-11,1% a 6º mes, 1 y 3 año	IAM
Kasike (12)	JASN 2006	53,297		2.7%, 3.3%, 4.6%, 6.09%DD 1.8%, 2.2%, 3.1%, 4.24% LD 6, 12, 24, and 36 meses	IAM
Aalten (10)	Transplant Int 2008	2187		4,1%,7,6%, 11,6%,14,6% 3m,1, 2º y 10º años	Cardiovascular
ALERT(18)	Transplantation 2005	1052	1,21		IAM
PORT(11)	AJT 2010	23 575		3.1%, 5.2% and 7.6% 1º , 3º Y 5ºaño	IAM+revas+ muerte
NN LAM(16)	Transplantation 2016	4954	3,2(M+E) 1,2(ECVsólo)		IAM+revas+ muerte
T.Seoane(8)	BMC Cardiovascular Disorders 2017	2090		5%;5,6%; 8,1% 1,3 y 5º año	Cardiovascular

Las causas de esta elevada incidencia están relacionadas con la propia enfermedad renal considerada como factor de riesgo coronario, a factores asociados a la insuficiencia renal crónica (factores tradicionales como HTA, diabetes, dislipemia, enfermedad cardíaca preexistente, hipertrofia ventricular izquierda, obesidad, hábito tabáquico, edad, sedentarismo y no tradicionales como hiperhomocistinemia, anemia, hiperparatiroidismo, estado oxidativo asociado a inflamación en diálisis, duración de la misma, etc), a factores comunes a la población general como son el hábito tabáquico, la obesidad, el sedentarismo, la hiperlipidemia y como mencionamos anteriormente la edad, cada vez más elevada de nuestros pacientes y a factores que se asocian al trasplante como hipertensión y síndrome metabólico inducido por inmunosupresores, diabetes post-trasplante, la persistencia de fístula arteriovenosa, infecciones, persistencia de alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, proteinuria y bajo filtrado glomerular (Rao (21), Glickish (22). Algunos de estos factores se corrigen con un trasplante renal funcionante (función renal, anemia, hiperparatiroidismo, ausencia de diálisis...) lo que hace que la incidencia de eventos coronarios sean menores que en diálisis pero todavía más elevados que en la población general (Satyan (23), Wheeler (24) ).Asimismo la mortalidad cardiovascular es menor en la población trasplantada que en la población en diálisis y pero mayor que en la población general. Sarnak (25).

Los eventos coronarios postrasplante son ocasionados, como en la población general por la presencia de trombosis intraluminal en las arterias coronarias. Esta trombosis es consecuencia de la ruptura de una placa de ateroma, de la erosión de la misma y de la presencia de nódulos calcificados. La placa de ateroma está formada por un núcleo necrótico central formado por cristales de colesterol y lípidos rodeado de macrófagos y cubiertos de una capa fibrosa constituida por células musculares lisas. Un adelgazamiento en esta capa fibrosa predispone a su ruptura y al poner en contacto el material necrótico con la luz vascular produce trombosis y síndrome coronario (Fig1Virmani (26).

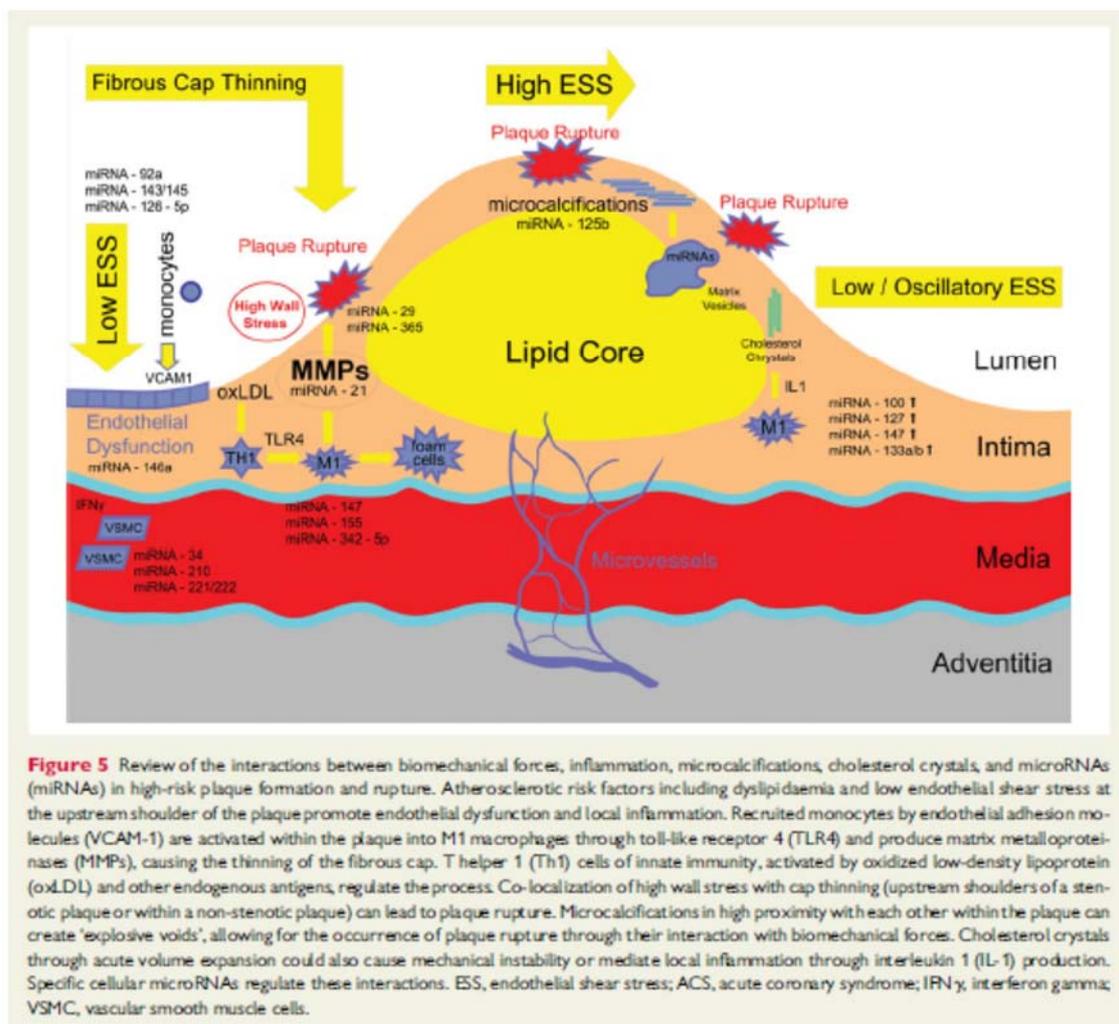
Figura 1. Patología de la placa vulnerable. Virmani y col. J Am CC 2002



**Figure 2.** Thin-cap fibroatheroma. (A) Low-power view of an eccentric coronary plaque showing a thin fibrous cap overlying a relatively large necrotic core; the vessel was injected with barium (Movat Pentachrome,  $\times 20$ ). (B) Immunohistochemical staining reveals numerous CD68-positive macrophages within the fibrous cap (rose-red reaction product,  $\times 400$ ). (C) Shows a cellular-rich thin fibrous cap with cholesterol clefts. (D) Staining for alpha-actin positive smooth muscle cells within the fibrous cap was virtually negative ( $\times 400$ ). (Reproduced with permission from Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004;90:1385-91.)

Una visión más actualizada de los mecanismos patofisiológicos de la formación y ruptura de esta placa vulnerable ha sido recientemente publicada por Toutouzas (27) en el que se combinan nuevas técnicas de imagen con microRNAs y factores hemodinámicos. Figura 2

Figura 2. Mecanismos patofisiológicos de ruptura placa vulnerable. Toutouzas K. European Heart Journal 2015.



Varios biomarcadores de predicción de ruptura de la placa han sido evaluados recientemente por Benedek ( (28).Tabla 2 y Figura 3

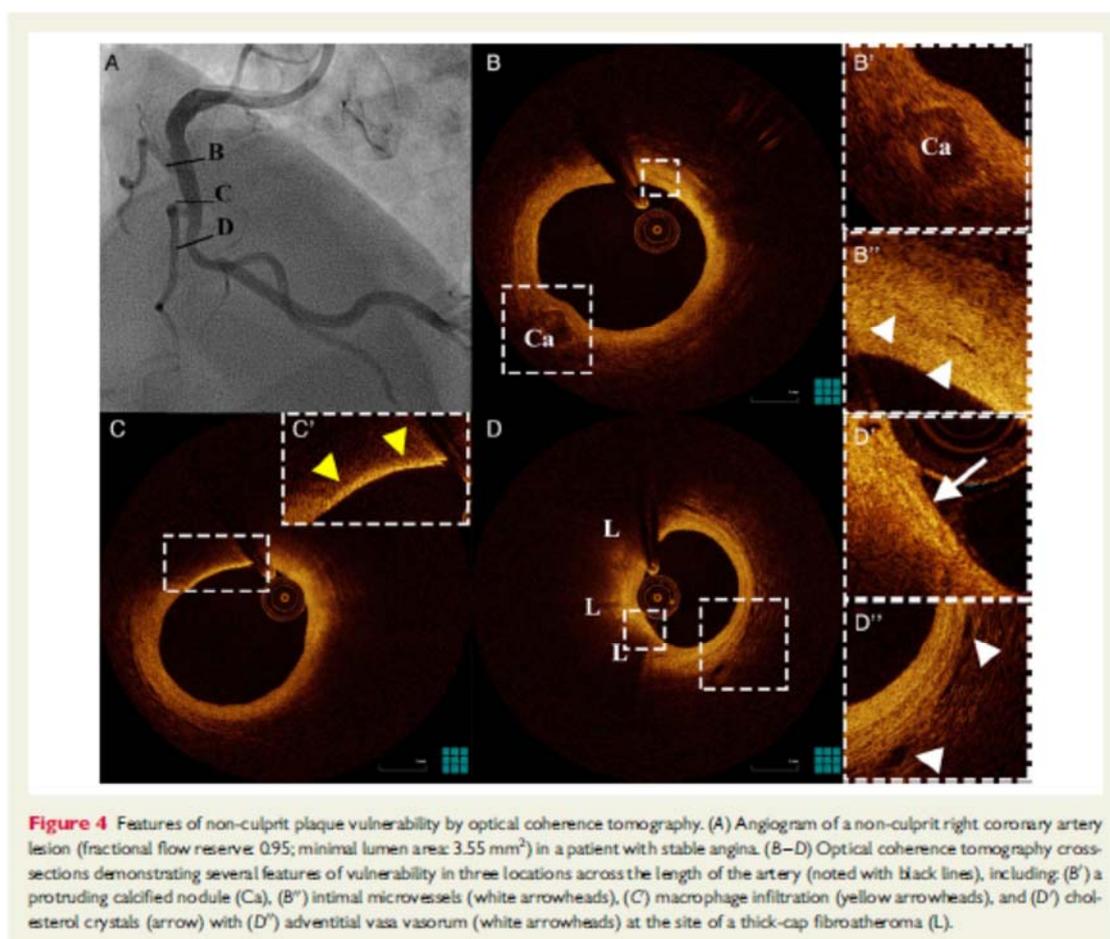
**Tabla2. Biomarcadores asociados con ruptura placa vulnerable. Benedek. Journal of Cardiovascular Emergencies 2016**

<b>Image-derived biomarkers for plaque vulnerability</b>	<b>CT</b>	<b>VH-IVUS</b>	<b>OCT</b>	<b>NIRF</b>
Necrotic core	NO	YES	NO	NO
Positive remodelling	YES	YES	NO	NO
Spotty calcification	YES	YES	NO	NO
Napkin-ring sign	YES	NO	NO	NO
Lipid-reach plaque	YES	YES	YES	YES
Plaque erosion	NO	NO	YES	NO
Thin cap fibroatheroma	NO	NO	YES	NO
Thrombus	NO	NO	YES	NO
Macrophage content	NO	NO	YES	NO

CCTA – Coronary Computed Tomography Angiography; VH-IVUS – Virtual histology-intravascular ultrasound; OCT – optical coherence tomography; NIRS – near infrared spectroscopy

A pesar de la aparición de nuevos biomarcadores y conceptos funcionales como “placa vulnerable”, no existen una verdadera evidencia que indique que el manejo sobre una placa individual sea mejor en predecir un evento coronario que los factores de riesgo ya establecidos como lo son la extensión y severidad de la enfermedad coronaria (Fuster (29).

**Figura 3. Imágenes de ruptura de placa vulnerable** Toutouzas K. *European Heart Journal* 2015.



A pesar de que la severidad (% estenosis), extensión (nº vasos) o repercusiones de la funcionalidad del ventrículo izquierdo han sido analizadas en la población general e incluso en pacientes en diálisis, existe pocos datos referidos a pacientes trasplantados renales.

Arjona y col (30) realizaron un estudio de screening de enfermedad coronaria a 232 pacientes mediante angiografía coronaria, 115 (49,5%) tenían arterias coronarias normales, 28 (12,1%) enfermedad coronaria no obstructiva (<75%), encontrando 89 (38,4%) pacientes con enfermedad coronaria, de los que, 73 (82%) estaban asintomáticos. De ellos, 39 (43,7%) presentaban enfermedad de un vaso; 16 (17,9%) enfermedad de dos vasos y 34 (38,3%) enfermedad de 3 vasos o del tronco principal. En estos pacientes se encontró calcificación puntual en 26,8% y localizada y difusa en

20%. Presentaban calcificación valvular 37,3%, predominantemente en válvula mitral. Aunque no figura la fracción de eyección, 7,8% presentaba disfunción sistólica y 42% disfunción diastólica. Desconocemos el pronóstico de estos pacientes, si fueron sometidos a revascularización o recibieron tratamiento médico o presentaron algún evento coronario tras el trasplante, si fallecieron o cual fue la supervivencia del injerto renal.

I A Paizis y col (31), analizaron 50 pacientes trasplantados renales a los que se les realiza un estudio angiográfico coronario por enfermedad coronaria, y compara los resultados con pacientes en diálisis y pacientes sin insuficiencia renal. Los pacientes trasplantados renales presentaban enfermedad no oclusiva en 26%, enfermedad de un vaso 26%, de dos vasos 22% y de tres vasos en un 26%, que contrasta con una mayor afectación coronaria de los enfermos en diálisis: 42% enfermedad de tres vasos y tronco común en 12 % mientras que en el grupo control sin insuficiencia renal la enfermedad predominante era la de un vaso 40%. La severidad de la enfermedad coronaria medida por "Syntax score" era mayor en pacientes en diálisis 20,6(0-65) que en pacientes trasplantados 13,3 (0 – 43,5) o en pacientes del grupo control 9,4 (0-36). El grado de calcificación era mayor en pacientes en diálisis 92,1%, que en trasplantados renales 75,7% y que en el grupo control 15,8%. La fracción de eyección era inferior en los pacientes en diálisis  $49 \pm 11\%$  que en trasplante  $55,2 \pm 6,5\%$  o en grupo control  $55 \pm 10,5\%$ . Una conclusión del estudio, es que los pacientes en diálisis tienen una mayor severidad de enfermedad coronaria que los pacientes trasplantados

De Lima y col, (32) analizaron el impacto de asesoramiento coronario pretrasplante mediante una estratificación de riesgo en función de parámetros clínicos, y angiografía coronaria en 535 pacientes. Los pacientes de bajo riesgo (n=235) no realizaron coronariografía. Los pacientes que realizaron coronariografía, 164 presentaban estenosis < 70% y recibieron tratamiento médico, 136 que presentaron estenosis > 70% en al menos un vaso o 50% cuando era el tronco común o recibieron tratamiento médico 87 y revascularización 49 (30 cirugía y 19 IPC). Los pacientes con una estenosis superior al 70% experimentaban más eventos coronarios que los que tenían un estrechamiento menor o que en aquellos que no realizaban coronariografía. A pesar de una mayor incidencia de eventos en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva (>70%), el asesoramiento coronario no discriminaba entre el riesgo de muerte entre aquellos que presentaban enfermedad coronario o no.

Kumar y col (33) realizaron un estudio angiográfico en 657 pacientes para descartar enfermedad coronaria en pacientes en lista de espera de trasplante: 125 pacientes tenían arterias coronarias normales (19,1%), 348(52,9%) tenían enfermedad coronaria media y 184 (28%) tenían enfermedad coronaria significativa de los que 51 necesitaron cirugía y 117 IPC. Encuentran mejor supervivencia en pacientes que presentan enfermedad coronaria obstructiva (>75% o >50% si es en el tronco principal) y que reciben tratamiento frente a los que no reciben tratamiento, mejor en aquellos que tienen enfermedad coronaria no obstructiva y mejor en aquellos que tienen un angiograma coronario normal. No refieren ninguna correlación con fracción de eyección, enfermedad multivaso o calcificaciones.

Kim y col (34) realizaron un estudio retrospectivo de 52 pacientes trasplantados renales y que recibieron angiografía coronaria. La severidad de las lesiones angiográficas fueron cuantificadas mediante el índice de Gensini modificado. Estos autores encontraron una correlación inversa de la severidad de las lesiones con la fracción de eyección así como con el uso de estatinas y un mayor tiempo de evolución previo a la angiografía.

Lindahl y col (35) realizaron un estudio cuyo objetivo era demostrar que un mejor control glicémico en pacientes trasplantados de riñón y páncreas comparado con pacientes que reciben un trasplante renal de donante vivo (sin páncreas) mejoraría la progresión de la enfermedad coronaria tras un período de observación de 10 años. El grado de severidad de la enfermedad era en general leve, solo 3 pacientes en el grupo de TRP presentaban enfermedad > 70%, siendo solo un paciente en el grupo de TR. La enfermedad de tres vasos estaba ausente en los dos grupos, encontrando enfermedad de dos vasos en 7 pacientes en TRP y ninguno en el TR. Tres pacientes en TRP y 1 paciente en TR presentaban enfermedad de un vaso. Se realizaron estudios angiográficos y comprobaron que la progresión de la enfermedad coronaria era independiente del control glucémico a los 10 años. La fracción de eyección era de 62,9 y 62,8%respectivamente.

En Frankfurt, Lang y col describen los resultados a 51 pacientes trasplantados con enfermedad coronaria que fueron sometidos a revascularización, 31(60,8) presentaban enfermedad de 3 vasos, 17(33,3%) enfermedad de 2 vasos y solo 3 (5,9%) enfermedad de un vaso (36).

Los SCORES de riesgo empleados en la población general no predicen bien los eventos coronarios en la población transplantada. Seoane y col aplicando el score para su población y comparándolo con otros modelos refiere un sobrevaloración de la incidencia en más 20% respecto al Frammingam-Wilson, un 25% más que el REGICOR, un 10% más que el DORICA y un 15% mayor que el SCORE con un modelo basado en sexo, edad, fumar, Hipertrofia ventricular izquierda, diabetes e índice de masa corporal (Tesis doctoral (20)).

El tratamiento de la enfermedad coronaria se basa fundamentalmente en tres pilares: Tratamiento médico, técnicas de intervención percutáneas y cirugía mediante un by-pass salvando la estenosis. El primero se basa por un lado en la adopción de medidas encaminadas a prevenir la trombosis coronaria entre las que figuran el tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Este tratamiento debe ajustarse al tipo de stent (37) y valorando la existencia de un mayor riesgo de sangrado (38). El segundo lugar está el empleo de medidas dirigidas al control de los factores de riesgo tradicionales como la tensión arterial, glucemia, dislipemia, el metabolismo calcio-fósforo, la anemia, evitar fumar, control del peso, evitar sedentarismo (Svenson (39), Lifeldt (40), Malik (41), Rao (21), Gillis (42) Bostom (43) en trasplante , pero también durante el tiempo en diálisis o en insuficiencia renal crónica (Parker (44) ). En tercer lugar se situaría el empleo de tratamiento dirigido a controlar factores no tradicionales como el tratamiento inmunosupresor, el funcionamiento renal, el rechazo agudo, infecciones, proteinuria, el control de la tensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, estado inflamatorio oxidación endotelial. (21), (39), (40), (41) (42).

Existen revisiones al respecto que valoran cual es el hipotensor adecuado. Probablemente los calcioantagonistas sean los hipotensores de primera línea y aunque los IECAS o ARA II han demostrado beneficios en la reducción de muerte cardiovascular en pacientes en insuficiencia renal y diálisis(Parker (44) ), su utilización en trasplante se ha asociado a peor función renal, anemia e hiperpotasemia, no recomendando su uso en los 3-6 primeros meses por el riesgo de deterioro renal asociado a la presencia de estenosis de la arteria renal (45), (46). Un estudio no ha demostrado mayor beneficio de IECAS o Ara II frente a otros (47) aunque si parece demostrado su eficacia en pacientes con proteinuria. Otra recomendación es mantener cifras tensionales sistólicas < 140 mmHg (47) ya que se han asociada a menor mortalidad cardiovascular, aunque las guías KDIGO recomienda incluso cifras menores <130/80 mmHG (45).

El uso de estatinas es recomendado en las KDOQI (48), tanto por disminuir las cifras de LDL colesterol como por sus efectos pleiotrópicos y en el estudio post hoc ALERT se pone de manifiesto el efecto positivo en la reducción de la mortalidad cardíaca y de infarto de miocardio (49).

La diabetes postrasplante está asociada al uso de inmunosupresores, fundamentalmente anticalcineurínicos, por aumento en la resistencia periférica de la insulina y disminución de la secreción, siendo más acusada en los pacientes que recibe tacrolimus frente a CSA (39), (50), La retirada de esteroides resulta controvertida, ya que por un lado parece que su retirada favorece el control del síndrome metabólico pero es también mayor la incidencia de rechazo (39) (51), (52).

El cambio de tacrolimus a CSA se ha asociado con mejoría de la diabetes y tiene el potencial de revertir la diabetes en el primer año postrasplante (53)), si bien no se ha evaluado su papel en la aparición de eventos coronarios. Un óptimo control glucémico no demostró mejoría evolutiva en los pacientes con un TRP frente a los pacientes que recibían un trasplante renal aislado durante siete años de seguimiento (35).

El manejo de la inmunosupresión es controvertido, ya que el uso de ciclosporina favorecería frente a tacrolimus un mejor control glucémico, pero también es conocido que provoca más hipertensión y dislipemia. El tratamiento con tacrolimus frente a ciclosporina ha demostrado menos incidencia de rechazo y mejor función renal, tiene un perfil lipémico mejor y la conversión de CSA a tacrolimus ha mejorado el control de la TA (54), (55). Respecto a la capacidad para el manejo de nuevos marcadores de inmunosupresión y aterogénesis el uso de i-MTOR, o Belatacept parece que puede ofrecer resultados esperanzadores en la formación de la placa de ateroma (56) además de su perfil menos nefrotóxico, sin embargo su uso sin anticalcineurínico se ha asociado a más incidencia de rechazo agudo (55).

Existen factores no tradicionales como modificaciones en el estilo de vida, el abandono del tabaco, el ejercicio físico y el control del sobrepeso que están relacionadas con el riesgo cardiovascular y ateromatoso, aunque existen pocos estudios que ofrezcan resultados con un buen nivel de evidencia y medidas activas para reducir estos factores. La hiperhomocistinemia fue valorada en el estudio FAVORIT aunque los resultados del estudio no manifestaron reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes que fueron tratados con ácido fólico (57). La cirugía bariátrica ha corregido el síndrome metabólico en pacientes con insuficiencia renal mejorando la hipertensión, la

diabetes y la función renal, aunque en trasplante renal los estudios que han sido publicados son anecdóticos y con escaso número de pacientes (58). Un factor de riesgo para hipertrofia ventricular izquierda y por tanto de riesgo cardiovascular es la persistencia de fístula arteriovenosa, que se mantenía como acceso vascular para diálisis. Su cierre ha demostrado mejoría en el remodelado ventricular, aunque todavía no se ha demostrado una disminución de eventos cardiovasculares (59), (60). El control del metabolismo calcio-fósforo parece otra pieza fundamental, ya que la persistencia de FGF23 elevada se ha asociado de forma independiente a aumento de mortalidad postrasplante renal (61).

Los otros dos pilares terapéuticos son el uso de técnicas percutáneas y la cirugía. No existen demasiados estudios que recomienden una técnica u otra, si bien en pacientes con enfermedad del tronco común, enfermedad de tres vasos y diabetes los resultados con cirugía son mejores que las técnicas percutáneas (62). En pacientes que padecen insuficiencia renal pero que no están en diálisis, la incidencia de fracaso renal agudo era menor en aquellos pacientes que recibían técnicas percutáneas frente a cirugía (2,2% vs 7,7%) para el tratamiento de revascularización de la enfermedad coronaria principal Izquierda (63). En los últimos años, con el cambio de stents y mejoría técnica, la IPC se viene realizando con más frecuencia (64). No existen estudios prospectivos randomizados en paciente en diálisis y menos en trasplante renal (65).

En general la cirugía en pacientes en diálisis está asociada a una mayor mortalidad inicial pero mejor supervivencia a largo plazo. La respuesta a técnicas endovasculares ha variado con el tiempo, la técnica y la clase de stent con índice de reestenosis entre el 30 y 80%. Shroff puso de manifiesto reestenosis en 22-30% en stents liberadores, 24-40% en stents metálicos y 12,5% en cirugía. La mejoría de la cirugía frente a IPC es especialmente relevante en pacientes con un síndrome coronario agudo. A finales de 2019 está previsto el cierre de datos del estudio ISCHEMIA-Chronic kidney disease trial (ISCHEMIA-CKD), un estudio randomizado prospectivo con casi 3 años de seguimiento para averiguar cuál es el tratamiento óptimo para pacientes en diálisis o con IRC con CCR < 30 ml/m con enfermedad coronaria: médico, revascularización: cirugía o stent (NCT01985360) (66).

En trasplante de órganos abdominales, la cirugía tiene peores resultados que en pacientes no trasplantados con mayor mortalidad hospitalaria, dependiendo de las series (67), (68), (69) y mayor incidencia de fracaso renal agudo (70). Ferguson y col

(71) y Herzog y col (72) no encuentran diferencias en ambos tratamientos, aunque el seguimiento es de 5 años el primero y 4 años el segundo.

Pazis y col (31) no encuentran diferencias en los pacientes tratados con cirugía (N=13) o angioplastia(N=27)), aunque desconocemos el seguimiento, pero en cualquier caso es mejor que en los pacientes en diálisis.

Lang y col (36) comparan 24 pacientes que recibieron cirugía con 27 pacientes que recibieron técnicas percutáneas en pacientes trasplantados renales en un estudio retrospectivo con 4 años de seguimiento sin diferencias, aunque con más incidencia de fracaso renal agudo en los pacientes que recibieron cirugía. Encontraron mayor mortalidad hospitalaria en este grupo, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas a medio –largo plazo.

Un resumen de los diversos tratamientos figura en la Tabla 3.

**Tabla 3. Comparación de tratamiento: Técnicas percutáneas vs cirugía en la enfermedad coronaria en pacientes trasplantados renales.**

Autor	Revista	Nº pacientes	PCI	Cirugía	Comentarios
Ferguson 1999	Annal of Surg	83: 22 y 62	89,77 y 65% (1,3,5 año)	89,77 y 65% (1,3,5 año)	Peor supv si era postrasplante. No comp PCI CABG
Herzog 2004	Circulation	2661	89,4,72,6% 87,1,68,7%	87,3,67,2% 79,6,68,4%	Suv 1 y 4º año. No diferencias
Shayan 2011	J Card Sur	43; 22 P y 21NP		90,76,61,32%P 95,86,62, 43%NP	No diferencia On - off PUMP a los 30 días, 1,5 y 8 años
Vargo 2015	Am J Cardiol	3535 TR (híg, renal, pan)		Mortalidad H 7%TR 3,3% no TR	Más FRA en Trasplantes
Frarag 2017	Ann Thorc Surg	49 renales 21 hepáticos vs 70 controles		74,71,76,56%T 93,91,88 y 81%N	Más mortalidad y complicaciones en TRASP
Kohmoto 2018	Ann Thorac Sur	138 trasp (H,R P)		Mortalidad hospitalaria 4 vs	Mortalidad hospitalaria similar.

		345 control		2% Sup 5º > 35% no tr	A largo plazo peor en TR.
Gupta 2004	Am Coll of cardiology	Revisión diálisis	Reestenosis 30-80%. Depende stent	Mejor supervivencia cirugía	No estudios radomizados o prospectivos. FRA mas en CABG
Giustino (Excel trial)2018	Journal of Am College of cardiology	361 ccr<60 1508 ccr >60	ns	ns	Pronostico peor y FRA en CCR<60 ml/m
Paizis 2018	Helenic journal of cardiology	50 T, 50 dial, 50 Control	100%	100%	Peores resultados en diálisis. No compara PIC o CABG
Lang 2018	ICJ Heart & Vasculature	TR: 27 PCI 21 CABG	95,7 y 66,5% al 1 <sup>er</sup> y 4 <sup>o</sup> año	95,1 y 70,8% al 1 <sup>er</sup> y 4 <sup>o</sup> año respectivamente	FRA 58,3% CABG vs 18,5 PCI
C.F.Rivera		TR: 55PCI 22CABG	87,70,5 y 39,7% 88,74,4 y 52,5%	93,8, 93,8, 82% 95%,90,4%,73,1%	Sup al 1, 5º y 10º año Sup desde evento

La causa de muerte más frecuente en trasplante renal con un injerto funcionando es de origen cardiovascular (73), si bien los datos dependen del registro ( (6), (8), (9)) .Ojo en datos de UNOS encuentra una mortalidad cardiovascular de 4,6/1000 pacientes año (74), Meier-Krieke varía desde un 19,2/1000pacientes año en 1989 a 9,1/1000 pacientes año en 1996 (75). La mortalidad de causa cardiovascular anual del registro americano de enfermedades (NCHS) es el doble que en la población general a edades tempranas igualándose a medida que avanza la edad (76).

En estudios no ajustados la incidencia de muerte tras un infarto es de 36,1% a los 2 años (Lentine) o 11,8% a los 4 años (FAVORIT).El estudio ALERT encuentra una tasa de mortalidad ajustada de infarto de miocardio de 9,4/1000 pacientes año en el grupo control (77). Pilmore (18) encuentra una reducción de la mortalidad cardiovascular en los últimos años desde 0.96/100 pacientes año (1980-1984) a 0,59/100 pacientes año (2005-2007).

Respecto a la supervivencia del injerto tras un evento coronario, Shayan y col (78) no encuentran diferencia según se emplee cirugía con o sin bomba encontrando una pérdida de injerto de 28 y 22% a los 8 años respectivamente. Kohmoto (68) y col encuentran una pérdida renal de 37% de los pacientes trasplantados renales frente a 19% en renopancreáticos a 4 años. Lang y col (36) no encuentran diferencias en la

supervivencia del injerto tras un evento coronario que son tratados mediante angioplastia y stent 76,8% frente a cirugía 77% a los 4 años.

## **6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El fundamento de este estudio está basado en los siguientes argumentos:

1.- La enfermedad coronaria como parte de ECV es causa principal de muerte con injerto funcionante. Las medidas encaminadas a disminuir su incidencia y mejorar el tratamiento resultan fundamentales para mejorar el pronóstico de los pacientes trasplantados renales.

2.- Conocer los factores de riesgo y el peso específico de cada uno de ellos resulta imprescindible para plantear medidas para tratar de cambiar su existencia, especialmente los modificables.

3.-En el conocimiento de la enfermedad coronaria resulta fundamental la afectación morfológica y su repercusión sobre la función ventricular para identificar posibles tratamientos más adecuados.

4.-El tratamiento de la enfermedad coronaria en trasplante renal es poco conocido, incluso en menor medida que en diálisis dado que la afectación renal excluye a los pacientes de la mayoría de los ensayos clínicos.

5.- Los conocimientos sobre el pronóstico son variables y en función de la severidad de la enfermedad y del tratamiento utilizado.



## **7. HIPÓTESIS**

Las hipótesis que plantea el estudio están basadas en experiencias de otros estudios con la diferencia de que en el presente estudio analizaremos un período de tiempo de 37 años donde intervienen variables que son factores de riesgo de enfermedad coronaria y que han variado con el tiempo.

Las hipótesis que nos formulamos en el estudio son las siguientes:

- a) Existe un aumento en la incidencia de eventos coronarios debido a un aumento en la edad de los pacientes, la presencia de diabetes, tiempo en lista de espera.
- b) La afectación coronaria con una mayor prevalencia es enfermedad de tres vasos.
- c) Existe un aumento de la mortalidad secundaria a eventos coronarios por aumento en la comorbilidad de los pacientes.
- d) Existe una importante pérdida renal asociada a medidas encaminadas al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad coronaria (angioplastia y/o Cirugía).



## **8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

- Conocer la incidencia de eventos coronarios y la prevalencia de la cardiopatía isquémica entre la población de pacientes trasplantados renales en el ámbito del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de A Coruña.
- Identificar mayor incidencia según el período de trasplante.
- Comparar la incidencia de eventos en función de los años transcurridos.
- Identificar los factores de riesgo de evento coronario en la población trasplantada en general y según el período de tiempo de aparición.
- Comparar los factores de riesgo en función del tiempo de evolución.
- Definir el tipo de enfermedad coronaria en función del número de arterias coronarias afectadas, el grado de severidad (porcentaje de estenosis), la repercusión funcional (fracción de eyección) y la calcificación valvular.
- Identificar marcadores no invasivos de severidad de afectación coronaria.
- Definir las diferentes medidas terapéuticas, revascularización y farmacológicas, empleadas en los distintos eventos coronarios así como los factores clínicos asociados.
- Comparar la eficacia de los distintos tratamientos.
- Averiguar el pronóstico de la enfermedad coronaria según el tipo de evento coronario en la población de pacientes receptores de trasplante renal
- Averiguar el pronóstico renal de los pacientes que experimentan un evento coronario post-trasplante.



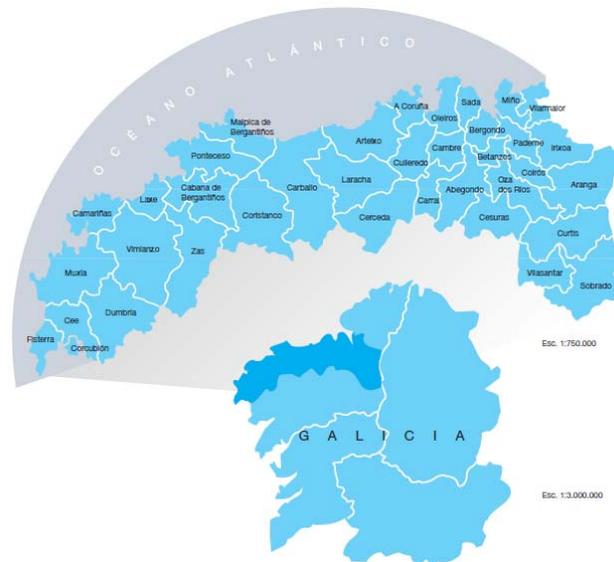
## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

**ÁMBITO:** Área sanitaria cubierta por el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de A Coruña (Figuras 4 Y 5). Este Servicio es de referencia para la realización de trasplantes renales en toda Galicia y también de la atención al enfermo renal....

**Figura 4. Galicia en Europa**



Figura 5. Área Sanitaria de A Coruña



**Tipo de estudio:** Observacional de cohortes

**Población:** Pacientes receptores de trasplante renal con factores de riesgo cardiovascular o con eventos coronarios trasplantados en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de A Coruña

**Período del estudio:** 1981-2016

**Seguimiento:** Prospectivo. El período de seguimiento para el conjunto de pacientes de la cohorte de receptores de trasplante se considerará como el tiempo transcurrido desde el inicio del trasplante hasta el fallecimiento del paciente o hasta su última revisión clínica. En el caso del paciente con evento coronario se considerará el periodo de seguimiento del episodio desde su diagnóstico hasta el fallecimiento del paciente o hasta su última revisión clínica.

**Asignación:** Obtenida de las historias clínicas codificadas en la base de datos bioestadística de seguimiento de pacientes trasplantados en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de A Coruña

**Recolección de los datos:** Los datos se obtendrán de las historias clínicas de los pacientes y de la base de datos bioestadística de seguimiento de pacientes trasplantados en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de A Coruña

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes que han recibido uno o varios trasplantes renales, de donante vivo o de cadáver, que consintieron participar en el estudio en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de A Coruña

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Ninguno.

### **ENDPOINTS PRIMARIOS**

- Incidencia (tasa de incidencia e incidencia acumulada) de evento coronario (angina y/o infarto de miocardio) en receptores de trasplante renal trasplantados en el servicio de nefrología del Hospital Universitario de A Coruña
- Tasa de prevalencia de enfermedad coronaria en receptores de trasplante renal trasplantados en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de A Coruña.
- Probabilidad de presentar un evento coronario a 1, 2, 3, 5, 10, 15 y 20 años post-trasplante.
- Probabilidad de recidiva de un segundo evento coronario según tipo de intervención.
- Tasa e incidencia acumulada de mortalidad según el tipo de evento coronario y el tipo de intervención terapéutica
- Causa de muerte según el tipo de evento coronario y el tipo de intervención terapéutica
- Supervivencia del paciente tras un evento coronario según el tipo de intervención
- Supervivencia del injerto tras un evento coronario según el tipo de intervención

### **ENDPOINTS SECUNDARIOS**

- Niveles de TA sistólica y diastólica según el período de tiempo de observación a 1, 2, 3, 5 y 10 años post-trasplante.

- Niveles de colesterol según el período de observación a 1, 2, 3, 5 y 10, años post-trasplante.
- Niveles de triglicéridos según el período de observación a 1, 2, 3, 5 y 10 años post-trasplante.
- Niveles de colesterol según el ACI empleado a los 1, 2, 3, 4, 5 y 10 años post-trasplante.
- Niveles IMC en a 1, 2, 3, 5 y 10, años post-trasplante.
- Edad del receptor a los 1, 2, 3, 4, 5 y 10 años post-trasplante.
- Porcentaje de diabéticos por año a los 1, 2, 3, 5 y 10 años post-trasplante.
- Porcentaje de diabetes post-trasplante por año a los 1, 2, 3, 5 y 10 años post-trasplante.
- Porcentaje de pacientes con enfermedad cardiovascular previa a los 1,2,3,5,10 años post-trasplante
- Hábito de fumar pre y post-trasplante a 1, 2, 3, 5 y 10 años.

## **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

### **Incidencia**

Número de nuevos episodios coronarios por año en los pacientes trasplantados renales en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de A Coruña.

### **Tasa de incidencia**

Número de casos por cada 100 pacientes año.

### **Incidencia acumulada**

Proporción de pacientes que sufre un evento coronario a 3 mes, al año, 2º año, 3º año, 5º año, 8º año y 10 año.

### **Prevalencia**

Número de pacientes con eventos coronarios, durante los períodos que se especifiquen, en los pacientes trasplantados renales en el Hospital Universitario de A Coruña

**Angina estable.** Evento caracterizado por dolor precordial, inducido frecuentemente por el esfuerzo, de duración entre uno y cinco minutos, que se alivia con el reposo, cede con la administración de nitroglicerina y se confirma con una prueba de esfuerzo positiva en cinta o inducida farmacológicamente y/o mediante coronariografía.

**Infarto de miocardio:** Angina inestable se define como angina de pecho o molestia isquémica equivalente que posee al menos una de las tres características siguientes: 1) surge durante el reposo (o con ejercicio mínimo) y suele durar más de 10 min; 2) es intensa y su inicio es reciente (es decir, durante las cuatro a seis semanas anteriores), y 3) su perfil es de intensificación constante (*in crescendo*) (es claramente más intensa, duradera o frecuente que antes). Se confirma el diagnóstico de IAMSEST si el individuo con el cuadro clínico de AI termina por mostrar signos de necrosis del miocardio, que se refleja por un mayor nivel de los indicadores biológicos cardíacos (CPK y Troponinas) y el de IAMCEST si se confirma la elevación del segmento ST en el electrocardiograma.

**Muerte súbita de origen coronario.** Muerte del paciente en el curso de un síndrome coronario o muerte súbita del paciente con enfermedad coronaria diagnosticada que acontece fuera del hospital sin filiación.

**Hipertensión arterial.** Se considerarán pacientes hipertensos aquellos con cifras superiores a 140 mm de Hg de presión sistólica o 90 mm de Hg de presión diastólica o que precisen de medicación antihipertensiva para mantener su tensión arterial por debajo de esos niveles.

**Tipificación enfermedad coronaria.** Nº de arterias coronarias que están afectadas (Tronco común, Descendente anterior, Coronaria derecha y Circunfleja), porcentaje de estenosis, estableciéndose como significativa >70%, arteria coronaria afectada, Enfermedad multivazo (afectación de 3 vasos o tronco común).

**Calcificación valvular.** Presencia de calcificación de válvulas cardíacas en pacientes con evento coronario medida por ecocardiograma.

**Fracción de eyección.** Fracción de eyección ventrículo izquierdo medida según estudio de ecocardiograma en pacientes con evento coronario.

**Hipertrofia ventricular Izquierda.** Medida según parámetros Sokolov en Electrocardiograma.

**Tratamiento evento coronario.** Todos los pacientes recibieron **tratamiento médico** variable según las condiciones clínicas del paciente que consistían en antiagregación (aas, aas+clopidrogel), anticoagulación inicial si fuera posible, estatinas, medicación específica: betabloqueantes, calcioantagonistas o IECAS/ARAII. **Angioplastia con o sin stent** liberador o no de fármacos, que dependía de la época estudiada. **Cirugía.** By-pass coronario cuando era indicado.

## LISTA DE VARIABLES

### VARIABLES DEL DONANTE

	Tipo de donante (vivo/fallecido)
	Edad (años)
	Género

### VARIABLES DEL RECEPTOR

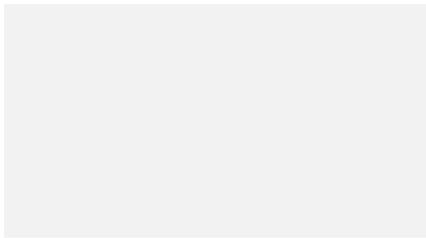
	Fecha del trasplante
	Tipo de diálisis: HD, DP, pre-diálisis.
	Tiempo en lista de espera (años)
	Número de trasplantes previos
	Peso (Kg)
	Talla (cm)
	Índice de masa corporal (IMC)
	Media Tensión arterial sistólica (mm Hg)
	Media Tensión arterial diastólica (mm Hg)
	Media Colesterol total(mg/dl)
	Media creatinina (mg/dl)
	Colesterol HDL (mg/dl)
	Colesterol LDL(mg/dl)
	Triglicéridos (mg/dl)
	Diabetes mellitus
	Hábito tabáquico
	Hipertrofia ventricular izquierda
	Enfermedad cardiovascular previa

**FACTORES DE RIESGO  
POSTRASPLANTE**

	Media Tensión arterial sistólica (mm Hg)
	Media Tensión arterial diastólica (mm Hg)
	Infección/enfermedad CMV
	Clase y niveles ACI
	Rechazo agudo
	Función retrasada del injerto (FRI)
	Aparición de Neoplasias
	Media Colesterol total (mg/dl)
	Colesterol HDL (mg/dl)
	Colesterol LDL (mg/dl)
	Media Triglicéridos (mg/dl)
	Diabetes mellitus de novo
	Hábito tabáquico
	Hipertrofia ventricular izquierda
	Anemia
	Función renal: media de creatinina (mg/dl), eGFR y proteinuria (g/24 h)
	Coronariografía (nº coronarias afectadas, % estenosis, coronaria afectada)
	Calcificación valvular (%)
	Fracción de eyección (%)

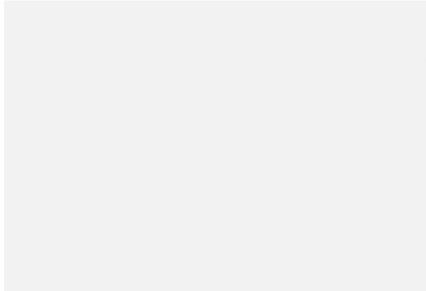
**DATOS ANÁLITICOS EN EL  
SEGUIMIENTO**

	Media Tension arterial sistóloca( mm Hg)
	,Media Tensión arterial diastólica(mmHg)
	Media Colesterol total (mg/dl)
	Colesterol HDL (mg/dl)
	Colesterol LDL (mg/dl)
	Media Triglicéridos(mg/dl)
	Glucemia (mg/dl)



Hemoglobina (g/dl)  
 Media Creatinina(mg/dl)  
 eGFR (ml/m)  
 Media Proteinuria (g/24h)

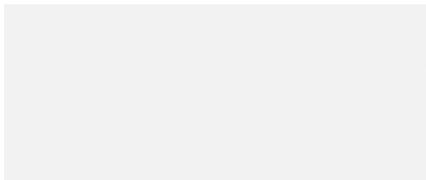
**EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO**



Angina

Infarto agudo de miocardio  
 Muerte de causa coronaria  
 Muerte de cualquier causa  
 Pérdida del injerto

**TRATAMIENTO DEL EVENTO CORONARIO**



Angioplastia/Angioplastia y endoprótesis

Cirugía de derivación coronaria  
 Tratamiento médico

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 19 (IBM SPSS Statistics), R (versión 3.5.2) (The R Foundation for Statistical Computing) y Epidat 4.2 (Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Xunta de Galicia y Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS). Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

Se realizara un estudio descriptivo y se presentarán las variables cualitativas con sus correspondientes frecuencias o porcentajes y sus intervalos de confianza. Las variables cuantitativas se describirán con su media, desviación típica, mediana y rango según los casos.

Para calcular la magnitud del efecto y la significación estadística de la diferencia entre variables cualitativas y cuantitativas se emplearán los test *Chi cuadrado* (comparación de porcentajes) y *t* de student (comparación de medias) o test de Mann-Whitney, en el caso de que la variables no se distribuyan según la función normal (test de Kolmogorov-Smirnov).

Para estimar la supervivencia del injerto y del paciente se utilizó el método de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se realizó mediante el test *Log-Rank*.

Se utilizararon análisis multivariado de regresión logística y modelos de riesgos proporcionales de Cox para determinar los factores que influyen en la supervivencia del paciente y del injerto.

Se determinó la incidencia acumulada y la tasa de incidencia para los eventos estudiados. La incidencia acumulada se estimó mediante análisis de riesgos competitivos, considerando evento competitivo a situaciones en el seguimiento que

pueden modificar la probabilidad de presentar los eventos de interés. Se implementó el modelo de regresión propuesto por Fine y Gray para identificar variables asociadas a la presencia de eventos en el análisis univariante.

Se estudió la validez diagnóstica de las variables numéricas mediante curvas ROC y área Bajo la Curva.

## 10. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

- Consentimiento informado del paciente. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron debidamente informados y firmaron su consentimiento previo a la inclusión en el mismo.
- El estudio contó para su realización con la aprobación del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Hospital Universitario A Coruña y de Galicia (CAEIG). Anexos Ay B.
- El desarrollo de esta investigación se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964, sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en su última versión, el Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y las Normas de Buena Práctica Clínica.
- Se garantizó la confidencialidad los participantes en la investigación en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

- Esta investigación se desarrolló respetando los requisitos éticos y legales exigidos por la normativa de investigación biomédica vigente aplicable al caso concreto. El acceso a la historia clínica se realizó de acuerdo con la legislación vigente:
  1. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica,
  2. Ley 3/2005, de modificación de la Ley3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes,
  3. Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica
  
- Póliza de seguros: Dado que este estudio se realizó según la práctica médica habitual y no requirió la administración de ningún fármaco adicional ni la utilización de procedimientos invasivos, se consideró innecesaria la implementación de seguros.

## **11. RESULTADOS**

### **11.1- INCIDENCIA DE EVENTO CORONARIO POST-TRASPLANTE RENAL**

#### **11.1.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN TRASPLANTADA**

En el período comprendido desde enero de 1981 hasta diciembre de 2016 se han estudiado en el Hospital Universitario de A Coruña 2889 pacientes que recibieron un trasplante renal, con una edad media de  $47,8 \pm 13,8$  años y de los que 1834 fueron hombres (63,5%) y 1055 mujeres (36,5%). La edad del donante fue  $44,6 \pm 18,4$  años y en su mayor parte hombres 63,5%. Un 12,9 % de los pacientes eran retrasplantes y 235 (8,6%) procedían de un donante vivo. El 71,6% recibían terapia sustitutiva mediante hemodiálisis, el 24,6% recibían diálisis peritoneal y un 3,8% recibía un trasplante en situación pre-diálisis. En la inmunosupresión con

anticalcineurínicos, la ciclosporina estuvo presente en 45,2% de los pacientes y tacrolimus en el 54,8%, siendo éste, el principal anticalcineurínico desde el año 2002. El 67% de los pacientes presentaba una compatibilidad DR en HLA y el 40% una compatibilidad A o B en HLA. La mayor parte de los trasplantes eran trasplantes renales aislados (96,2%) aunque se analizaron 31 trasplantes combinados hepato-renales (1,1%), 16 cardio-renales (0,6%) y 62 reno-pancreáticos (2,1%). Las características sociodemográficas de la población estudiada se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4. Características sociodemográficas de la población trasplantada estudiada**

	Media	D.T.	Mediana
Edad del receptor (años)	47.83	13.8	49.4
Edad del donante (años)	44.67	18.4	47
Tiempo en diálisis (años)	3.71	8.8	2
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Sexo del paciente			
Hombre	1834/2889	63.5	61.7 – 65.2
Mujer	1055/2889	36.5	34.7 – 38.2
Sexo del donante			
Hombre	1835/2838	63.5	62.8 – 66.4
Mujer	1003/2838	36.5	33.5 – 37.1
Donante vivo	235/2721	8.6	7.5 – 9.7
Terapia sustitutiva			

pretrasplante	2030/2835	71.6	69.9 – 73.2
Hemodiálisis	698/2835	24.6	23 – 26.2
Diálisis peritoneal	110/2835	3,8	3 – 4,4
Pre-diálisis			
Tipo de inmunosupresión			
Ciclosporina A	1196/2648	45.2	43.5 – 47
Tacrolimus	1452/2648	54.8	52.9 - 56.7
Número de trasplante			
Primer trasplante	2516/2889	87.1	85.8 – 88.3
Retrasplantes	373/2889	12.9	11.6 – 14.1
DR Compatibilidades(HLA); nº			
0	335/2768	12.1	10.8 – 13.3
1	1875/2768	67.7	65.9 – 69.5
2	558/2768	20.2	18.6 – 21.6
AB Compatibilidades(HLA);nº			
0	580/2782	20.8	19.3 – 22.3
1	1112/2782	40.0	38.1 – 41.8
2	914/2782	32.9	31.– 34.6
3	138/2782	5.0	4.1 – 5.7
4	38/2782	1.4	0.9 – 1.8
Tipo de trasplante			
Renal	2740/2849	96.2	95.4 – 96.9
Renal + hígado	31/2849	1.1	0.6 – 1.4
Renal + páncreas	62/2849	2.1	1.6 – 2.7
Renal + corazón	16/2849	0.6	0.2 – 0.8

El 96,9% presentó al menos un factor de riesgo cardiovascular en el momento del trasplante, siendo la hipertensión arterial el más frecuente (87,5%), seguido de un tiempo en diálisis antes del trasplante superior a 1 año (73,7%), el hábito de fumar (54,1%), hipertrofia ventricular izquierda en el 43,8%, dislipemia (31,1%), edad > 60 años (22%), enfermedad cardiovascular previa (18%) y diabetes (11,7%) (Tabla 5).

La inmunosupresión ha variado durante el período de seguimiento: 1981 – 1987 Azatioprina y prednisona, 1988 – 1996 Ciclosporina + azatioprina + prednisona, 1997 – 2002 ciclosporina + micofenolato mofetilo + prednisona, >2003 tacrolimus+prednisona+micofenolato mofetil/micofenolato de sodio/sirolimus/everolimus.

**Tabla 5. Prevalencia de factores de riesgo coronario basales.**

Factores de riesgo coronario	Nº	%	IC 95%
------------------------------	----	---	--------

$\geq 1$ factor de riesgo coronario	2798/2889	96.9	96.2 – 97.5
ECV previa	517/2871	18.0	16.5 – 19.4
Obesidad (IMC>30 kg/m <sup>2</sup> )	336/2358	14.2	12.8 – 15.6
HTA pretrasplante (mmHg)	2498/2856	87.5	86.2 – 88.7
Hipertrofia ventricular izquierda	1070/2441	43.8	41.8 – 45.8
Diabetes pretrasplante	338/2881	11.7	10.5 – 12.9
Fumador pretrasplante	751/1387	54.1	51.4 – 56.8
Edad>60 años	629/2862	22.0	20.4 – 23.5
Duración en lista >1año	1981/2689	73.7	71.9 – 75.3
Dislipemia	849/2734	31.1	29.3 – 32.8
Triglicéridos >175 mg/dl	636/2467	74.9	24 – 27.5
Colesterol>200mg/dl	275/2733	32.4	8.9 – 11.2
LDL >100 mg/dl	127/215	15.0	52.2 – 65.8

\* Definida como triglicéridos >175 mg/dL ó Colesterol>200 mg/dl ó LDL >100 mg/dL

### 11.1.2 INCIDENCIA DE EVENTOS CORONARIOS EN EL SEGUIMIENTO TRAS EL TRASPLANTE.

Durante el seguimiento, se registraron 245 eventos coronarios a los 4±4,9 años, mediana 1,5 años, lo que supone una incidencia acumulada (IA) de 8,4 eventos por cada 100 trasplantes. De ellos, n=122 presentaron ángor (IA =4,2%) y n=123 infarto agudo de miocardio (IA =4,2%).La incidencia durante el período observado está reflejada en la figura 6.

### Figura 6. Número de eventos coronarios (ángor o infarto) en toda la cohorte, según año.

La tasa de incidencia (nº eventos/ $\Sigma$ tiempo de seguimiento/100 trasplantes-año) es 245/19.993,51 = 1.23 /100 trasplantes-año. La incidencia ha disminuido en los últimos años

(2002-2016, nº trasplantes=1429; 4.53±3,3 eventos año), respecto al período inicial (1981-2001, nº de trasplantes = 1456; 8.38±5,8 eventos año), p = 0,029.

Existen diferencias sociodemográficas entre ambos períodos, los donantes y receptores fueron significativamente mayores en edad, se objetivó un porcentaje significativo menor de mujeres y de pacientes que recibieron inmunosupresión con ciclosporina, así como menor número de trasplantes en el segundo período (Tabla 6). Los factores de riesgo coronario también eran significativamente diferentes en este período: mayor porcentaje de enfermedad cardiovascular previa al trasplante, obesidad, hipertensión, diabetes, hábito tabáquico pre-trasplante, tiempo en lista de espera mayor de un año y edad mayor de 60 años, mayores niveles de colesterol, TAS, TAD y proteinuria. La creatinina es menor pero no estadísticamente significativa (Tabla 7).

**Tabla 6. Características demográficas de los trasplantes (TR) antes y después de 2002**

	<b>Año TR &lt; 2002</b> <b>n=1456 (50.5%)</b>	<b>Año TR &gt; 2002</b> <b>n=1429</b> <b>(49.5%)</b>	
	<b>Media ± DT</b>	<b>Media ± DT</b>	<b>p</b>
Edad del receptor (años)	44.78± 13.91	50.95± 13.06	<0.00111
Edad del donante (años)	37.37 ± 17.85	52.47 ± 15.56	<0.001
Tiempo en diálisis (años)	2.49± 2.64	2.85± 2.54	0.402
	<b>nº (%)</b>	<b>nº (%)</b>	<b>p</b>
Sexo paciente			
Hombre	909(62.4%)	924 (64.7%)	
Mujer	547 (37,6)	505(35,3%)	0.214
Sexo donante (hombre)			
Hombre	987 (69.3%)	848 (60.1%)	
Mujer	469(31,7%)	581 (39,9%)	<0.001
Inmunosupresión Ciclosporina A	1108 (85.9%)	87 (6.4%)	<0.001
Terapia sustitutiva pre-trasplante			
HD	1192 (82.7%)	836 (60.1%)	
DP	249 (17.3%)	449 (32.3%)	
No dializado	0 (0.0%)	107 (7.7%)	--

Número de trasplantes			
1º trasplante	1236 (84.9%)	1277 (89.4%)	
Retrasplante renal	220 (15.1%)	152 (10.6%)	<0.001
DR Compatibilidades ( HLA);nº			
0	124 (8.8%)	210 (15.5%)	
1	985 (69.8%)	890 (65.7%)	
2	303 (21.5%)	254 (18.8%)	
AB Compatibilidades( HLA);nº			
0	242 (17.0%)	337 (24.9%)	
1	586 (41.1%)	526 (38.8%)	
2	494 (34.6%)	420 (31.0%)	
3	93 (6.5%)	45 (3.3%)	
4	11 (0.8%)	27 (2.0%)	--
Tipo de trasplante			
Renal	1416 (97.4%)	1320 (92.4%)	
Hepato-renal	7 (0.5%)	24 (1.7%)	
Reno-pancreático	7 (0.5%)	55 (3.9%)	
Cardio-renal	9 (0.6%)	7 (0.5%)	
Otros	15 (1.0%)	19 (1.5%)	--

**Tabla 7. Factores de riesgo coronario antes y después de 2002**

	TR < 2002	TR>2002	P
Enfermedad cardiovascular pre-trasplante	237 (16.5%)	280 (19.6%)	0.028
Obesidad (IMC >30 Kg/m <sup>2</sup> )	88 (7.7%)	248 (20.3%)	<0.001
HTA pretrasplante	1162 (80.8%)	1333 (94.3%)	<0.001
Hipertrofia ventricular izquierda	610 (43.9%)	459 (43.7%)	0.921
Diabetes	97 (6.7%)	240 (16.8%)	<0.001
Fumador pretrasplante	256 (43.4%)	494 (62.1%)	<0.001
Edad > 60 años	217 (15.0%)	411 (29.1%)	<0.001
Tiempo en lista > 1 año	945 (66.2%)	1035 (82.2%)	<0.001
Dislipemia*	443 (31.5%)	406 (30.6%)	0.597
Triglicéridos >175mg/dl	335 (29.3%)	301 (22.7%)	<0.001
Colesterol >200 mg/dl	163 (11.6%)	112 (8.4%)	0.006
LDL > 100 mg/dl	34 (57.6%)	93 (59.6%)	0.877
Creatinina media(mg/dl)	1,7±0,19	1,6±0,12	0,252
Colesterol total medio (mg/dl)	211,1±17	178,4±4	0,001
Proteinuria media (g/24h)	0,5±0,2	0,35±0,1	0,01
TAS media (mmHg)	133,5±2,6	139,2±2,6	0,001
TAD media (mmHg)	79,6±2,6	74,8±1,2	0,001

En el período inicial se produjeron 176 eventos coronarios (12,1%) y en el segundo período 69, que supone un 4,7%, si bien la tasa de incidencia por 100 trasplantes- año es similar: 1.14/100 pacientes año en el primer período y 1.17/100 pacientes año en el segundo. A pesar que el nº absoluto es menor en el segundo período, el tiempo de seguimiento acumulado también es menor respecto al primer período (176/15.484, vs 69/5.898). Tabla 8.

**Tabla 8. Incidencia de eventos coronarios en pacientes trasplantados. Incidencia acumulada y tasa de incidencia.**

Período	Nº eventos coronarios	Incidencia acumulada	$\Sigma$ tiempo (años)	Tasa de incidencia
1981-2016	245	8,4%	19.993	1.23/100 trasplantes-año
1981-2001	176	12,1%	15484	1.14/100 trasplantes año
2002-2016	69	4,8%	5898	1.17/100 trasplantes año

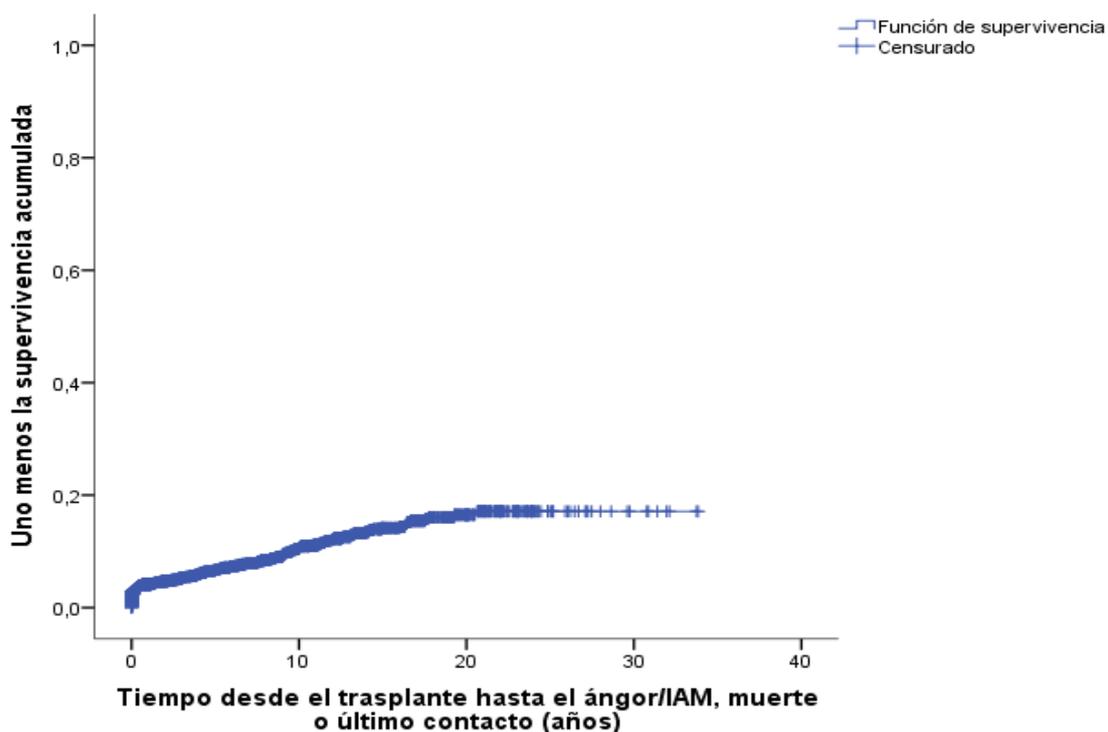
A su vez, se estimó la incidencia acumulada de eventos coronarios en el seguimiento según la metodología de Kaplan-Meier y mediante un análisis siguiendo el modelo de riesgos competitivos, obteniéndose resultados similares.

La probabilidad de presentar un evento coronario estimada según Kaplan-Meier (KM) es del 3,4% a los 3 meses del trasplante, 4,1% al año, 6,6% al 5º año y 10,5% al 10º año. Si empleamos el modelo de análisis de riesgos competitivos (MRC) esta probabilidad es del 3,4% (IC 75%: 2,7 – 4) al tercer mes, 4,1% (IC 75%: 3,3 – 4,8) al año, 5,2% (IC 75%: 4,4-6,1) al tercer año y 6,4% (IC 75%: 5,5-7,4) al 5º año (Figuras 2,3 y Tabla 9).

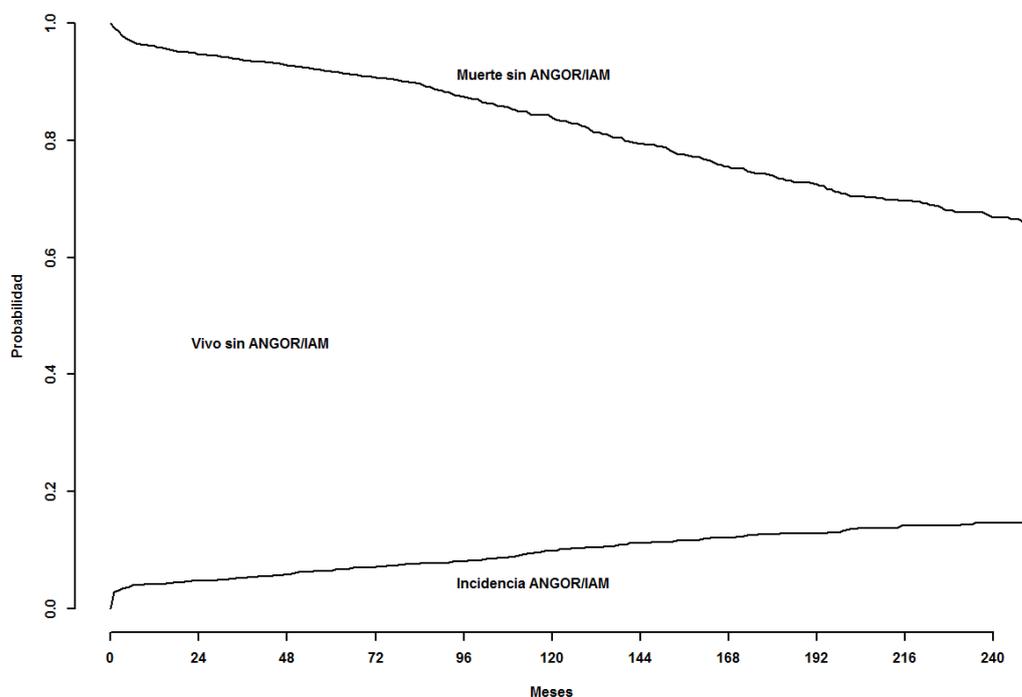
A partir del 5º año y hasta los 15 años, se viene produciendo casi un evento coronario al año, situándose en el 14,2% al 15º año, frente al 4,1% en el primer año. Por lo tanto, el primer año y más aún el primer trimestre es el período post-trasplante donde más eventos coronarios se producen.

**Figura 7. Incidencia acumulada de evento coronario (ángor o infarto) según la metodología de Kaplan-Meier**

	3 <sup>o</sup> mes	1 <sup>o</sup> año	2 <sup>o</sup> año	3 <sup>o</sup> año	4 <sup>o</sup> año	5 <sup>o</sup> año	8 <sup>o</sup> año	10 <sup>o</sup> año	15 <sup>o</sup> año
Angor o infarto (KM)	3.4%	4.1%	4.7	5.3%	5.9%	6.6%	8,4%	10,5%	14,2%



**Figura 8. Incidencia acumulada de evento coronario (ángor o infarto) en el seguimiento post-trasplante, según un análisis de riesgos competitivos.**



**Tabla 9. Incidencia acumulada de ángor o infarto según la metodología de Kaplan-Meier (KM) o Riesgos competitivos (MRC)**

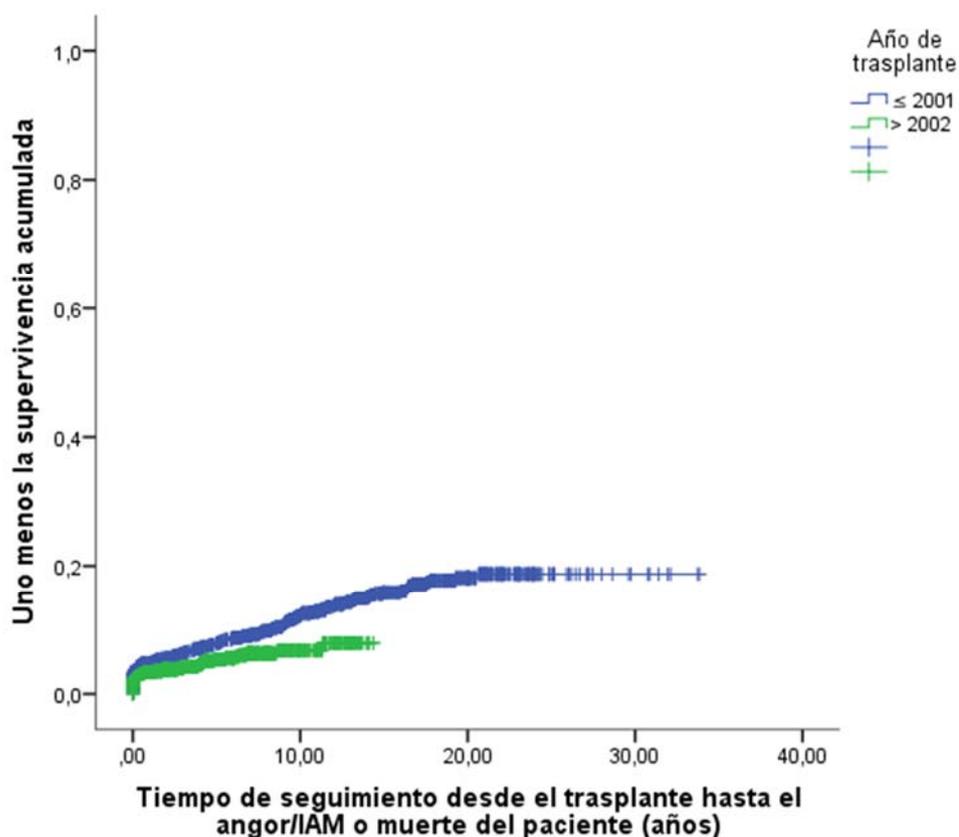
	3º mes	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año
Angor o infarto (KM)	3.4%	4.1%	4.7%	5.3%	5.9%	6.6%
Angor o infarto (RC)	3.4%	4.1%	4.7%	5.2%	5.8%	6.4%
IC 95%	2.7 – 4.0	3.3 – 4.8	3.9 – 5.4	4.4 – 6.1	4.9 – 6.7	5.5 – 7.4

Cuando comparamos dos períodos de tiempo (1981-2001 y 2002-2016), la incidencia acumulada es menor en el segundo período. Este resultado se objetiva en todos los momentos, reduciéndose a la mitad a los 10 años tras el trasplante (Figura 9).

**Figura 9. Probabilidad de evento coronario en dos períodos de tiempo.**

	1º mes	3º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
≤2001	3.3%	4.0%	4.8%	6.3%	7.6%	12.1%
>2002	2.4%	2.7%	3.3%	4.0%	5.3%	6.8%

Log Rank: 9.800; p=0.002



La mayor parte de los eventos ocurren en el primer trimestre (n=93, 37,9%) (Figura 10). Es necesario que pasen más de 5 años de seguimiento para que la tasa de incidencia acumulada iguale a la tasa observada en el primer trimestre (Tabla 6). Si dividimos el número absoluto de

trasplantes en dos períodos (1981-2001 y 2002-2016), podemos observar que el nº total de eventos coronarios ha disminuido en el último período, si bien el nº de eventos detectados en el primer trimestre ha aumentado un 21,8% respecto al nº total de eventos (56/176=31,8% en el primer período y 37/69=53,6% en el segundo período) (Tabla 10, Figura 11).

**Figura 10. Número de eventos coronarios (ángor o infarto) en el primer trimestre tras el trasplante, según año.**

**Tabla 10. Porcentaje de eventos coronarios en el primer trimestre respecto al total de eventos.**

<i>Período</i>	Nº total de eventos coronarios	Nº de eventos coronarios en el primer trimestre	%
1981-2016	245	93	37,9%
1981-2001	176	56	31,8%
2002-2016	69	37	53,6%

**Figura 11. Nº absoluto de eventos en el primer trimestre y porcentaje de eventos en el primer trimestre sobre el total de eventos coronarios.**

21,8%

La probabilidad de presentar un evento coronario en pacientes con ECV previa es:  $88/2648.41=33.22 \times 10(3) = 33.22$  casos/1000 pacientes/año de seguimiento. La probabilidad de presentar un evento coronario en pacientes sin evento previo es:  $156/17.249.44=9.04 \times 10(3) = 9.04$  casos/1000 pacientes/año de seguimiento.

La probabilidad de padecer un evento coronario a lo largo de la serie con ECV previa en el primer trimestre 37 / 1000 pacientes año y los que no tenían ECV previo 6,8 /1000 pacientes año.

### 11.1.3. INCIDENCIA DE MORTALIDAD DE ORIGEN CORONARIO

La tasa de incidencia de muerte por evento coronario (ángor o infarto) es 0.6/100 pacientes año, siendo de 0.7/100 pacientes año en el período 1981-2001 y de 0.4/100 pacientes año en el período 2002-2016. La tasa de incidencia de muerte de origen no coronario fue 2.04/100 pacientes año, siendo de 2.1/100 pacientes año para el período 1981-2001 y de 1.87/100 pacientes año en el período 2002-2016 (Figura12 y Tabla 11).

**Tabla 11. Tasa de incidencia de muerte por evento coronario y no coronario.**

Período	Tasa de incidencia muerte coronaria	Tasa de incidencia muerte no coronaria
1981-2016	0.6/100 pacientes-año	2.04/100 pacientes año,
1981-2001	0.7/100 pacientes año	2.1/100 pacientes año
2002-2016	0.4/100 pacientes año	1.87/100 pacientes año

**Figura 12. Tasa de incidencia de mortalidad coronaria y no coronaria (x100 pacientes año)**

## 11.2 TIPOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

### 11.2.1. TIPOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA POSTRASPLANTE

Durante el período de estudio, de los 245 eventos, se dispone de 151 estudios coronarios (61,6%). Las causas de falta de estudios fueron ausencia de unidad de hemodinámica en los primeros años, fallecimiento del paciente en el momento del diagnóstico y no consideración de estudio por parte de cardiología. Los datos mostrados proceden de los informes emitidos por los cardiólogos de la unidad de hemodinámica de CHUAC.

### 11.2.2. ARTERIAS CORONARIAS AFECTADAS Y GRADO DE ESTENOSIS

El total de vasos afectados fue 149, con un promedio de  $1,54 \pm 1,15$  vasos coronarios afectados por paciente (0 – 4) y un grado de estenosis medio de  $63,8 \pm 4\%$  (mediana: 90). El 61,6% de los pacientes presentan afectación de la arteria coronaria descendente anterior, con un grado de estenosis del  $85,4 \pm 15,5\%$ . Un 51,6% en la arteria coronaria derecha con un grado de estenosis de  $82,6 \pm 16\%$  y un 40,4% en la arteria circunfleja (grado de estenosis de  $79,7 \pm 19,13\%$ ), únicamente un 3,1% de los pacientes presentaban lesión en el tronco común con un grado de estenosis del  $55 \pm 30\%$ . Tabla 12.

**Tabla 12. Arterias coronarias afectadas. Porcentaje de estenosis (media, IC 95%, y mediana)**

Arterias Coronarias	Nº/total (%)	% Estenosis $\pm$ Dt	P25	P75	Mediana
Nº vasos (149)	1,5 $\pm$ 1,1	63 $\pm$ 39	81	95	90
Tronco común/nº vasos	6/149 (4%)	55 $\pm$ 30	70	96	90
Descendente anterior/nº vasos	92/149 (61,6%)	85,4 $\pm$ 15,6	90	95	90

<b>C. Derecha/nº vasos</b>	77/149 (51,6%)	82,8±16,1	90	95	90
<b>Circunfleja/nº vasos</b>	56/149 (40,4%)	80,1±19,1	90	95	90

En general, había más de un vaso afectado, si bien 36 (24,2%) pacientes no tenían enfermedad oclusiva, 38 (24,8%) tenían afectación de un vaso, y el 51,0% dos o más vasos afectados. (Figura 13)

### Figura 13. Número de vasos coronarios afectados

Considerando el punto de corte en 70% el grado de estenosis coronaria significativa, los pacientes que presentaban enfermedad de 2 vasos o más, presentaban un grado de estenosis > 70% con mayor frecuencia frente a los que tenían enfermedad de un vaso. La media de estenosis era mayor a medida que aumentaba el nº de vasos afectados: 76,7±21,2% para enfermedad de un vaso, 82,2±22,8% para dos vasos, 88,3±15% para enfermedad de 3 vasos, p<0,001. Tabla 13.

**Tabla 13. Grado de estenosis en relación con el nº de vasos afectados.**

<i>Nº vasos</i>	<i>Estenosis</i>		
	<i>Media ± Dt*</i>	<i>Estenosis &lt;70%</i>	<i>Estenosis &gt;70%</i>
Un vaso	76,7±21,2	22,9	77,1
Dos vasos	82,2±22,8	9,1	90,9
Tres vasos	88,3±15	0	100
Cuatro vasos	90	0	100

\*ANOVA: p<0,001

Cuando se compara el porcentaje de estenosis de pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos, respecto a los pacientes que no tenían enfermedad multivazo, ésta era significativamente mayor (89,5±8,1% vs 53,±43%; p=0,001). El grado de estenosis menor o mayor de 70% eran 0% vs 100% para el tronco común, 8% vs 92% para arteria descendente

anterior, 8,5% vs 91,5% para la arteria coronaria derecha, y 4%, vs 96% para otras (circunfleja).Tabla14.

	Grado de estenosis	
	<70%	>70%
Estenosis en el tronco común	0 (0%)	6 (100%)
Estenosis en la descendente anterior	7 (8,5%)	78 (91,5%)

**Tabla 14.Estenosis significativa (>70%)**

### según localización de la estenosis

Respecto a la localización de la afectación vascular coronaria, el tronco común formaba parte de la enfermedad multivaso en 100% de los casos, siendo de 3 vasos en 5 (83,3%) y de 4 vasos en 1(16,7%).En la afectación de uno o dos vasos, eran la descendente anterior y la coronaria derecha las arterias mas frecuentemente implicadas. La arteria circunfleja solo aparecía en una tercera parte. Tabla 15.

**Tabla 15.Distribución de la localización según nº de vasos afectados**

	Un vaso	Dos vasos	Tres vasos	Cuatro vasos
Tronco comun	0	0	5 (83,3%)	1(16,7%)
Descendente anterior	22(23,9%)	29(32,6%)	39(42,4%)	1(1,1%)
Coronaria derecha	14(18,2%)	21(27,3%)	40(51,9%)	1(1,3%)
Circunfleja	2(3,6%)	16(28,6%)	37(66,1%)	1(1,8%)

### 11.2.3. FRACCION DE EYECCION

La fracción de eyección medida por ecocardiograma (n=127) era de 56,7±16%. La fracción de eyección guarda relación inversa con el nº de vasos afectados, siendo mayor cuanto menor era el número de vasos afectados.Asimismo, la fracción de eyección es menor cuando había afectación de tronco común 44,5±6,7% vs otras arterias 52,9±15,2, p=0,027 y también es menor en los pacientes con afectación multivaso (49,1±14 vs 57,9±14,9; p=0,001).Tabla 16.

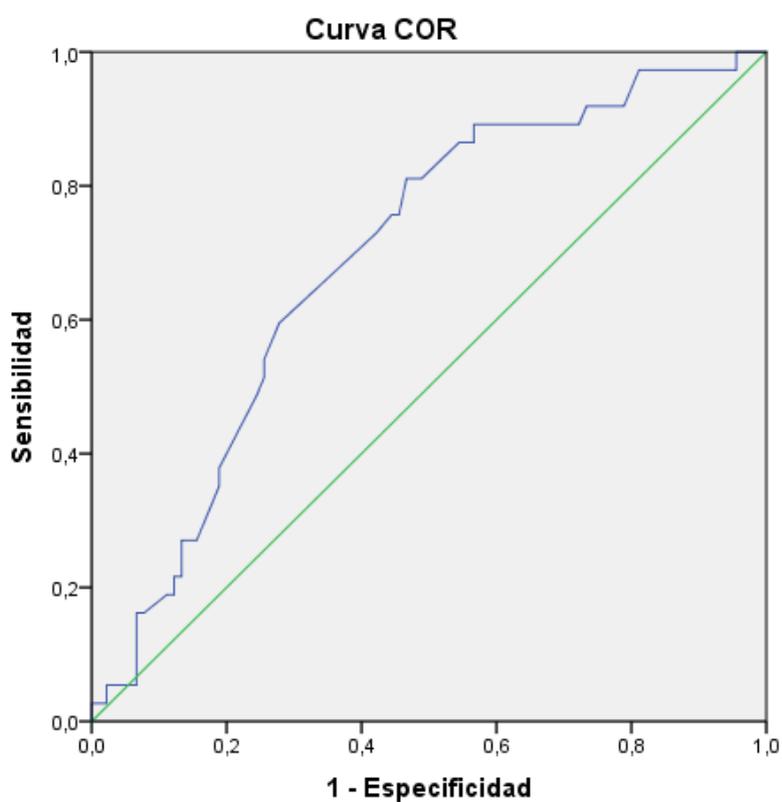
**Tabla 16. Fracción de eyección según el nº y localización de vasos afectados**

<b>VASOS AFECTADOS</b>	<b>FRACCIÓN EYECCIÓN : MEDIA ± DT</b>
<b>NÚMERO DE VASOS:</b>	
0 VASOS	61,9±14,9
UN VASO	57,1±15,8
DOS VASOS	55,4±14,3
TRES VASOS	49,2±14,2
CUATRO VASOS	47
<b>LOCALIZACIÓN VASOS AFECTADOS:</b>	
TRONCO COMÚN*	44,5±6,7
A. DESCENDENTE ANTERIOR	52,7±14,8
A. CORONARIA DERECHA	52±15,2
A. CIRCUNFLEJA	52,4±13,8
TOTAL	56,6±15,9

\*p=0,027

La fracción de eyección puede considerarse un marcador de enfermedad multivaso. Un análisis de curvas ROC indica que una fracción de eyección por debajo del 57,5 identifica a pacientes con enfermedad multivaso con una sensibilidad de 81% y una especificidad del 53,3%, un valor predictivo positivo 41,6% y valor predictivo negativo de 87,2%.(Figura 14).

**Figura 4. Curva ROC de la fracción de eyección como marcador de enfermedad multivaso**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Área bajo la curva**

**Variables de resultado de prueba: Fraccion eyección**

Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,693	,049	,001	,596	,790

#### 11.2.4. CALCIFICACION VALVULAR

La calcificación valvular asociada a evento coronario fue demostrada en el 28,8% de los pacientes. No parece existir un mayor grado de calcificación valvular según el nº de vasos afectados y tampoco se encuentran diferencias entre el grado de calcificación valvular de los pacientes que presentaban enfermedad multivaso frente a los que no: (31,6% vs 29,3%;  $p=0,83$ ).Tabla 17.

**Tabla 17. Calcificación valvular en función del nº de vasos afectados.**

<b>Nº de Vasos afectados</b>	<b>Calcificación</b>
0	13 (42%)
1	8 (24%)
2	8(23%)
3	11(30%)
4	1(100%)

La calcificación valvular estaba presente en el 50% de los pacientes con estenosis en el tronco. Se encontraba presente en 26% de los pacientes que presentaban estenosis en la descendente anterior, en el 27% de los que presentaban estenosis de la coronaria derecha y en el 32% de los pacientes que presentaban estenosis en la circunfleja. (Tabla 18).

**Tabla 18: Asociación de la presencia de calcificación valvular con localización de enfermedad coronaria.**

Localización	Calcificación valvular	
	NO	Sí
Estenosis en el tronco común	3 (50%)	3 (50%)
Estenosis en la descendente anterior	64 (74%)	22 (26%)
Estenosis en la coronaria derecha	53 (73%)	20 (27%)
Estenosis otras	36 (68%)	17 (32%)

#### 11.2.5. ENFERMEDAD MULTIVASO

La severidad de la afectación coronaria suele venir condicionada por la afectación multivaso ( $\geq 3$  vasos coronarios afectados) o por la afectación del tronco común. En este estudio la afectación de 3 vasos se observó en el 27,5% de los pacientes, un 3,3% presentaban afectación del tronco común. Existen diferencias en las características clínicas entre los pacientes que presentaban enfermedad multivaso frente a los que presentaban enfermedad de menos de tres vasos. La proteinuria al año era significativamente más elevada en los pacientes con enfermedad multivaso:  $0,59 \pm 0,95 \text{g}/24 \text{h}$  vs.  $0,39 \pm 0,88$ ;  $p=0,04$ , aunque la media de proteinuria en todo el período no mostraba diferencias. El porcentaje de diabetes pre y postrasplante era mayor: (27,5% vs. 14,8% y 50% vs. 32,4%;  $p=0,09$  y  $p=0,05$  respectivamente). El porcentaje de pacientes inmunosuprimidos con ciclosporina era menor (44,1% vs 64,3%;  $p=0,04$ ). Una menor fracción de eyección ( $49.1 \pm 14.1\%$  vs  $57.9 \pm 14.9\%$ ,  $p=0,001$ ) se asocia a los pacientes con enfermedad multivaso, así como un mayor grado de estenosis ( $89.5 \pm 8.1\%$  vs  $53 \pm 43.7$ ,  $p=0,001$ ).

Los pacientes con enfermedad multivaso eran tratados mayormente con cirugía o angioplastia frente a los que no presentaban enfermedad multivaso que recibían angioplastia o tratamiento médico. Tabla 19.

**Tabla 19. Variables clínicas según la presencia o no de enfermedad multivaso ( $\geq 3$  vasos afectados).**

VARIABLES	Enf <3 vasos 108 (72.5%)	Enf $\geq 3$ vasos 41 (27.5%)	p
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT	
Edad(años)	51.2 $\pm$ 11.8	50.6 $\pm$ 13.1	0.946
Tiempo en diálisis (años)	2.5 $\pm$ 2.4	3.1 $\pm$ 2.7	0.228
Colesterol basal(mg/dl)	147.2 $\pm$ 39.7	151.7 $\pm$ 35.9	0.441
LDL basal(mg/dl)	116 $\pm$ 19.6	123 $\pm$ 26.9	0.732
IMC ( $kg/m^2$ )	26.1 $\pm$ 3.9	26.5 $\pm$ 4.4	0.663
Creatinina alta(mg/dl)	2.2 $\pm$ 1.4	2.3 $\pm$ 1.3	0.803
Creatinina 1 año (mg/dl)	1.8 $\pm$ 0.7	1.9 $\pm$ 1.1	0.769
Proteinuria 1 año (g/24h)	0.4 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 0.9	0.044
Colesterol 1 año (mg/dl)	222.9 $\pm$ 45.4	212.3 $\pm$ 57.1	0.503
Colesterol 3 <sup>o</sup> año(mg/dl)	223.5 $\pm$ 49.9	217.6 $\pm$ 54.1	0.400
Colesterol 5 <sup>o</sup> año(mg/dl)	215.7 $\pm$ 50.4	208.7 $\pm$ 58.4	0.560
Colesterol 10 <sup>o</sup> año(mg/dl)	192.8 $\pm$ 47.1	204.1 $\pm$ 60.2	0.409
LDL 1 año(mg/dl)	122.4 $\pm$ 39.6	127 $\pm$ 43.3	0.497
Hb 1 año (g/dl)	14.1 $\pm$ 1.9	14.1 $\pm$ 1.6	0.732
% Estenosis	53 $\pm$ 43.7	89.5 $\pm$ 8.1	0.001
Fracción eyección (%)	57.9 $\pm$ 14.9	49.1 $\pm$ 14.1	0.001
Aumento peso 1 año(kg)	4 $\pm$ 6.1	1.2 $\pm$ 6.1	0.018
Media creatinina (mg/dl)	1,9 $\pm$ 0,9	2 $\pm$ 0,7	0,40
Media proteinuria (g/24h)	0,7 $\pm$ 1	0,5 $\pm$ 0,6	0,76
Media colesterol (mg/dl)	210 $\pm$ 45	196 $\pm$ 46	0,24
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>	
Edad >60 años	34 (31.5%)	12 (29.3%)	0.845
Tiempo en diálisis > 1 año	79 (75.2%)	33 (82.5%)	0.386
Diabetes pretrasplante	16 (14.8%)	11 (27.5%)	0.094
Fumador pre trasplante	44 (77.2%)	17 (70.8%)	0.580
Enf cardiovascular previa	42 (38.9%)	19 (46.3%)	0.458
Dislipemia basal	38 (37.3%)	15 (40.5%)	0.844
IMC>30 ( $kg/m^2$ )	13 (15.5%)	7 (21.9%)	0.420
Diabetes postrasplante	35 (32.4%)	20 (50%)	0.057
Fumador postrasplante	19 (35.2%)	4 (18.2%)	0.176
Aumento peso>5kg	39 (50%)	9 (30%)	0.084
Ciclosporina vs Tacrolimus	63 (64.3%)	15 (44.1%)	0.045
HTA Posttrasplante	108 (100%)	40 (100%)	-
Infeccion CMV	26 (24.1%)	12 (29.3%)	0.533
Rechazo agudo	23 (21.3%)	7 (17.5%)	0.818
Calcificación	29 (29.3%)	12 (31.6%)	0.836
Tratamiento:			--
ATP(angioplastia+stent)	38 (42.2%)	16 (42.1%)	
CIR (By.pass)	8 (8.9%)	13 (34.2%)	

MED (tratº médico)	44 (48.9%)	9 (23.7%)	
Respuesta del trasplante			--
Funciona	29 (26.9%)	10 (24.4%)	
Pérdida injerto	41 (38.0%)	15 (36.6%)	
Muerte del paciente	38 (35.2%)	16 (39.0%)	

### 11.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD CORONARIA POSTRASPLANTE

Existe un nº de factores de riesgo conocidos de enfermedad coronaria en la población general (FRAMINGAN). En 2007, en La Conferencia de Lisboa, fue consensuada una lista de los factores de riesgo cardíaco en pacientes que podrían recibir un riñón o un hígado, si bien estos factores de riesgo iban más encaminados a tratar de proporcionar un test diagnóstico no invasivo predictivo de enfermedad coronaria en pacientes asintomáticos. Posteriormente el comité asesor de la AHA en 2012 estableció unas recomendaciones en función de presentar más de tres factores de riesgo de una lista formada por diabetes, HVI, permanecer más de un año en diálisis, ECV previa y edad > 60 años, HTA, fumar y dislipemia.

En nuestro análisis evaluamos factores de riesgo en el momento del trasplante como edad donante y receptor, IMC, TAS Y TAD, niveles de colesterol, glucosa, proteinuria, creatinina y hemoglobina, así como sexo, diabetes pre-trasplante, ser fumador, enfermedad cardiovascular previo, HTA , HVI, compatibilidad HLA, tipo de diálisis pretrasplante, donante vivo o fallecido, tiempo en lista de espera; factores asociados al trasplante propiamente dicho , algunos de ellos potencialmente modificables como el aumento de peso, el estilo de vida , el hábito

tabáquico, tiempo en lista de espera , tiempo de isquemia fría y su evolución como inmunosupresión, FRI y duración, CMV, rechazo agudo, cáncer, reintervención, diabetes post-trasplante, fumar post-trasplante, HTA postrasplante, control de los niveles de colesterol, creatinina,proteinuria,TAS y TAD.

### 11.3.1. ANALISIS UNIVARIADO DE FACTORES DE RIESGO DE TODA LA SERIE

En el análisis univariado, encontramos diferencias significativas en edad del receptor, el IMC, el nivel de colesterol, triglicéridos, glucosa, creatinina, proteinuria, TAS y aumento de peso en los pacientes con evento coronario frente a los que no. Asimismo la presencia de evento coronario se asociaba a sexo masculino, inmunosupresión con ciclosporina vs tacrolimus, donante fallecido vs donante vivo ,presencia de enfermedad cardiovascular previa, fumar antes y después del trasplante, HTA, diabetes postrasplante, HD vs DP, función retrasada del injerto y su duración en días, presencia de neoplasia postrasplante y la HVI. No encontramos asociación con rechazo agudo, incompatibilidades HLA, diabetes pretrasplante o CMV. Tabla 20.

**Tabla 20. Factores de riesgo para evento coronario (Análisis univariante de Cox)**

	ANGOR/INFARTO	ANGOR/INFARTO	MODELO DE COX UNIVARIADO		
	NO (N=2644)	SÍ (N=245)	p	HR	95% IC (HR)
EDAD DEL RECEPTOR(AÑOS)	Media ± DT 47.50±3.99	Media ± DT 51.39±11.63	0.000	1.03	1.02 – 1.04
PESO (KG)	68.72±13.88	70.70±13.16	0.000	1.01	1.00 – 1.02
IMC	25.37±4.66	26.12±4.14	0.016	1.04	1.02 – 1.06
TAS BASAL (MMHG)	141.63±30.02	144.43±22.08	0.435	1.00	0.99 – 1.00
TAD BASAL (MMHG)	82.72±20.75	81.39±11.64	0.321	0.99	0.98 – 1.00
COLESTEROL BASAL (MG/DL)	146.25±40.49	155.06±42.13	0.002	1.00	1.00 – 1.00
TRIGLICÉRIDOS BASAL(MG/DL)	141.97±71.76	158.39±74.19	0.001	1.00	1.00 – 1.00
HDL BASAL(MG/DL)	41.87±18.17	35.97±15.90	0.152	0.98	0.96 – 1.00
LDL BASAL(MG/DL)	110.24±43.51	108.39±34.80	0.865	0.99	0.98 – 1.00
GLUCOSA BASAL(MG/DL)	118.39±56.57	124.16±50.07	0.038	1.00	1.00 – 1.00
PROTEINURIA BASAL (G/24H)	0.53±0.85	0.60±1.00	0.345	1.13	1.01 – 1.27
HEMOGLOBINA(G/DL)	11.64±6.16	9.88±2.38	0.075	0.85	0.71 – 1.01
CREATININA BASAL (MG/DL)	1,73±0,85	1,89±0,90	0,005	1.18	1.05 – 1.32
CREATININA MEDIA (MG/DL)	1,8±0,9	2±0,9	0,001	1.16	1.04 – 1.30
PROTEINURIA (G/24H)	0,52±0,7	0,68±0,9	0,01	1.41	1.24 – 1.62
COLESTEROL MEDIA (MG/DL)	195,6±38	210±43	0,001	1.01	1.00 – 1.01
TRIGLICÉRIDOS MEDIA (MG/DL)	152,1±68	171,1±86	0,001	1.00	1.00 – 1.01

TAS MEDIA (MMHG)	136,2±12	140,4±11	0,001	1.03	1.03 – 1.04
TAD MEDIA (MMHG)	79,6±0,7	79,5±0,6	0,90	1.00	0.98 – 1.02
AUMENTO PESO AÑO (KG)	2,6±7	3,8±6,4	0,01	1.02	1.01 – 1.02
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% IC (HR)</b>
SEXO (HOMBRE)	1652 (62.5%)	182 (74.3%)	0.000	1.66	1.24 – 2.21
INMUNOSUPRESIÓN CON CSA	1049 (43.3%)	147 (65.9%)	0.000	1.70	1.27 – 2.27
DONANTE VIVO	231 (9.0%)	3 (1.3%)	0.008	0.21	0.06 – 0.66
ECV PRETRASPLANTE	429 (16.3%)	88 (36.1%)	0.000	3.28	2.51 – 4.27
FUMADOR PRETRASPLANTE	663 (53.0%)	88 (65.2%)	0.008	2.10	1.46 – 3.01
FUMADOR POSTRASPLANTE	204 (16.3%)	31 (25.0%)	0.017	2.00	1.33 – 3.01
HTA PRETRASPLANTE	2281 (87.2%)	217 (90.0%)	0.036	1.57	1.03 – 2.40
HTA POSTRASPLANTE	2474 (94.2%)	243 (99.6%)	0.000	14.10	1.97 – 100.53
DIABETES	304 (11.5%)	34 (14.0%)	0.040	1.48	1.04 – 2.17
HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA	933 (42.1%)	137 (60.9%)	0.000	2.09	1.60 – 2.75
INFECCIÓN CMV	587 (22.4%)	56 (23.0%)	0.799	1.04	0.76 – 1.40
FRI	1181 (45.1%)	130 (53.7%)	0.001	1.57	1.21 – 2.03
EDAD>60	562 (21.5%)	67 (27.5%)	0.000	1.86	1.39 – 2.50
DURACIÓN EN LISTA >1AÑO.	1798 (73.4%)	183 (76.6%)	0.034	1.38	1.02 – 1.88
<b>AUMENTO 5 KG PESO 1<sup>ER</sup> AÑO</b>	609 (36%)	62 (48,1%)	0,006	1.02	1.00 – 1.03
DISLIPEMIA (%)	757 (30.3%)	92 (39.5%)	0.002	1.51	1.16 – 1.97
TRIGLICÉRIDOS >175	567 (25.0%)	69 (34.2%)	0.008	1.49	1.11 – 2.00
COLESTEROL>200	243 (9.7%)	32 (13.7%)	0.083	1.39	0.95 – 2.02
LDL >100	115 (58.4%)	12 (66.7%)	0.008	1.49	1.11 – 2.00

Dado que la incidencia y los factores de riesgo pueden estar sesgados en función de otros eventos como la muerte del paciente, realizamos un estudio de factores de riesgo empleando el método de riesgos competitivos para predecir evento coronario. Al aplicar este modelo, se confirmaban los datos del análisis univariado de Cox menos las cifras de glucosa, encontrando también, asociación con el nivel de Hb, menos frecuencia de eventos en pacientes que recibían diálisis peritoneal frente a hemodiálisis y menor frecuencia en pacientes que recibían un injerto renal procedente de donante vivo frente a donante fallecido. Tabla 21.

**Tabla 21. Factores de riesgo de evento coronario. Análisis según modelo Riesgos Competitivos**

	<b>Vivos sin Angor/infarto (n=2193)</b>	<b>Angor/infarto (n=245)</b>	<b>Muerte sin Angor/infarto (n=447)</b>	<b>Modelo Univariado Riesgos competitivos</b>		
	<b>Media ± DT</b>	<b>Media ± DT</b>	<b>Media ± DT</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% IC (HR)</b>
Edad receptor (años)	46.07±14.00	51.39±11.63	54.43±11.69	<0.001	1.03	1.02 -1.04
Peso (kg)	69.12±14.18	70.70±13.16	66.70±12.02	<0.001	1.02	1.01 - 1.03

IMC	25.40±4.75	26.12±4.14	25.18±4.16	<0.001	1.04	1.02 -1.06
TAS(mmHg)	141.10±31.41	144.43±22.08	144.22±21.61	0.230	1.00	0.99 - 1.00
TAD(mmHg)	83.08±22.09	81.39±11.64	80.93±11.90	0.170	0.99	0.98 - 1.00
Colesterol basal (mg/dl)	145.11±40.61	155.06±42.13	151.90±39.47	0.019	1.00	1.00 -1.01
Triglicéridos basal(mg/dl)	141.97±71.24	158.39±74.19	141.96±74.49	0.001	1.00	1.00 - 1.01
HDL basal(mg/dl)	42.68±17.78	35.97±15.90	38.84±19.41	0.150	0.98	0.96- 1.01
LDL basal(mg/dl)	109.25±42.20	108.39±34.80	116.18±51.16	0.500	1.00	0.99- 1.01
Glucosa basal(mg/dl)	116.82±55.50	124.16±50.07	125.85±60.84	0.068	1.00	0.99 - 1.00
Proteinuria basal(g/24h)	0.52±0.81	0.60±1.00	0.58±1.04	0.052	1.12	0.99 - 1.25
Hemoglobina basal(g/dl)	11.74±6.40	9.8±7.23	10.48±2.44	0.038	0.85	0.73 - 0.99
Creatinina 1 año (mg/dl)	1.73±0.89	1.89±0.91	1.73±0.66	0,001	1,17	1,06-1,30
Duración FRI (días)	11.79±8.98	15.57±12.57	14.99±14.32	0,001	1,01	1,00-1,03
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% IC (HR)</b>
Sexo (hombre)	1375 (62.7%)	182 (74.3%)	275 (61.5%)	<0.001	1.71	1.28 2.27
Inmunosupresión CSA	756 (37.5%)	147 (65.9%)	292 (71.7%)	<0.001	1.64	1.24 2.17
ECV pretrasplante	329 (15.1%)	88 (36.1%)	100 (22.7%)	<0.001	2.99	2.30 3.89
Donante vivo	228 (10.7%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	0,008	0,21	0,06-0,67
Modo diálisis (dp)	595 (29.1%)	36 (14.9%)	65 (14.9%)	0,001	0,56	0,39-0,80
Fumador pretrasplante	565 (53.4%)	88 (65.2%)	98 (50.8%)	<0.001	2.03	1.41-2.91
Fumador postrasplante	177 (16.5%)	31 (25.0%)	27 (15.1%)	0.002	1.92	1.27-2.87
HTA pretrasplante	1899 (87.4%)	217 (90.0%)	381 (86.4%)	0.041	1.55	1.02-2.36
HTA postrasplante	2050 (93.9%)	243 (99.6%)	423 (95.7%)	0.009	14.01	1.95-100.52
Diabetes	244 (11.1%)	34 (14.0%)	58 (13.0%)	0.038	1.47	1.02-2.11
HVI	737 (40 8%)	137 (60.9%)	196 (47.9%)	<0.001	2.07	1.59-2.71
CMV	470 (21.5%)	56 (23.0%)	116 (26.5%)	0.81	0.96	0.69-1.33
FRI	967 (44.5%)	130 (53.7%)	214 (48.5%)	0,007	01,41	1,098-1,81
Edad>60	398 (18.3%)	67 (27.5%)	163 (36.9%)	<0.001	1.00	1.00 - 1.00
Duración en lista >1año	1495 (74.3%)	183 (76.6%)	300 (69.1%)	0.037	1.37	1.01 – 1.85
Dislipemia	636 (30.6%)	92 (39.5%)	121 (28.7%)	0.002	1.52	1.17 –
Triglicéridos >175	480 (25.3%)	69 (34.2%)	87 (23.6%)	0.004	1.53	1.98
Colesterol>200	195 (9.4%)	32 (13.7%)	48 (11.4%)	0.099	1.36	1.14 –
LDL >100	100 (59.2%)	12 (66.7%)	15 (53.6%)	0.700	1.20	2.04
						0.94 –
						1.96
						0.46 –
						3.13

### 11.3.2. ANALISIS UNIVARIADO DE TODA LA SERIE EMPLEANDO CURVAS K-M

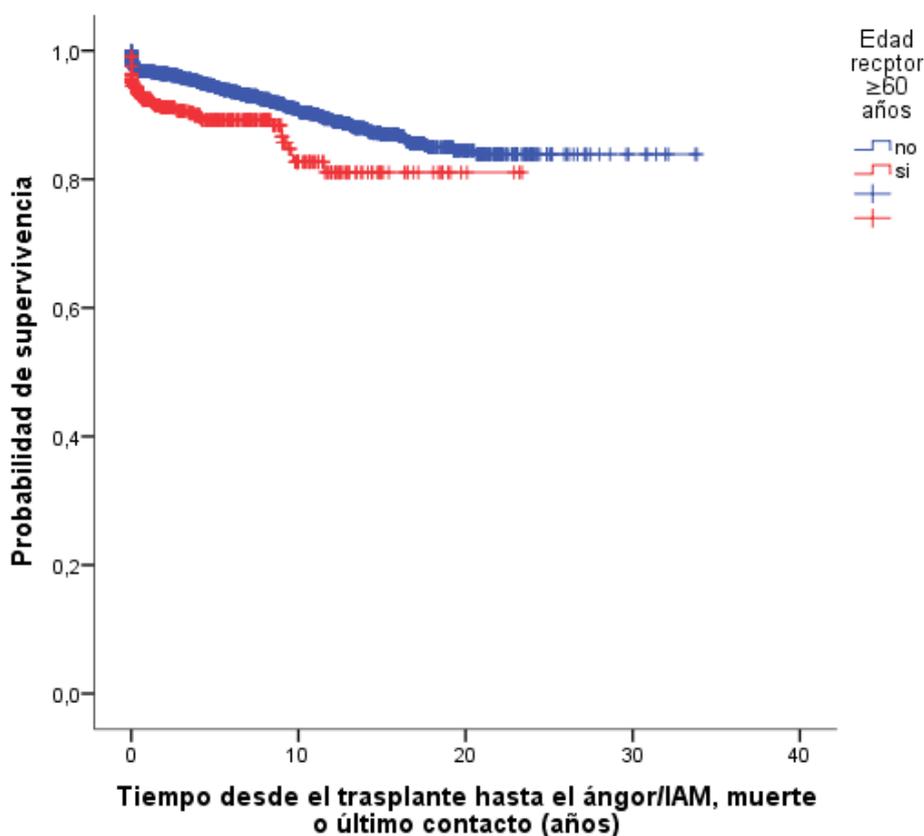
En el análisis univariado en función del tiempo transcurrido, comparamos diversos parámetros mediante curvas de KM y test de Log –Rank. Las variables estudiadas fueron la edad > 60 años, tiempo en lista de espera más de 1 año, presencia de ECV previa al trasplante, fumar pre y post-trasplante, diabetes pre y post-trasplante, creatinina mayor de 2 mg/dl, colesterol mayor de 200 mg/dl, proteinuria > 0,5g/24 horas. Los resultados figuran a continuación.

Se objetivan diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes según el grupo de edad. Ser mayor de 60 años es un factor de riesgo de evento coronario ya desde el primer trimestre tras el trasplante. Figura 15.

**Figura 15. Probabilidad de evento coronario según edad < 0 > de 60 años**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
<60 años	97.9%	97.2%	96.9%	96.8%	95.9%	94.4%	90.9%
≥ 60 años	94.5%	94.3%	93.1%	92.5%	90.6%	89.2%	82.7%

Log Rank= 17.933; p= 0.000

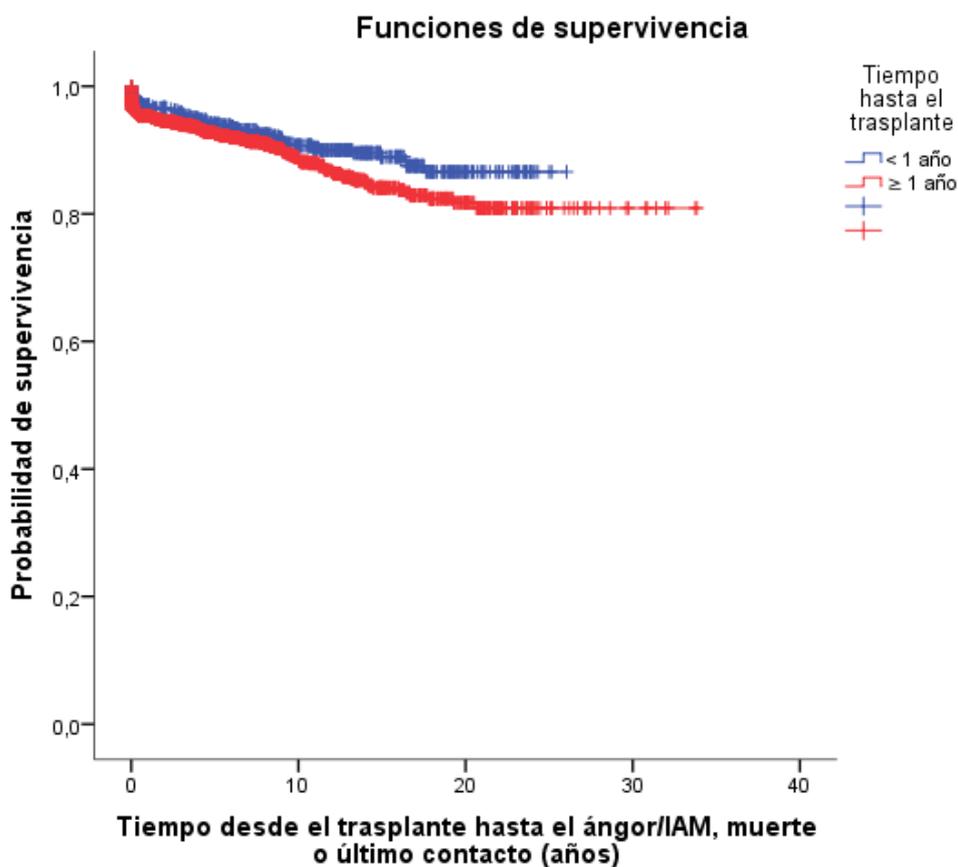


La probabilidad de evento es mayor en pacientes que permanecen en lista de espera > de un año, aunque el efecto es observado a largo plazo. (Figura 16).

**Figura 16. Probabilidad de evento coronario según el tiempo de permanencia en lista de espera < o > de 1 año.**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
<1 año	98.3%	97.6%	97.5%	97.0%	95.9%	94.1%	90.7%
≥ 1 año	96.5%	96.0%	95.4%	95.3%	94.1%	92.6%	88.8%

Log Rank= 4.550; p= 0.033

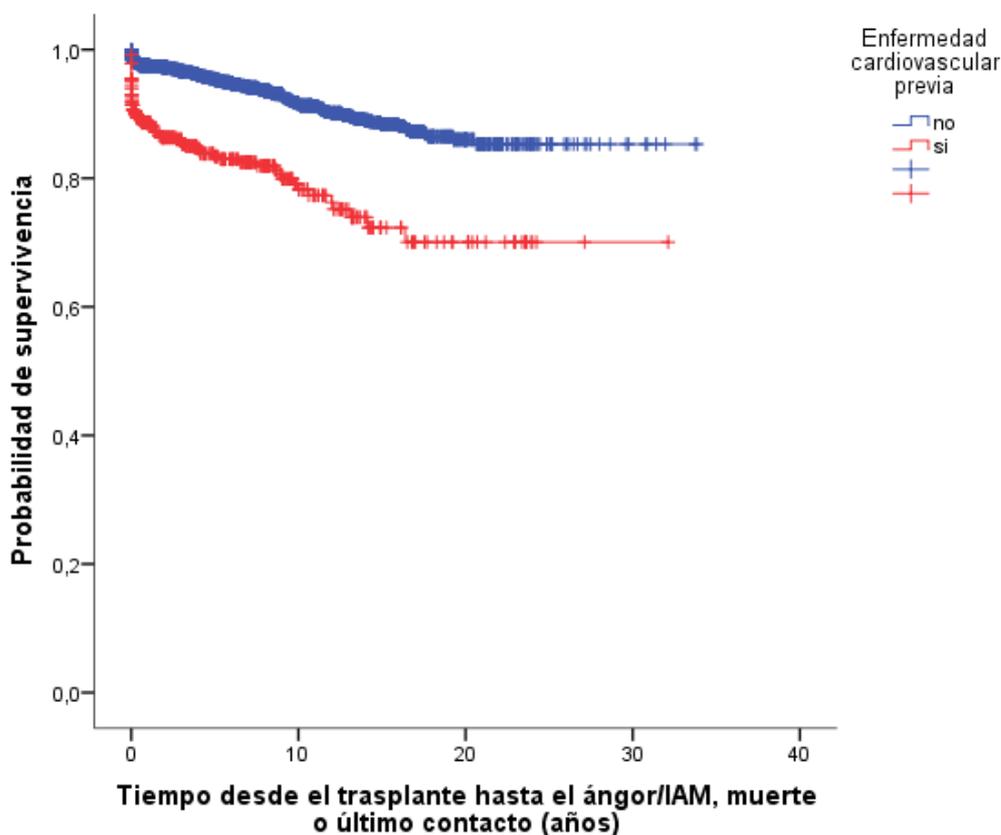


La presencia de enfermedad cardiovascular es uno de los factores de riesgo con más peso para la aparición de un evento coronario, especialmente desde el período del post-trasplante inmediato. La probabilidad de presentar un evento coronario en el primer trimestre es casi 4 veces mayor en los pacientes que presentaban ECV previa al trasplante. Este resultado se observa durante los 5 primeros años y persiste un 12% mayor a los 10 años. Figura 17.

**Figura 17. Probabilidad de evento coronario en presencia o no de enfermedad cardiovascular previo**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
No	98.6%	98.1%	97.6%	97.5%	96.7%	95.4%	91.7%
Si	90.7%	90.1%	89.4%	88.6%	86.0%	83.4%	79.1%

Log Rank= 86.061; p= 0.000



Este grupo de pacientes presenta mayor edad, mayor prevalencia de diabéticos, mayor incidencia de FRI, mayor TAS, más HVI y niveles más altos de proteinuria. Tabla 22

Estos porcentajes eran más altos en el período de tiempo 2002-2016.

**Tabla 22. Características de los pacientes con ECV pre-trasplante.**

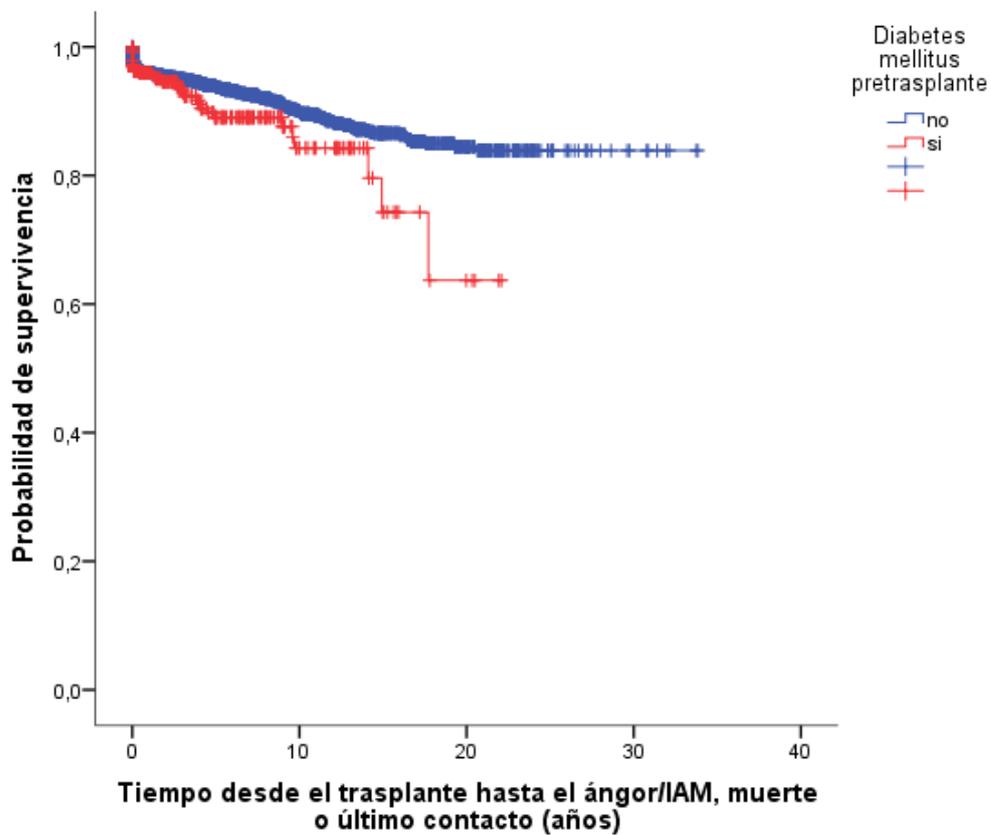
	No ECV previa	Si ECV previa	p
	N (%)	N (%)	
Edad > 60 años	452 (19.4%)	173 (33.7%)	0.000
ECV post-trasplante	448 (19.0%)	204 (39.5%)	0.000
Diebetes pretrasplante	229 (9.7%)	104 (20.2%)	0.000
Fumador pretrasplante	575 (51.1%)	169 (68.1%)	0.000
HVI basal (%)	813 (40.7%)	256 (60.2%)	0.000
FRI (%)	1047 (44.9%)	258 (50.4%)	0.027
HD (%)	1641 (73.9%)	379 (77.0%)	0.170
Creatinina media (mg/dl)	1,87±0,82	1,87±1	0,12
Colesterol medio (mg/dl)	198±41	191±38	0,007
TAS (mmHg)	136±12	139,20±11	0,001
TAD (mmHg)	79,7±0,7	79,1±0,7	0,15
Proteinuria (g/24h)	0,5±0,7	0,6±0,8	0,005

La presencia de diabetes pre-trasplante es un riesgo de evento coronario, aunque su efecto sea apreciable a partir del 5º año. Figura 18.

**Figura 18. Probabilidad de sufrir un evento coronario según la presencia de diabetes pre-trasplante o no.**

	<b>1º mes</b>	<b>3º mes</b>	<b>6º mes</b>	<b>1º año</b>	<b>3º año</b>	<b>5º año</b>	<b>10º año</b>
No	97.3%	96.7%	96.2%	96.0%	95.0%	93.8%	90.1%
Si	96.6%	96.3%	95.9%	95.9%	93.5%	89.1%	84.3%

Log Rank= 4.269; p= 0.039



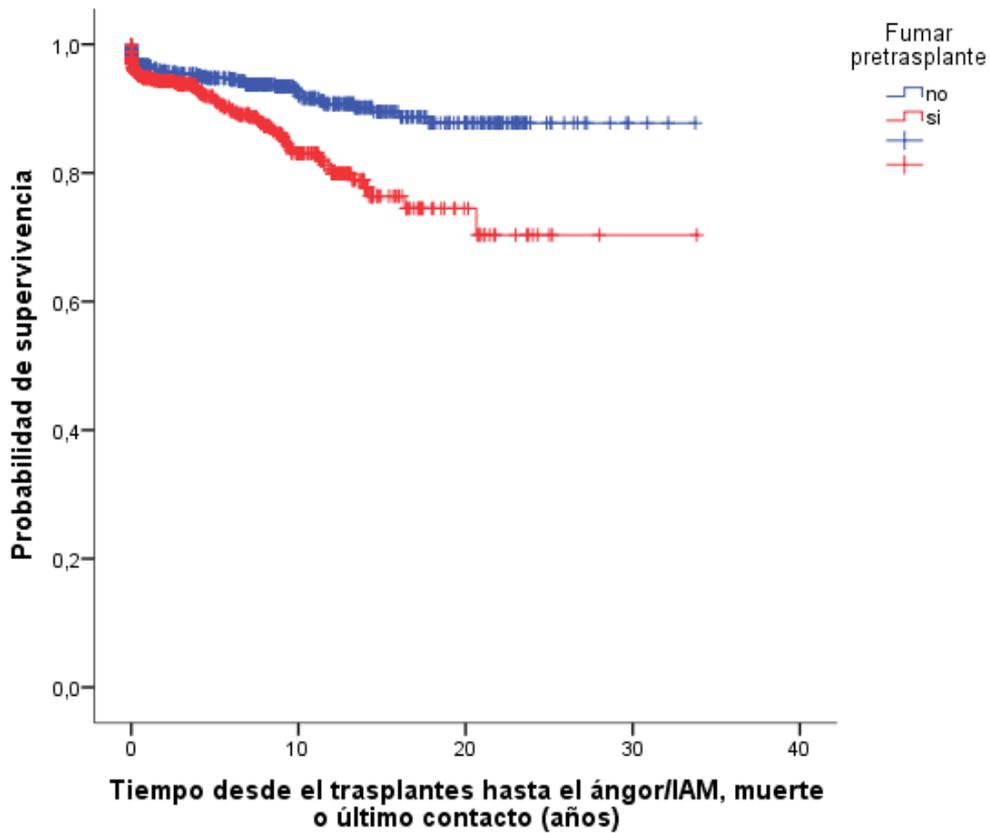
El fumar pre-trasplante representa un factor de riesgo considerable de presentar un evento coronario. Figura 19.

**Figura 19. La presencia de fumar pre-trasplante como factor de evento coronario**

	<b>1º mes</b>	<b>3º mes</b>	<b>6º mes</b>	<b>1º año</b>	<b>3º año</b>	<b>5º año</b>	<b>10º año</b>
--	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	----------------

No	97.4%	96.8%	96.8%	96.8%	95.4%	94.7%	92.7%
Si	96.3%	95.7%	95.3%	94.8%	93.8%	91.3%	83.1%

Log Rank= 16.735; p= 0.000



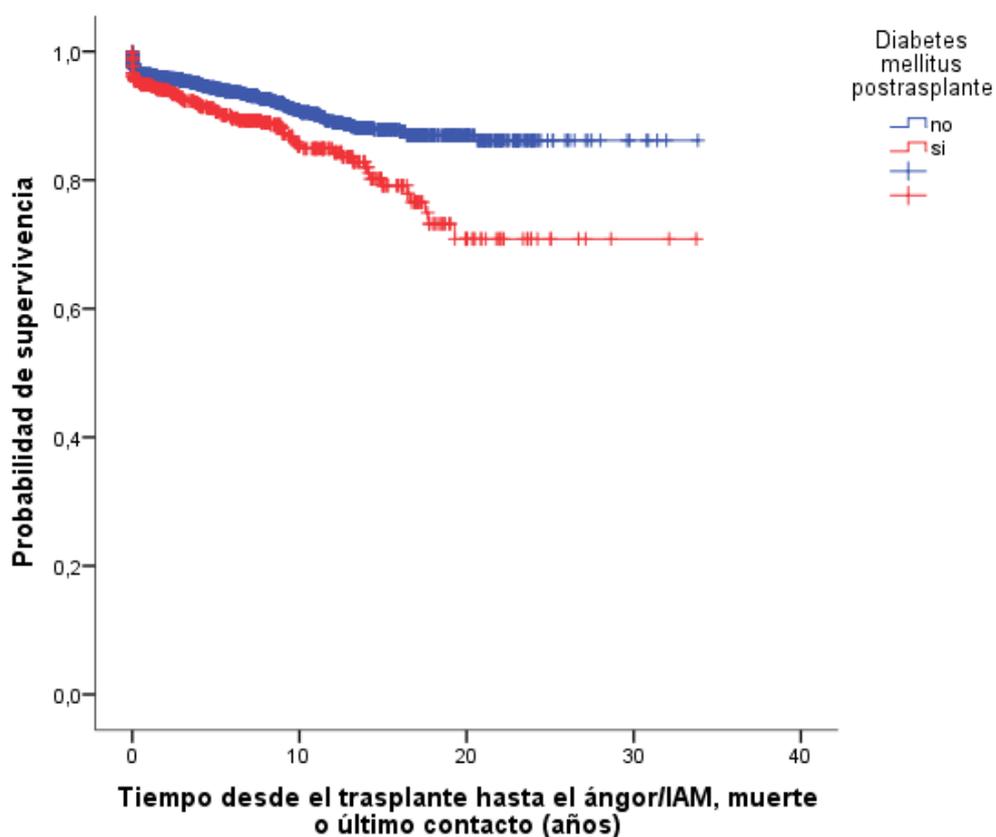
Además de estos factores , que no son modificables en el momento del trasplante y que son factores de riesgo en la población general , existen otros factores de riesgo que pueden ser modificables, algunos de ellos asociados al trasplante renal como la diabetes post-trasplante,

el fumar post-trasplante, la función renal medidas según la creatinina y proteinuria y el nivel de colesterol. (Figuras 20, 21, 22, 23, 24).

**Figura 20. Probabilidad de evento coronario en según presente diabetes post-trasplante o no.**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
No	97.6%	97.0%	96.5%	96.4%	95.6%	94.2%	90.9%
Si	96.1%	95.5%	95.0%	94.9%	92.7%	90.7%	85.4%

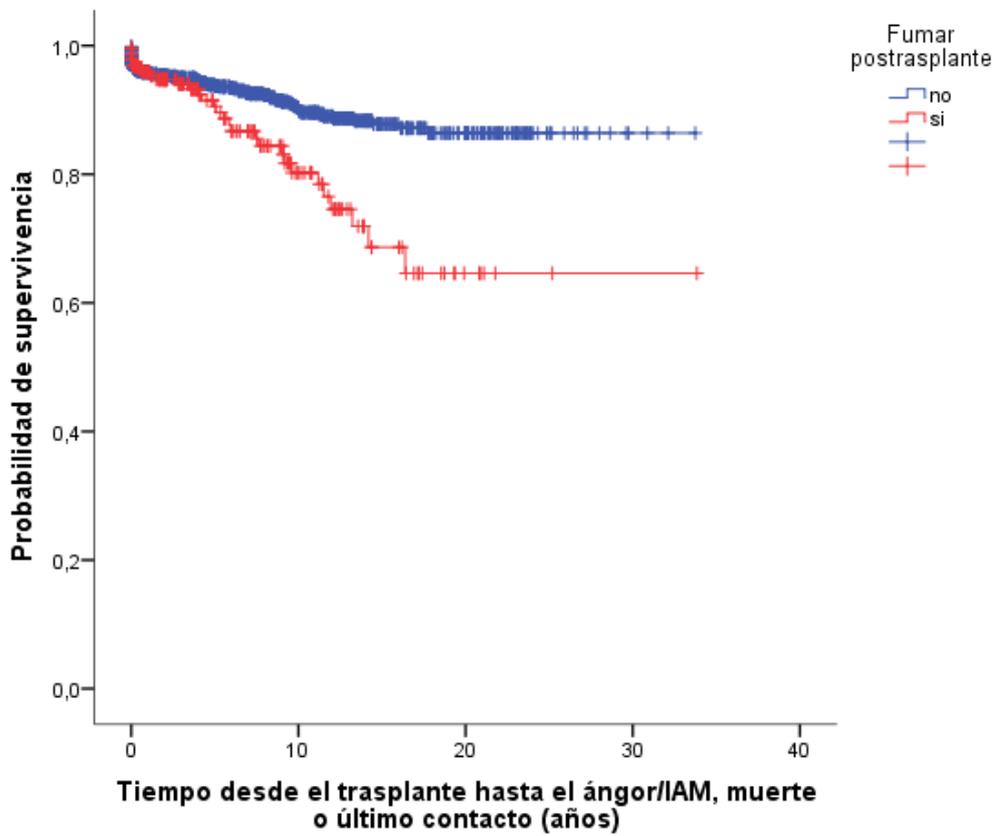
Log Rank= 15.659; p= 0.000



**Figura 21. Probabilidad de evento coronario según el hábito de fumar post-trasplante o no.**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
No	97.0%	96.3%	96.1%	95.9%	95.0%	93.8%	90.4%
Si	97.4%	96.9%	96.5%	95.9%	94.0%	91.5%	80.2%

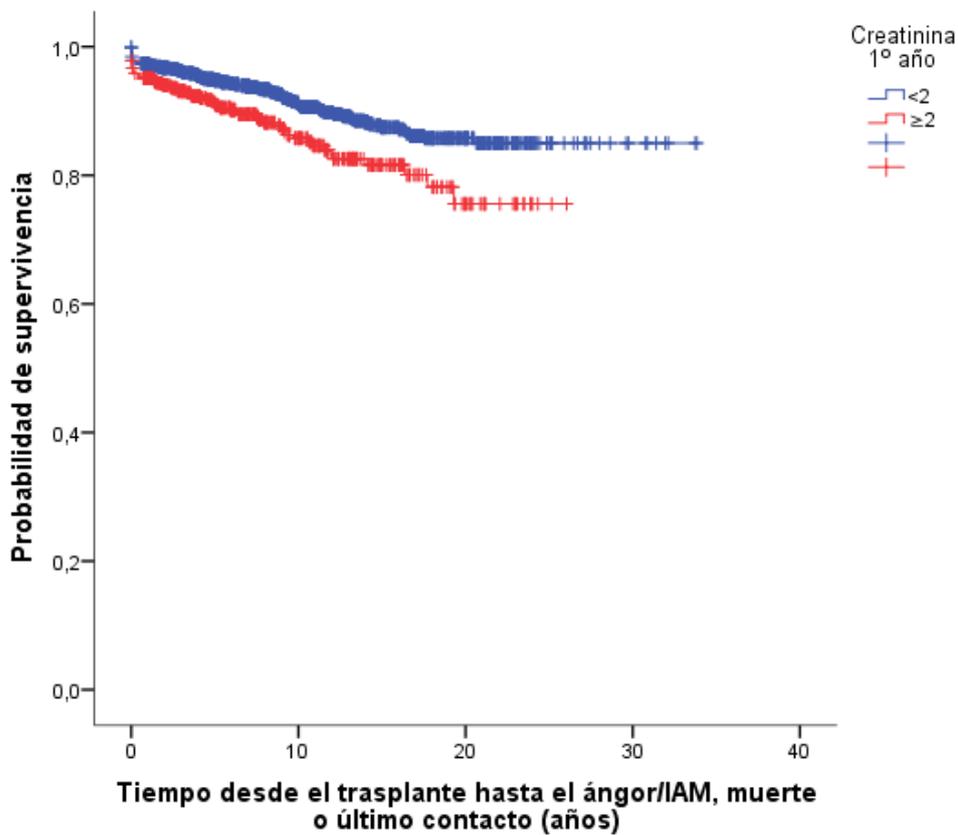
Log Rank= 11.539; p= 0.001



**Figura 22. Probabilidad de evento coronario en función de creatinina al año < 0 > 2 mg/dl.**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
No	98.0%	97.7%	97.4%	97.3%	96.3%	94.8%	91.3%
Si	96.1%	95.9%	95.5%	95.1%	93.1%	91.1%	85.8%

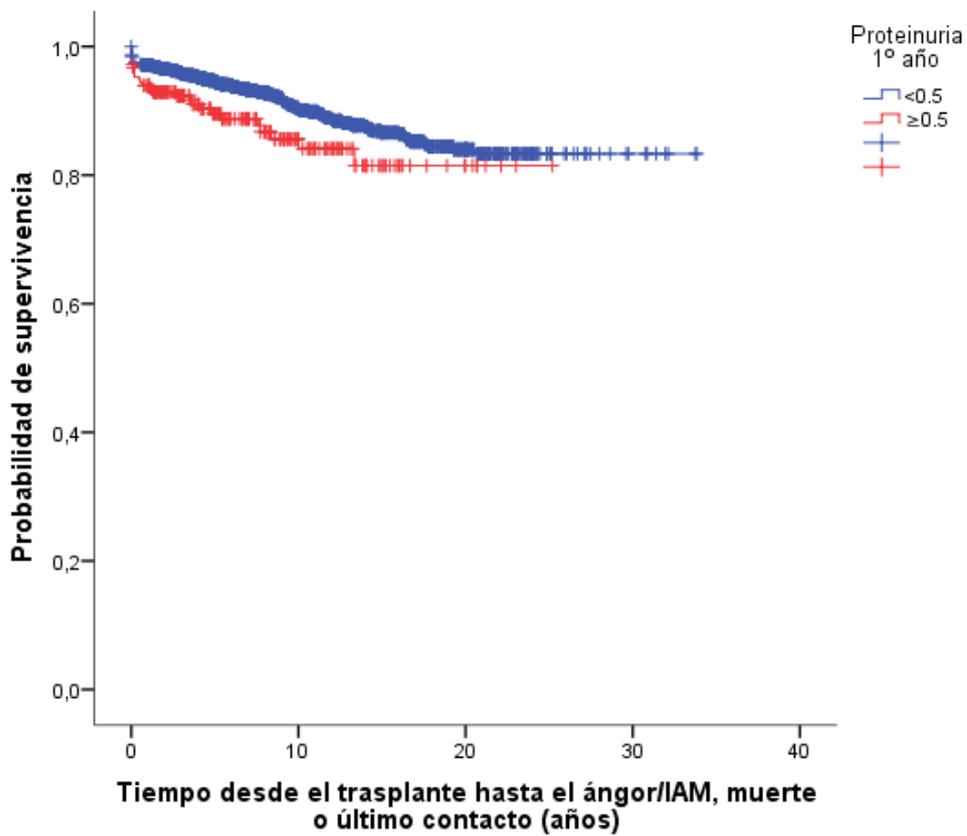
Log Rank= 11.562; p= 0.001



**Figura 23. Probabilidad de evento coronario según proteinuria al año < o > 0,5 g/24h**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
No	97.7%	97.5%	97.2%	97.1%	95.9%	94.5%	90.4%
Si	96.7%	95.3%	94.9%	93.9%	92.3%	89.6%	85.6%

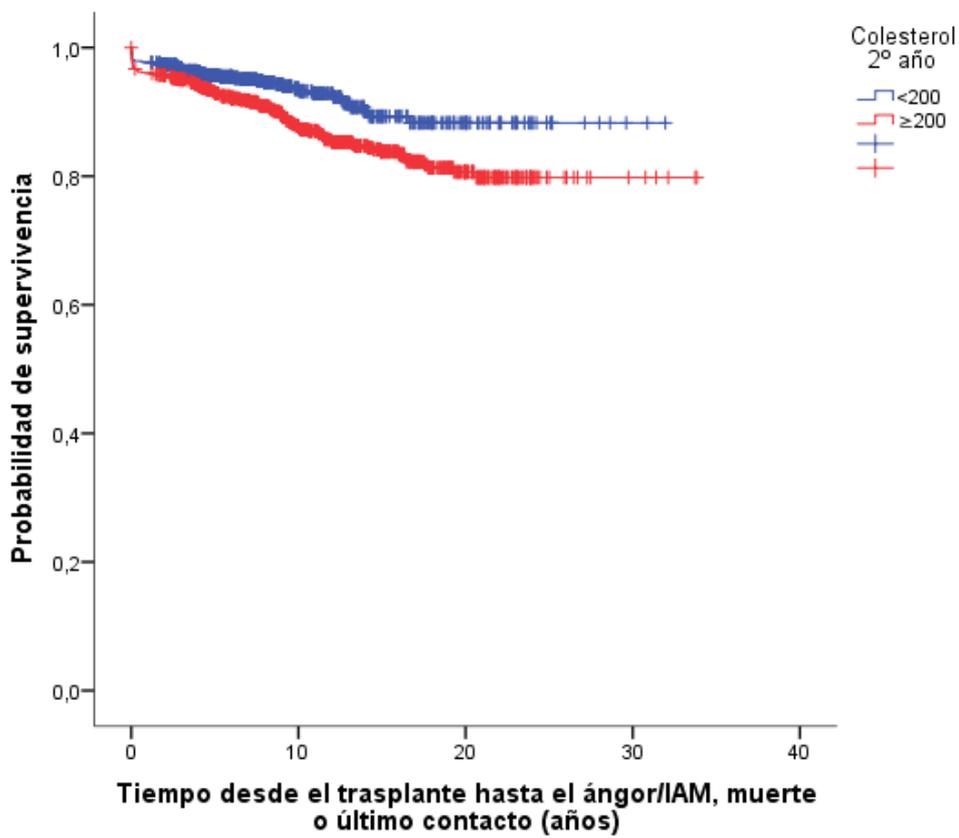
Log Rank= 5.263; p= 0.022



**Figura 24. Probabilidad de evento coronario según cifras de colesterol < o > de 200 mg/dl al 2º año.**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
No	98.1%	97.9%	97.9%	97.7%	96.8%	95.7%	93.6%
Si	97.4%	96.7%	96.2%	96.1%	95.1%	92.9%	87.9%

Log Rank= 10.444; p= 0.001



Las cifras de colesterol, que reflejan el control lipídico y por tanto la posibilidad de iniciar o acelerar la formación de la placa de ateroma fueron siempre mayores en los pacientes que sufrieron un evento coronario. Tabla 23.

**Tabla 23. Niveles de colesterol de los pacientes con evento coronario o no.**

<b>Colesterol</b>	<b>Evento coronario Niveles <math>\pm</math>dt</b>	<b>No evento coronario Niveles <math>\pm</math>dt</b>	<b>p</b>
Colesterol 1 año	224,6 $\pm$ 50,1	207,41 $\pm$ 48,7	0,000
Colesterol 2 año	228,8 $\pm$ 57,8	203,4 $\pm$ 48,6	0,000
Colesterol 3 año	221,9 $\pm$ 48,5	201,6 $\pm$ 46,3	0,000
Colesterol 4º año	218,7 $\pm$ 46,6	200,3 $\pm$ 45,1	0,000
Colesterol 5º año	217 $\pm$ 49,6	198,7 $\pm$ 47	0,000
Colesterol 10º año	194,2 $\pm$ 44,4	193,6 $\pm$ 42,6	0,964

La inmunosupresión principal cambió evolutivamente, siendo la ciclosporina A, el principal inmunosupresor hasta el 2002, y tacrolimus el principal inmunosupresor desde entonces.

Las cifras de colesterol fueron superiores en los pacientes trasplantados con ciclosporina que con tacrolimus. Tabla 24.

**Tabla 24. Niveles de colesterol en función de recibir inmunosupresión con ciclosporina A o Tacrolimus.**

<b>Colesterol</b>	<b>Ciclosporina A (niveles<math>\pm</math>dt)</b>	<b>Tacrolimus (niveles<math>\pm</math>dt)</b>	<b>p</b>
Colesterol 1 año	229,4 $\pm$ 50	191,6 $\pm$ 39,6	0,000
Colesterol 2 año	226,7 $\pm$ 50,6	185,3 $\pm$ 38,9	0,000
Colesterol 3 año	221,5 $\pm$ 45,1	184,4 $\pm$ 39,7	0,000

Colesterol 4º año	219,2±43,6	182,7±38	0,000
Colesterol 5º año	215,3±42,4	178,6±37,8	0,000
Colesterol 10º año	199,6±41,2	191,3±41,3	0,000

La probabilidad de sufrir un evento coronario es superior en pacientes tratados con ciclosporina que con tacrolimus, incluso en el primer trimestre. Figuras 25,26

**Figura 25. Probabilidad de evento coronario según inmunosupresion con ciclosporina o tacrolimus**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
<b>Tacrolimus</b>	98.5%	97.2%	96.9%	96.7%	95.9%	94.5%	92.7%
<b>Ciclosporina</b>	96.5%	95.5%	94.8%	94.6%	93.1%	91.5%	87.1%

Log Rank= 13,021; p=0.000

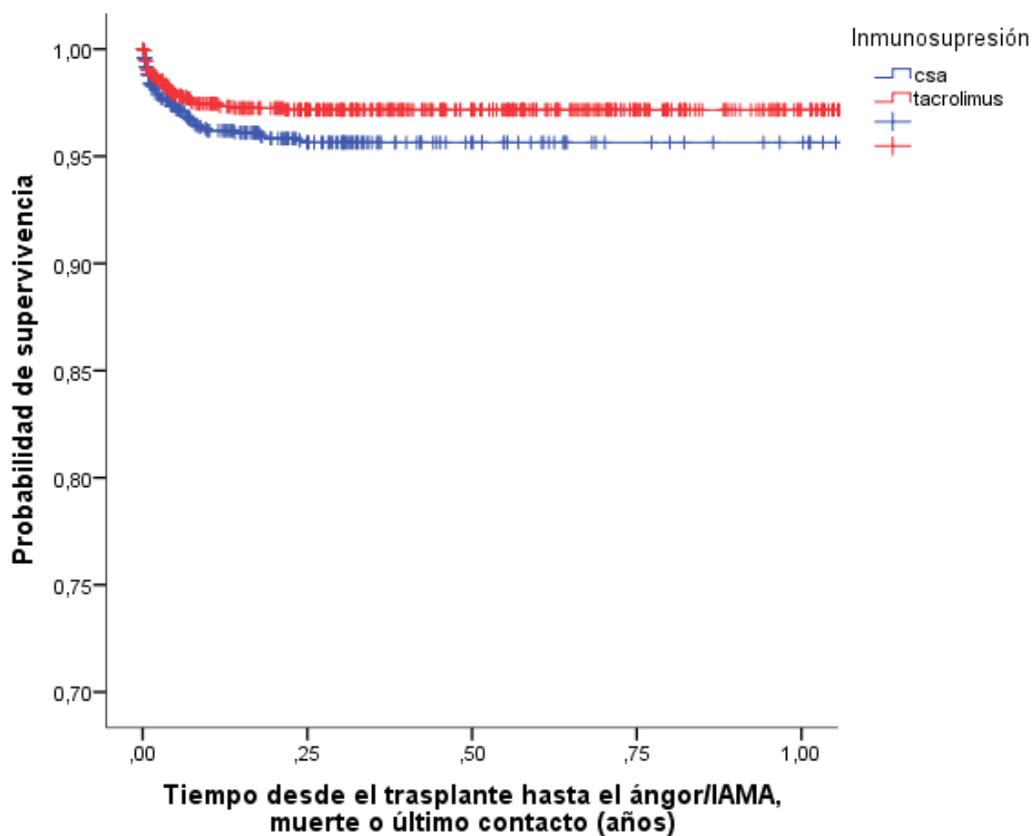
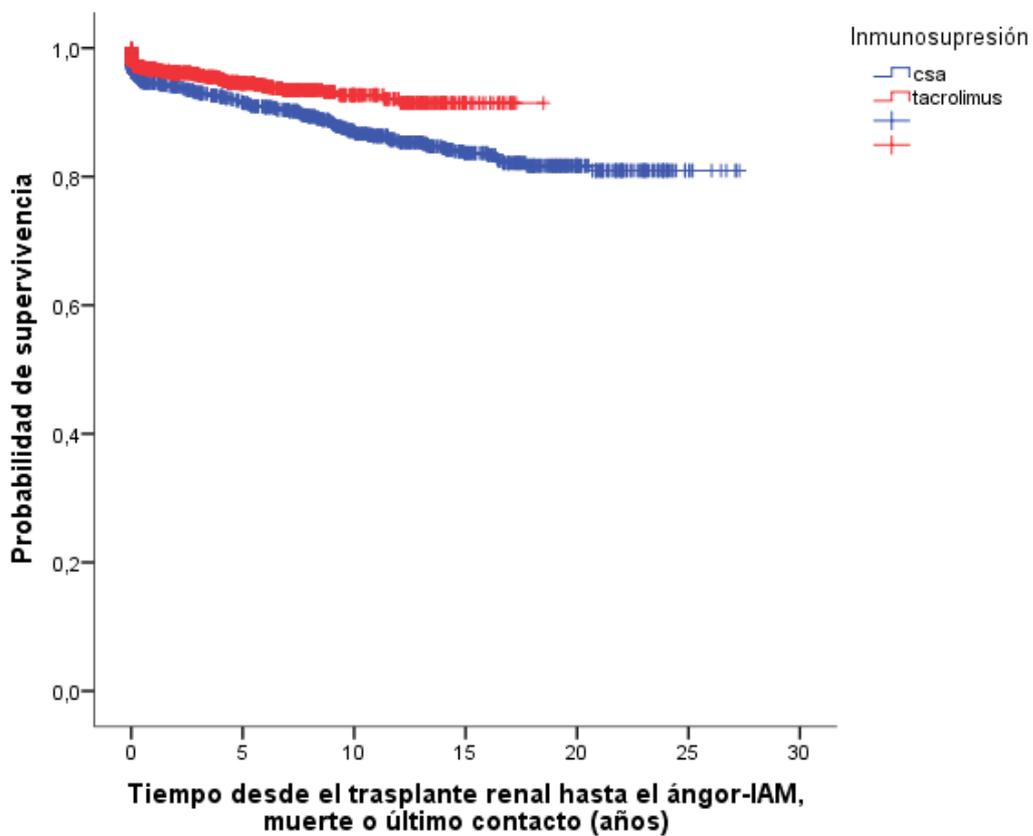


Figura 26. Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre según inmunosupresión con ciclosporina o tacrolimus.

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año	10º año
Tacrolimus	97.5%	97.2%	97.2%	97.2%	97.2%	97.2%	97.2%
Ciclosporina	96.5%	95.6%	95.6%	95.6%	95.6%	95.6%	95.6%

Log Rank= 4,179; p=0.041



### 11.3.3. ANALISIS MULTIVARIADO DE TODA LA SERIE

En el análisis multivariado de Cox, utilizando como modelo, los criterios de la conferencia de Lisboa y AHA se confirman todas las variables mencionadas excepto la diabetes pre-trasplante. A diferencia de los estudios norteamericanos, la incidencia de diabetes pre-trasplante es en nuestro estudio solo de 11,7%. Cuando la variable a considerar es la diabetes post-trasplante, si es un factor de riesgo.

Como factores no modificables que se presentan en el momento del trasplante son la edad, el tiempo en lista de espera, los antecedentes de enfermedad cardiovascular previa, este último con un mayor peso en la probabilidad de tener un evento coronario. (Tabla 25)

A los factores tradicionales como los mencionados hay que añadir los relacionados con el propio trasplante que son el hábito tabáquico post-trasplante, que es un factor a modificar, la función renal medida por la cifras de creatinina a lo largo del período de tiempo estudiado y el nivel del colesterol durante todo el período estudiado.

**Tabla 25. Análisis multivariado de Cox de factores de riesgo para evento coronario.**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad_(años)	,028	,010	8,255	1	,004	1,029	1,009	1,049
Tiempo diálisis (años)	,068	,034	3,910	1	,048	1,070	1,001	1,145
ECV previa	,995	,226	19,426	1	,000	2,706	1,738	4,213
Diabetes post-trasplante	,481	,231	4,340	1	,037	1,617	1,029	2,542
Fumar	,887	,248	12,817	1	,000	2,427	1,494	3,944
Colesterol medio (mg/dl)	,006	,002	7,305	1	,007	1,006	1,002	1,011
Creatinina media (mg/dl)	,278	,102	7,407	1	,006	1,321	1,081	1,614
TAS media (mmHg)	,024	,009	6,787	1	,009	1,024	1,006	1,043

El mayor peso en este modelo, lo ejercen la presencia de ECV previa con HR de 2,7 (IC95%: 1,7-4,2) y fumar HR 2,4 (IC 95% 1,5 – 3,9). Un 9,9% de los pacientes con ECV previa sufren un evento coronario en el primer trimestre y hasta un 16,6% al 5º año. La presencia de diabetes post-trasplante supone un riesgo de 68%. Asimismo resulta significativo el nivel de colesterol medio, la creatinina y el control de la TAS.

### 11.3.4 ANALISIS UNIVARIADO PARA FACTORES DE RIESGO EN EL PRIMER TRIMESTRE

Un 37,9% de los eventos coronarios ocurren en el primer trimestre post-trasplante, lo que plantea que los factores de riesgo puedan no coincidir con el desarrollo de eventos a lo largo del tiempo de evolución. Por ejemplo, factores de riesgo evaluados como la presencia de FRI ejercen un peso específico en el período post-trasplante porque contribuye a perpetuar los factores de riesgo que presentan los pacientes en diálisis además de añadir otros nuevos (stress, anemización, inmunosupresión...), en cambio, tiene menor peso específico en la aparición de eventos coronarios a partir de ese período inicial del trasplante, de hecho no figura en el modelo de riesgo de evento en el análisis de la serie. Tabla 26.

De los factores analizados durante el primer trimestre, muestran asociación con evento coronario la edad, especialmente si son mayores de 60 años, el tiempo en lista de espera, especialmente cuando superan un año, la presencia de función retrasada del injerto y su duración, la creatinina en la 1ª semana y 1º mes, la proteinuria basal, la TAS durante la primera semana, la inmunosupresión con CSA, la presencia de ECV previa y la HVI.

**Tabla 26. Análisis univariado de factores de riesgo para evento coronario durante el primer trimestre post-trasplante.**

	Ángor/infarto No (n=2796)		Ángor/Infarto Sí (n=93)		Análisis univariado de Cox		
	Media	D.T.	Media	D.T.	p	HR	I.C. 95%
Edad del receptor(Años)	47.55	13.86	54.94	10.79	<0.001	1.04	1.02 - 1.06
Tiempo lista espera (años)	2.63	2.54	3.55	3.67	0.001	1.10	1.04 – 1.16
Peso(kg)	68.80	13.85	70.83	12.32	0.169	1.01	0.99 – 1.02
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25.38	4.64	26.48	3.90	0.028	1.03	1.01 – 1.06
Tiempo isquemia fría (horas)	20.32	7.61	21.94	5.22	0.046	1.03	1.01 – 1.06
Glucosa (mg/dl)	118	56.00	133	53.01	0.016	1.01	1.00 – 1.01
Colesterol total basal (mg/dl)	147	40.83	146	34.58	0.831	0.99	0.99 – 1.01
HDL basal (mg/dl)	41.37	17.83	41.71	20.84	0.966	1.01	0.97 – 1.02
LDL basal (mg/dl)	110	43.08	102	37.16	0.539	0.99	0.98 – 1.01
Triglicéridos basal (mg/dl)	143	72.24	151	66.69	0.245	1.00	0.99 – 1.01
Creatinina 1ª sem (mg/dl)	5.34	3.25	6.11	2.65	0.013	1.06	1.01 – 1.11
Creatinina 1º mes (mg/dl)	2.37	1.81	3.17	2.13	0.000	1.11	1.05 – 1.17
Hemoglobina (g/dl)	11.61	6.13	10.78	2.10	0.487	0.91	0.72 – 1.16
Proteinuria (g/24h)	0.53	0.85	0.81	1.25	0.006	1.22	1.05 – 1.40
Duración FRI (días)	12.49	10.35	18.70	13.93	0.000	1.03	1.01 – 1.04
TAS 1ªsemana (mmHg)	145	19.80	150	18.56	0.024	1.01	1.01 – 1.02
TAD1ªsemana (mmHg)	84	11.77	83	11.85	0.399	0.99	0.97 – 1.01
TAS 1º mes (mmHg)	138	32.33	139	20.98	0.888	1.00	0.99 – 1.00
TAD 1º mes (mmHg)	80	11.21	76	10.15	0.003	0.97	0.95 – 0.99
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>

Sexo (hombre)	1768	63.2	66	71.0	0.126	1.41	0.90 – 2.21
Inmunosupresión CSA	1146	44.8	50	55.6	0.043	1.53	1.01 – 2.33
ECV pretrasplante	468	16.8	49	52.7	<0.001	5.29	3.52 – 7.95
Donante vivo	234	8.6	0	0.0	0.056	0.04	0.01 – 1.08
FRI	1252	45.3	59	64.1	0.001	2.08	1.36 – 3.19
Fumador pre-trasplante	720	53.9	31	62.0	0.252	1.39	0.78 – 2.47
HTA pre-trasplante	2409	87.2	89	96.7	0.013	4.26	1.35 – 13.48
Diabetes	326	11.7	12	13.0	0.654	1.14	0.62 – 2.10
HVI	1009	42.8	61	72.6	<0.001	3.48	2.15 – 5.62
Infección CMV	621	22.4	22	23.7	0.883	1.03	0.64 – 1.67
Edad>60	594	21.5	35	37.6	<0.001	1.04	1.02 – 1.06
Duración en lista >1año	1905	73.4	76	82.6	0.001	2.08	1.36 – 3.19
Dislipemia (%)	813	30.7	36	40.4	0.051	1.52	0.99 – 2.32
Triglicéridos >175	607	25.5	29	33.3	0.096	1.46	0.93 – 2.28
Colesterol>200	269	10.2	6	6.7	0.283	0.63	0.27 – 1.45
LDL >100	121	59.0	6	60.0	0.957	1.03	0.29 – 3.66

### 11.3.5. ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO EN EL PRIMER TRIMESTRE EMPLEANDO KM

El análisis de estos factores de riesgo en función del tiempo empleando curvas de Kaplan-Meier, reflejan de una manera más directa el efecto de cada uno de ellos durante el primer trimestre.

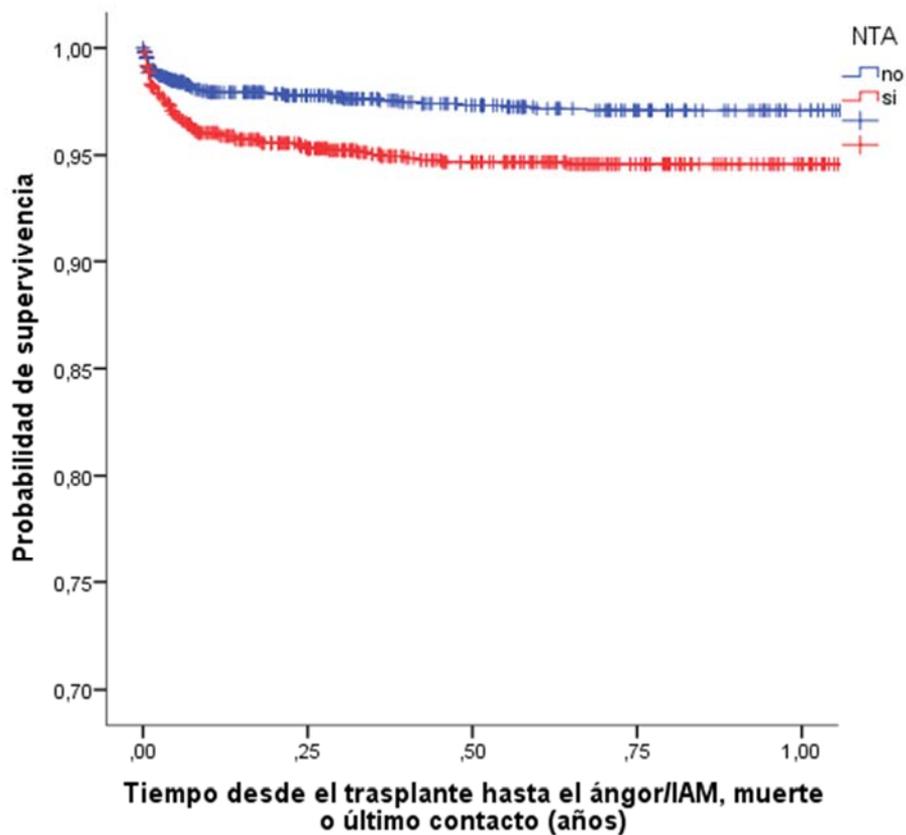
Se han analizado la edad mayor de 60 años, el tiempo en lista mayor de un año, la presencia de FRI, ECV, HVI y dislipemia basal.

La función retrasada del injerto, se considera uno de los factores de riesgo para la aparición de un evento coronario. Figura 27.

**Figura 27. Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre según presenten función retrasada del injerto (FRI) o no (NTA en la figura)**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año
No	98.1%	97.8%	97.8%	97.8%
Si	96.1%	95.4%	95.4%	95.4%

Log Rank= 11.995; p= 0.001

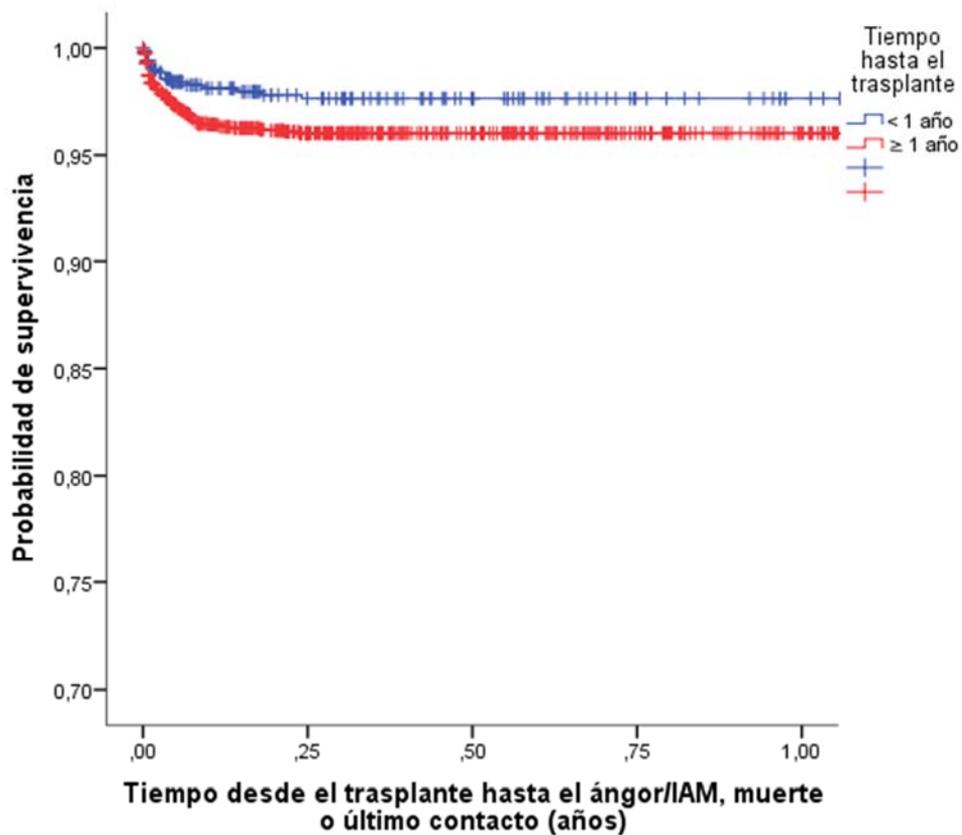


Aunque con menos peso que el anterior, la presencia de un tiempo en lista de espera de trasplante mayor de un año, resulta un factor de riesgo de evento coronario, probablemente por el efecto de la diálisis sobre el estado cardiovascular. Figura 28

**Figura 28. Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre en función del tiempo en lista de espera < o > de 1 año.**

	<b>1º mes</b>	<b>3º mes</b>	<b>6º mes</b>	<b>1º año</b>
<1 año	98.3%	97.6%	97.6%	97.6%
≥1 año	96.5%	96.0%	96.0%	96.0%

Log Rank= 3.882; p= 0.049

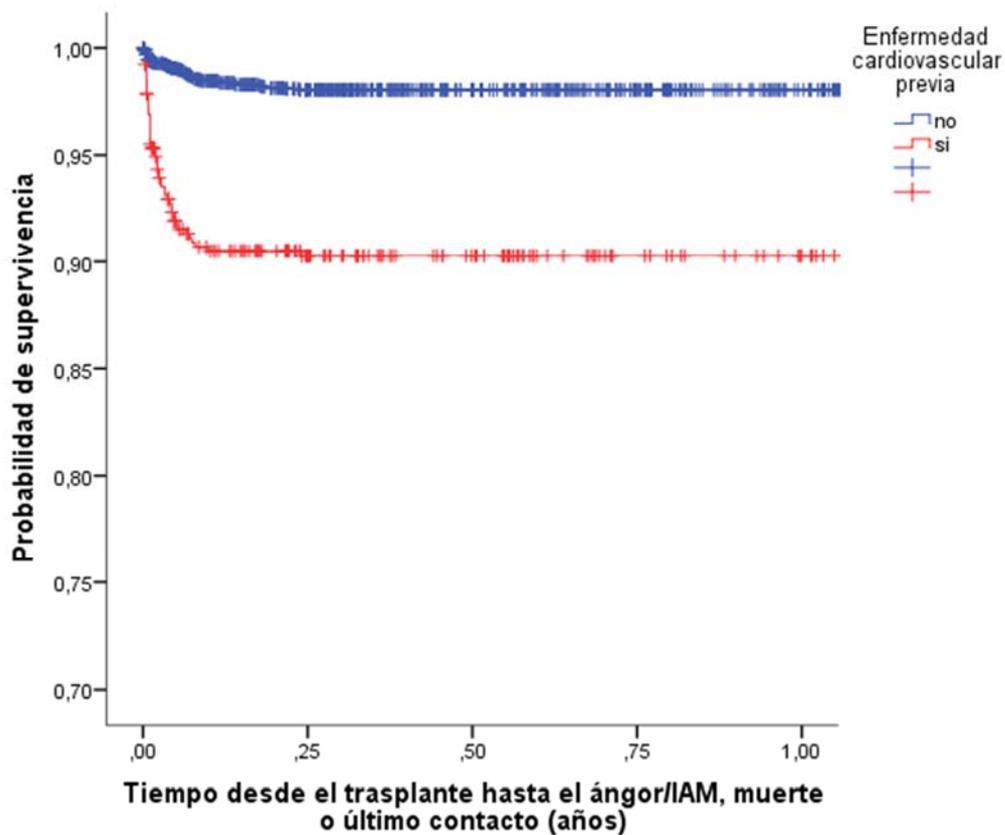


La presencia de enfermedad cardiovascular previa al trasplante es el factor que más impacto tiene en la aparición de nuevo evento coronario. Figura 29.

**Figura 29. Presencia de enfermedad cardiovascular previa como factor de riesgo coronario en el primer trimestre.**

	<b>1º mes</b>	<b>3º mes</b>	<b>6º mes</b>	<b>1º año</b>
No	98.6%	98.0%	98.0%	98.0%
Si	90.7%	90.3%	90.3%	90.3%

Log Rank= 80.849; p= 0.000

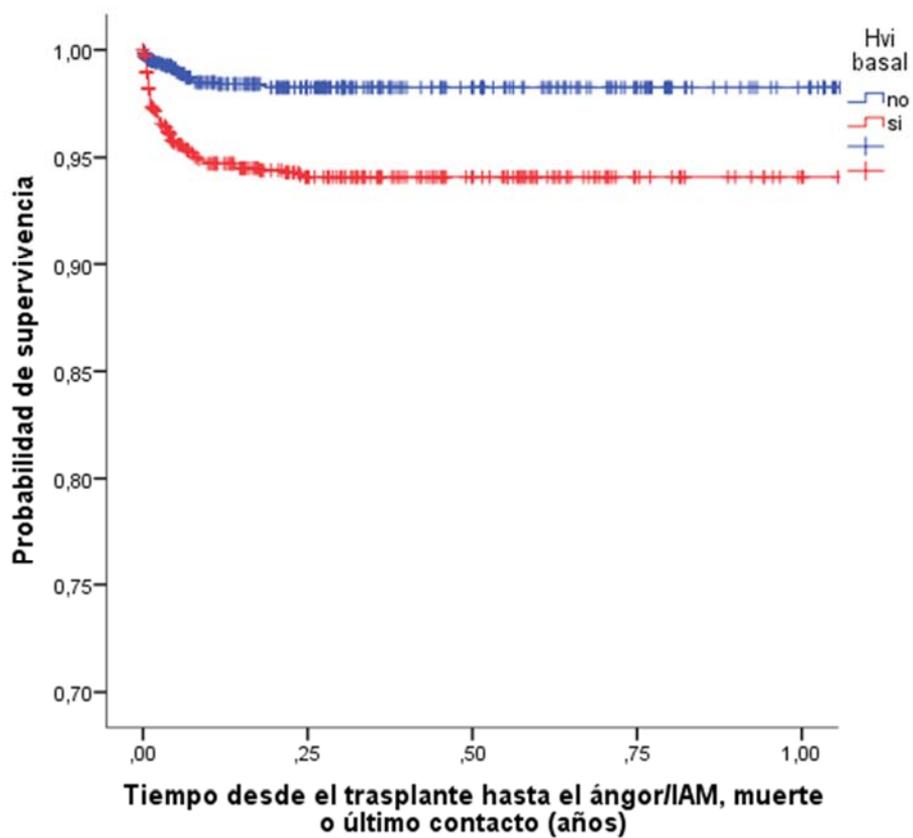


La hipertrofia ventricular es otro de los factores que contribuye a la aparición de eventos coronarios en el primer trimestre. Figura 30.

**Figura 30. Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre en función de la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año
No	98.5%	98.3%	98.3%	98.3%
Si	95.0%	94.1%	94.1%	94.1%

Log Rank= 29.633; p= 0.000

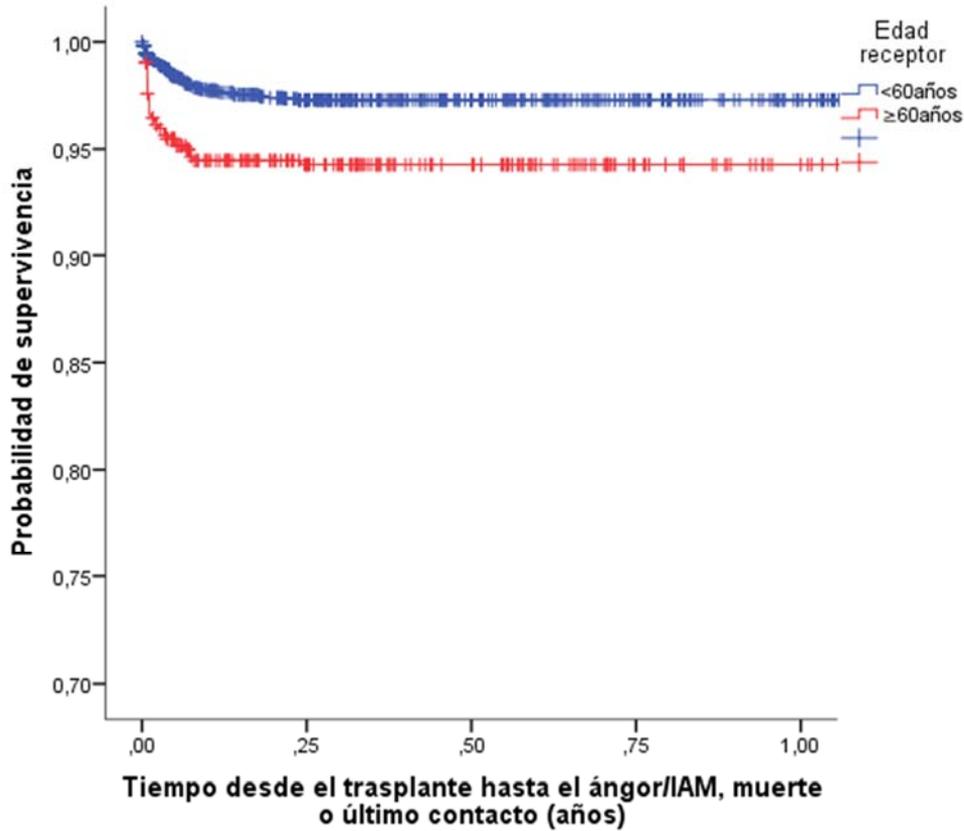


Como factor de riesgo no modificable, la edad mayor de 60 años, se asocia con mayor probabilidad de evento coronario. Figura 31.

**Figura 31. Probabilidad de evento coronario en el primer trimestre en función de la presencia de edad mayor o menor de 60 años.**

	1º mes	3º mes	6º mes	1º año
No	97.8%	97.3%	97.3%	97.3%
Si	94.5%	94.3%	94.3%	94.3%

Log Rank= 14.259; p= 0.000

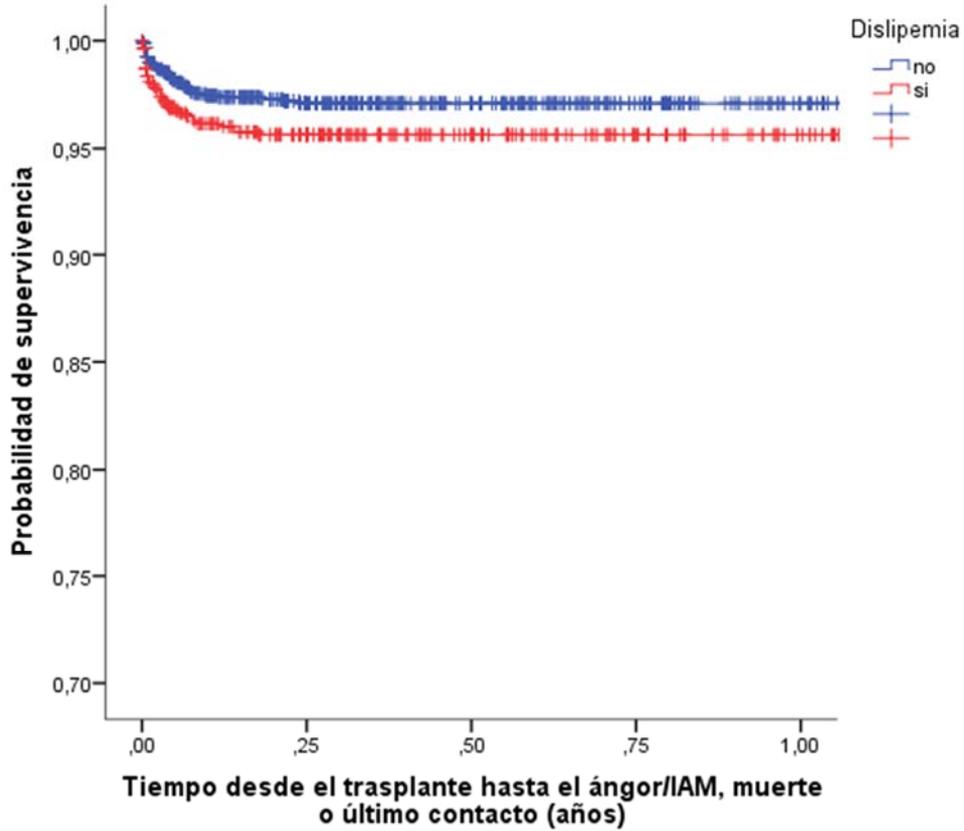


La presencia de dislipemia en el momento de trasplante, tiene mayor asociación con evento coronario en el primer trimestre que si presentase dislipemia. Figura 32.

**Figura 32. Presencia de dislipemia basal como factor de riesgo de evento coronario en el primer trimestre**

	<b>1º mes</b>	<b>3º mes</b>	<b>6º mes</b>	<b>1º año</b>
No	97.6%	97.1%	97.1%	97.1%
Si	96.2%	95.6%	95.6%	95.6%

Log Rank= 3.886; p= 0.049



### 11.3.6. ANALISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES DE RIESGO EN EL PRIMER TRIMESTRE

En análisis de regresión de Cox para evento coronario en el primer trimestre, la presencia de enfermedad cardiovascular previa al trasplante, la edad mayor de 60 años y la función retrasada del injerto son los factores de riesgo principales para la aparición de un evento coronario. Tabla 27.

**Tabla 27. Análisis multivariado de Cox de factores de riesgo para evento coronario en el primer trimestre.**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
FRI	,915	,319	8,213	1	,004	2,498	1,336	4,671
Fumar	,179	,295	,368	1	,544	1,196	,671	2,132
Diabetes pre-trasplante	-,742	,485	2,343	1	,126	,476	,184	1,232
ECV previa	1,389	,293	22,536	1	,000	4,011	2,260	7,116
Edad > 60 años	,799	,294	7,367	1	,007	2,222	1,249	3,956
Tiempo en diálisis (años)	,396	,418	,898	1	,343	1,486	,655	3,372

### 11.3.7 ANALISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES DE RIESGO SEGÚN EL PERIODO DE TIEMPO

Los factores de riesgo son diferentes si observamos dos períodos de tiempo, el primero desde 1981 hasta 2001 (nº eventos =177) y el segundo desde 2002 hasta 2016 (nº eventos= 68). En el primer período es mayor la edad, el IMC, colesterol basal, triglicéridos basal, proteinuria basal, creatinina, triglecéridos, TAS, FRI y duración FRI, fumar, sexo masculino, inmunosupresión con CSA, el % ECV pre-trasplante ,diabetes, HTA, HVI . En el segundo período solo son edad, tiempo en diálisis, duración FRI, sexo, creatinina, HVI y TAS. Tablas 28 y 29

**Tabla 28. Análisis univariado de factores de riesgo en el período 1981-2001**

	<b>Año ≤2002</b>		<b>Análisis Univariado de Cox</b>		
	<b>Angor/infarto No (n=1280)</b>	<b>Angor/infarto Sí (n=176)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% IC (HR)</b>
	<b>Media ± DT</b>	<b>Media ± DT</b>			
Edad del receptor(años)	44.23±14.16	48.75±1.22	<b>&lt;0.001</b>	1.03	1.02 – 1.047
Peso (kg)	64.63±12.29	69.12±12.72	<b>&lt;0.001</b>	1.02	1.01 – 1.04
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.19±3.94	25.58±4.12	<b>&lt;0.001</b>	1.08	1.04 – 1.13
TAS basal (mmHg)	143.38±22.42	146.19±21.67	0.327	1.00	0.99 – 1.01
TAD basal (mmHg)	82.18±12.52	82.27±10.50	0.645	0.99	0.98 – 1.01
Colesterol basal (mg/dl)	151.99±40.37	162.22±43.18	<b>0.003</b>	1.00	1.00 – 1.01
Triglicéridos basal (mg/dl)	151.21±74.55	163.50±73.89	<b>0.048</b>	1.00	1.00 – 1.01
HDL basal (mg/dl)	34.38±15.31	34.59±14.63	0.951	0.99	0.97 – 1.02
LDL basal (mg/dl)	114.92±44.47	97.10±40.56	0.151	0.98	0.97 – 1.01
Glucosa basal(mg/dl)	119.80±52.87	121.42±48.04	0.330	1.00	0.99 – 1.01
Proteinuria (g/24h)	0.57±1.06	0.67±1.11	<b>0.017</b>	1.14	1.02 – 1.28
Hemoglobina (g/dl)	10.41±10.06	8.55±2.14	0.368	0.89	0.70 – 1.13
Días diálisis (FRI)	13.17±11.42	16.15±13.38	<b>0.009</b>	1.02	1.01 – 1.03
Tiempo en diálisis (años)	2.47±2.59	2.67±2.94	0.136	1.04	0.98 – 1.10
Colesterol media (mg/dl)	211±39	222±44	<b>0,000</b>	1.00	1.01-1.02
Triglicéridos media (mg/dl)	155±67	189±89	<b>0,000</b>	1.00	1.01-1.02
Creatinina media n(mg/dl)	2±1,1	2,3±1,1	0,279	1.07	0.94-1.22
TAS (mmHg)	138±12	143±14	<b>0,000</b>	1.03	1.02-1.04
TAD (mmHg)	80,5±7	80±8	0,581	1.00	0.98-1.03
Proteinuria media (g/24h)	0,6±0,7	1,2±1,4	<b>0,000</b>	1.42	1.22-1.66
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% IC (HR)</b>
Sexo (hombre)	781 (61.0%)	128 (72.7%)	<b>0.005</b>	1.61	1.15 – 2.25
Inmunosupresión CSA	966 (85.4%)	142 (89.3%)	0.222	0.72	0.43 – 1.21
ECV pre-trasplante	181 (14.3%)	56 (32.0%)	<b>&lt;0.001</b>	3.09	2.24 – 4.26
Fumador pre-trasplante	200 (40.2%)	56 (60.2%)	<b>&lt;0.001</b>	2.55	1.67 – 3.89
Fumador post-trasplante	68 (14.4%)	23 (28.0%)	<b>&lt;0.001</b>	2.50	1.54 – 4.06
HTA pre-trasplante	1012 (80.0%)	150 (86.7%)	<b>0.026</b>	1.64	1.06 – 2.55
HTA post-trasplante	1185 (93.2%)	175 (99.4%)	<b>0.017</b>	10.91	1.52 – 77.95
Diabetes	80 (6.3%)	17 (9.7%)	<b>0.023</b>	1.81	1.08 – 3.04
HVI	511 (41.8%)	99 (59.6%)	<b>&lt;0.001</b>	2.11	1.54 – 2.88

Complicación sangrado	107 (28.1%)	11 (26.2%)	0.638	1.18	0.59 – 2.35
FRI	522 (41.1%)	59 (50.9%)	<b>0.002</b>	1.62	1.20 – 2.18
CMV	299 (23.6%)	36 (20.6%)	0.510	0.88	0.61 – 1.27

Los factores de riesgo en el análisis univariado cambian para el período 2002-2016 .Tabla 29.

**Tabla 29 .Análisis univariado de los factores de riesgo en el período 2002-2016**

	Año >2002				
	Angor/infarto No (n=1361)	Angor/infarto Sí (n=68)	Análisis Univariado de Cox		
	Media ± DT	Media ± DT	p	HR	95% IC (HR)
Edad del receptor (años)	50.59±13.10	58.03±9.94	<b>&lt;0.001</b>	1.05	1.03 – 1.08
Peso (kg)	72.53±14.02	74.81±13.47	0.258	1.01	0.99 – 1.02
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.39±4.99	27.39±3.93	0.115	1.03	0.99 – 1.07
TAS basal (mmHg)	140.12±35.35	139.95±22.63	0.943	1.00	0.99 – 1.00
TAD basal (mmHg)	83.29±28.05	79.14±13.98	0.068	0.98	0.96 – 1.01
Colesterol basal (mg/dl)	140.76±39.66	135.73±32.25	0.382	0.99	0.99 – 1.01
Triglicéridos basal (mg/dl)	134.73±68.53	147.10±74.14	0.163	1.00	0.99 – 1.01
HDL basal	51.07±16.87	41.00±20.15	0.081	0.94	0.89 – 1.01
LDL basal	108.69±43.23	122.50±20.41	0.948	1.00	0.96 – 1.03
Glucosa basal (mg/dl)	117.46±59.05	129.92±54.05	0.131	1.00	0.99 – 1.01
Proteinuria (g/24h)	0.50±0.60	0.41±0.51	0.445	0.78	0.42 – 1.45
Hemoglobina (g/dl)	12.01±4.37	11.25±1.76	0.284	0.80	0.54 – 1.19
Días diálisis (FRI)	11.86±9.35	14.26±10.59	<b>0.044</b>	1.02	1.00 – 1.04
Tiempo en diálisis (años)	2.85±2.52	3.40±2.74	<b>0.017</b>	1.08	1.01 – 1.16
Colesterol medio(mg/dl)	181±31	186±44	0,688	0.99	0.98-1.01
Triglicéridos medio (mg/dl)	150±67	180±68	0,216	1.00	0.99-.1.01
Creatinina media (mg/dl)	1,7±0,7	2,3±1,3	<b>0,000</b>	1.53	1.20-1.93
TAS (mmHg)	134±11	140±11	<b>0,001</b>	1.02	1.01-1.04
TAD (mmHg)	78±7	77±6	0,111	0.97	0.93-1.00
Proteinuria (g/24h)	0,43±0,5	0,44±0,3	0,405	1.17	0.806-1.706
	Nº (%)	Nº (%)	p	HR	95% IC (HR)
Sexo (hombre)	871 (64.0%)	53 (77.9%)	<b>0.041</b>	1.82	1.02 – 3.25
Inmunosupresión CSA	82 (6.4%)	5 (7.8%)	0.787	0.88	0.35 – 2.20
ECV pre-trasplante	248 (18.2%)	32 (47.1%)	0.067	1.96	0.95 – 4.03
Fumador pre-trasplante	463 (61.4%)	31 (75.6%)	0.075	3.90	0.87 – 17.46
Fumador post-trasplante	136 (17.5%)	7 (17.1%)	0.777	1.12	0.49 – 2.55
HTA pre-trasplante	1267 (94.1%)	66 (98.5%)	0.175	3.93	0.54 – 28.33

HTA post-trasplante	1287 (95.3%)	67 (100.0%)	0.235	21.69	0.13 – 3492.7
Diabetes	224 (16.5%)	16 (23.9%)	0.210	1.46	0.80 – 2.64
HVI	422 (42.5%)	37 (63.8%)	<b>0.007</b>	2.11	1.22 – 3.64
Complicación sangrado	158 (38.7%)	11 (45.8%)	0.318	1.51	0.67 – 3.44
FRI	659 (49.0%)	41 (61.2%)	0.067	1.59	0.96 – 2.63
CMV	288 (21.3%)	20 (29.4%)	0.139	1.49	0.87 – 2.55

### 11.3.8. ANALISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES DE RIESGO SEGÚN EL PERIODO DE TIEMPO

En análisis multivariado para evento coronario, los factores de riesgo de la Conferencia de Lisboa que fueron analizados en la serie global cambian durante el primer período 1981-2001 y se hacen patentes, la ECV previa, la diabetes post-trasplante, el fumar y la TAS, tabla 30, mientras que en el período 2002-2016 solo influyen la edad y la función renal medida como creatinina durante este período, tabla 31. Estos resultados tan distintos son el reflejo de los cambios evolutivos en los factores de riesgo como edad, cifras de colesterol, proteinuria, creatinina y TA. Estos cambios evolutivos pueden explicar también el descenso en la incidencia acumulada de eventos en este último período.

Por otra parte, los resultados globales se ven influenciados por los resultados durante el primer trimestre. Así los factores de riesgo para angor o infarto en el primer trimestre durante el período 1981-2001 en el análisis multivariado de Cox son la enfermedad cardiovascular previa al trasplante y la presencia de función retrasada del injerto tabla 32. Estos factores varían en el período 2002-2016, donde se hace más evidente el papel de la enfermedad cardiovascular previa, la edad, la presencia de función retrasada del injerto en el límite de la significación. Tablas 32, 33.

**Tabla 30. Análisis multivariado de Cox para evento coronario en el período 1981-2001.**

Período 1981-2001							
B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
						Inferior	Superior

Edad (años)	,022	,012	3,514	1	,061	1,022	,999	1,046
Tiempo diálisis (años)	,052	,049	1,118	1	,290	1,053	,956	1,160
ECV previo	1,125	,269	17,490	1	,000	3,081	1,818	5,221
Diabetes post-trasplante	,611	,277	4,874	1	,027	1,843	1,071	3,172
Fumar	,930	,292	10,170	1	,001	2,535	1,431	4,491
Colesterol medio (mg/dl)	,004	,003	1,861	1	,173	1,004	,998	1,010
Creatinina media (mg/dl)	,184	,122	2,259	1	,133	1,201	,946	1,526
TAS media (mmHg)	,034	,015	5,284	1	,022	1,035	1,005	1,066

**Tabla 31. Análisis multivariado de Cox para evento coronario en el período 2002-2016.**

	<b>Período 2002-2016</b>						95,0% CI para Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Edad (años)	,054	,021	6,962	1	,008	1,056	1,014	1,099
Tiempo diálisis (años)	,083	,045	3,320	1	,068	1,086	,994	1,188
ECV previa	,678	,421	2,591	1	,107	1,969	,863	4,495
Diabetes post-trasplante	,223	,412	,292	1	,589	1,250	,557	2,803
Fumar	,685	,488	1,974	1	,160	1,984	,763	5,162
Colesterol medio (mg/dl)	-,001	,006	,011	1	,917	,999	,988	1,011
Creatinina media (mg/dl)	,525	,203	6,677	1	,010	1,691	1,135	2,520
TAS media (mmHg)	,005	,020	,060	1	,806	1,005	,966	1,045

**Tabla 32. Análisis multivariado de Cox para evento coronario en el primer trimestre en el período 1981-2001.**

	<b>Período 1981-2001</b>						95,0% CI para Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
FRI	1,006	,424	5,623	1	,018	2,734	1,191	6,276

Fumar	,507	,388	1,710	1	,191	1,660	,777	3,551
Diabetes pre-trasplante	-,239	,746	,103	1	,748	,787	,182	3,399
ECV previa	1,645	,393	17,505	1	,000	5,180	2,397	11,192
Edad >60 años	,373	,451	,681	1	,409	1,451	,599	3,515
Tiempo en diálisis (años)	,849	,548	2,396	1	,122	2,336	,798	6,840

**Tabla 33. Análisis multivariado de Cox para evento coronario en el primer trimestre en el período 2002-2016.**

Período 2002-2016								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
FRI	,932	,487	3,659	1	,056	2,539	,977	6,599
Fumar	,087	,466	,034	1	,853	1,090	,437	2,720
Diabetes pre-trasplante	-,712	,642	1,232	1	,267	,490	,139	1,725
ECV previa	,982	,455	4,664	1	,031	2,669	1,095	6,505
Edad >60 años	1,504	,452	11,077	1	,001	4,499	1,856	10,909
Tiempo en diálisis (años)	-,020	,640	,001	1	,975	,980	,279	3,438

Los factores de riesgo para el primer trimestre, colesterol TAS, TAD poseen menos peso, y adquieren más importancia los factores relacionados con la edad, la ECV previa, y la función retrasada del injerto sobre todo en el último período.

### 11.3.9. DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO A LO LARGO DEL TIEMPO

Para averiguar el cambio de los factores de riesgo, analizamos la evolución durante todo el período de seguimiento de cada uno de estos factores de riesgo y posteriormente comparamos los valores en función del período de tiempo estudiado.

Si analizamos globalmente los niveles de colesterol triglicéridos, creatinina, TAS, TAD, proteinuria a lo largo de este período de observación vemos como estas variables son modificadas en el tiempo y por tanto su papel como factores de riesgo disminuye ya que se han controlado (tablas 34 - 41 y figuras 33 - 59). Asimismo la incidencia de diabetes tanto pre como post-trasplante aumentan, la edad de los pacientes aumenta y permanecen estables,

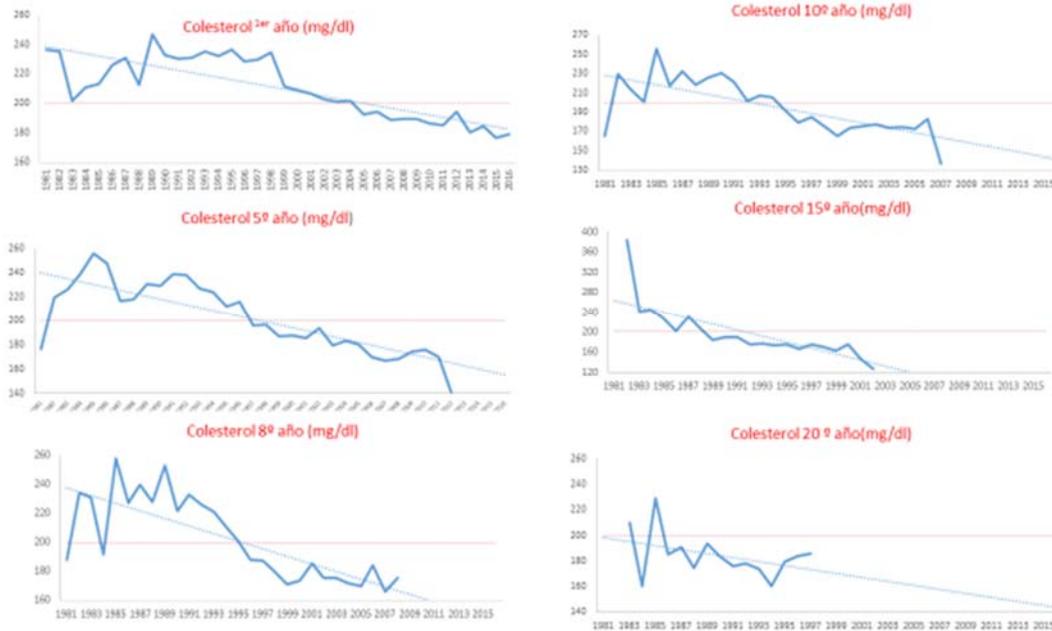
aunque con un ligero incremento, la presencia de ECV previa al trasplante y la presencia de HVI (Figuras 49, 51, 52). Resulta notable el aumento de estatinas y el aumento de la diferencia entre el fumar pre y postrasplante.

Cuando comparamos las variables de riesgo entre períodos 1981-2001 y 2002-2016 vemos que existe una diferencia significativa con menores niveles de colesterol, TAS, TAD, proteinuria y creatinina, aunque este último parámetro varía según la cifra del año empleada, uso de estatinas y diferencia en el hábito tabáquico. Por otra parte también existe una diferencia significativa con valores más altos de edad, diabetes pre y post-trasplante, no encontrando diferencias en el porcentaje de ECV y de HVI. El beneficio obtenido con la mejoría de los primeros parámetros compensa el empeoramiento en otros, lo que justificaría el descenso en nº de eventos en este período (Tabla 41).

Presentamos la evolución de los principales factores de riesgo implicados en la génesis de la cardiopatía isquémica. Se exponen las cifras de colesterol, creatinina, TAS, TAD, la proteinuria, la ECV pre-trasplante, la HVI, el hábito tabáquico y la diabetes a lo largo de 37 años, por lo que se puede observar el cambio de las variables en función del tiempo de evolución.

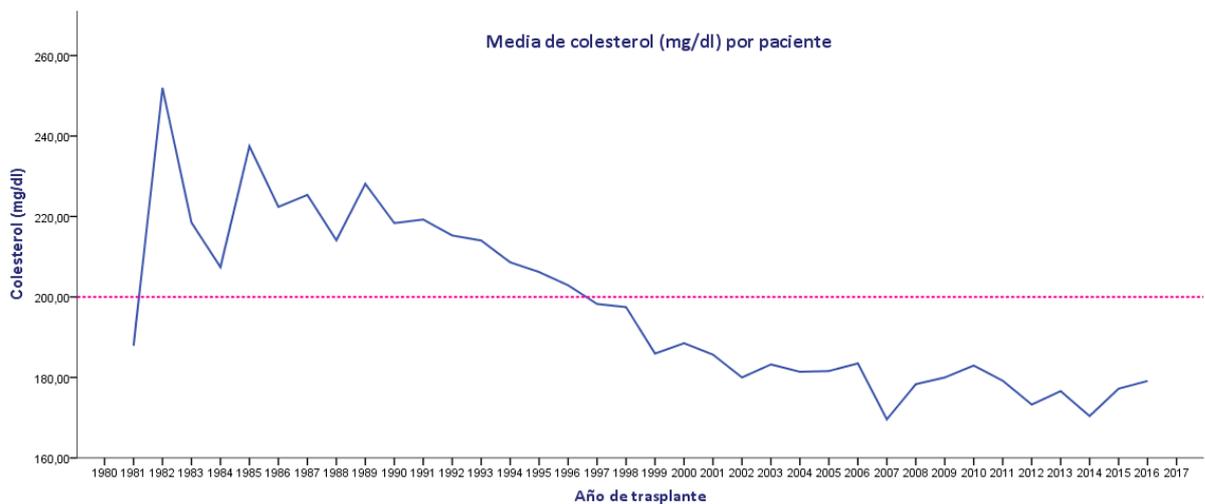
El nivel de colesterol al año disminuye por debajo de 200 mg/dl a partir de 2004. Los niveles al 5º, 8º, 10º, 15º y 20º año por debajo de 200 mg/dl se van alcanzando mucho antes. Figura 33.

**Figura 33. Niveles de colesterol.**



El descenso de las cifras de colesterol medio anual por debajo de 200 mg/dl aparece en 1997. Figura 34.

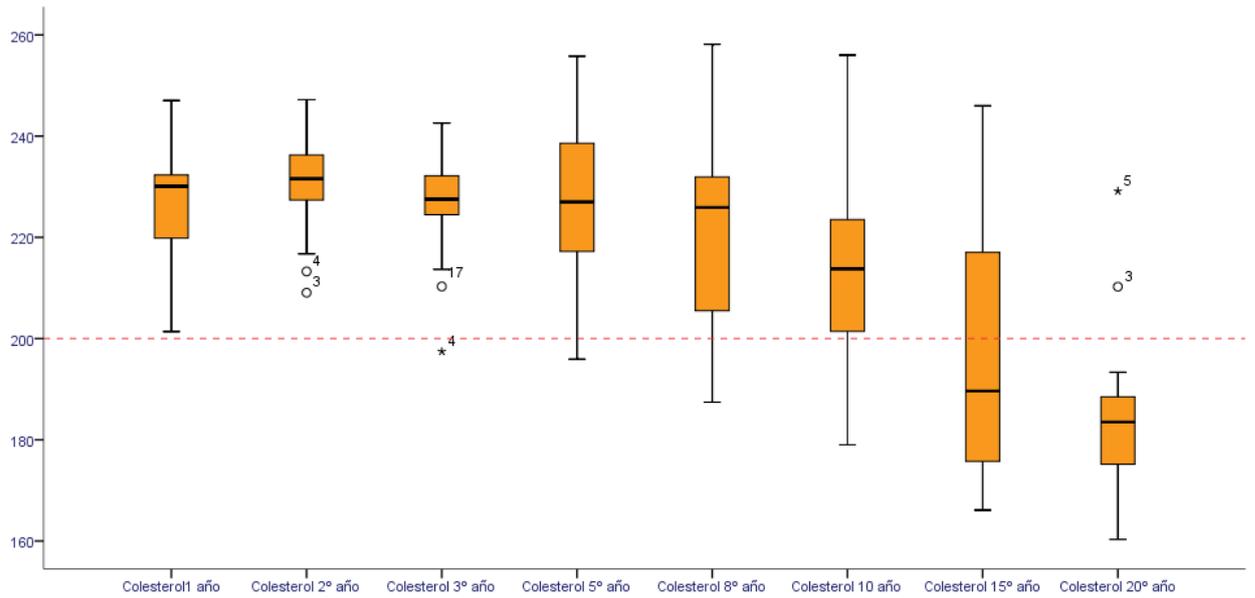
**Figura 34. Media de niveles de colesterol (mg/dl) por año.**



El colesterol disminuyó progresivamente a lo largo del tiempo (Figura 35) ajustándose a las consideraciones sobre los niveles más adecuados que surgían en la literatura. Coincide

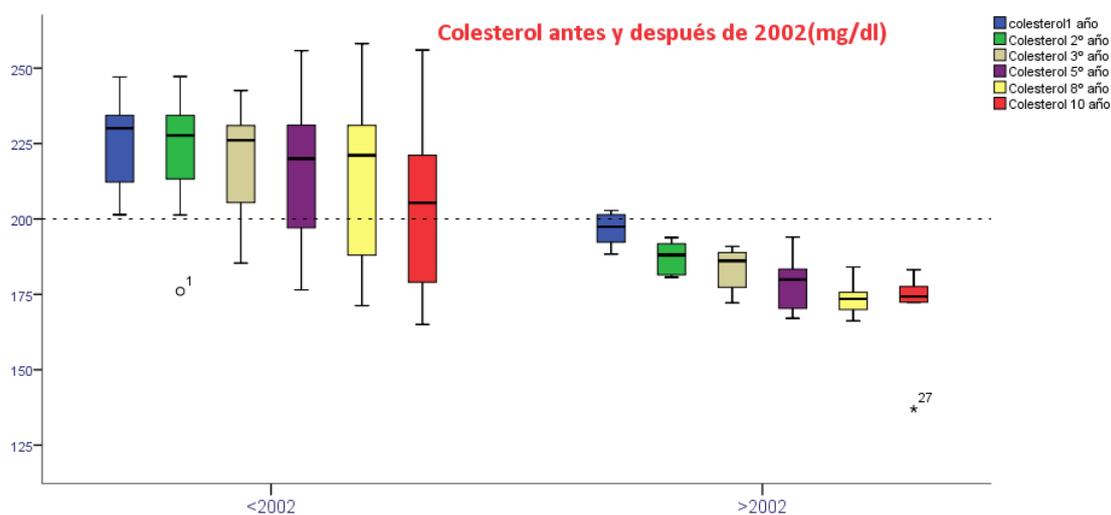
también en relación con el cambio de inmunosupresión de CSA a tacrolimus (tabla 24) y utilización de estatinas según recomendaciones de las distintas guías y publicaciones.

**Figura 35. Colesterol medio (mg/dl) al año, y 2º, 3º, 5º, 8º, 10º, 15º y 20º años**



Cuando se comparan las cifras de colesterol al año, hasta el décimo año de seguimiento, en los dos períodos estudiados, los niveles son considerablemente más bajos en el período 2002-2016. Figura 36, Tabla 34.

**Figura 36. Cifras de colesterol (mg/dl) hasta el 10º año dependiendo del período estudiado: 1981-2001 y 2002-2016.**



Las cifras de colesterol al año, 3<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> año son significativamente inferiores en el período 2002-2016, respecto al período 1981-2001. Tabla 34.

**Tabla 34. Niveles de colesterol (Col) en mg/dl al año, 3<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup>, 10<sup>o</sup> año en los períodos 1981-2001 y 2002-2016.**

		Col 1 <sup>er</sup> año	Col 3 <sup>er</sup> año	Col 5 <sup>o</sup> año	Col 8 <sup>o</sup> año	Col 10 <sup>o</sup> año
<b>1981-2001</b>	<b>Media</b>	226,0	219,9	215,7	206,1	198,5
	<b>D.T.</b>	51,0	45,6	46,6	45,6	44,9
<b>2002-2016</b>	<b>Media</b>	189,6	180,9	176,5	173,9	175,3
	<b>D.T.</b>	38,6	38,5	38,2	34,2	36,4
	<b>p</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.002</b>	<b>0.003</b>	<b>0.000</b>

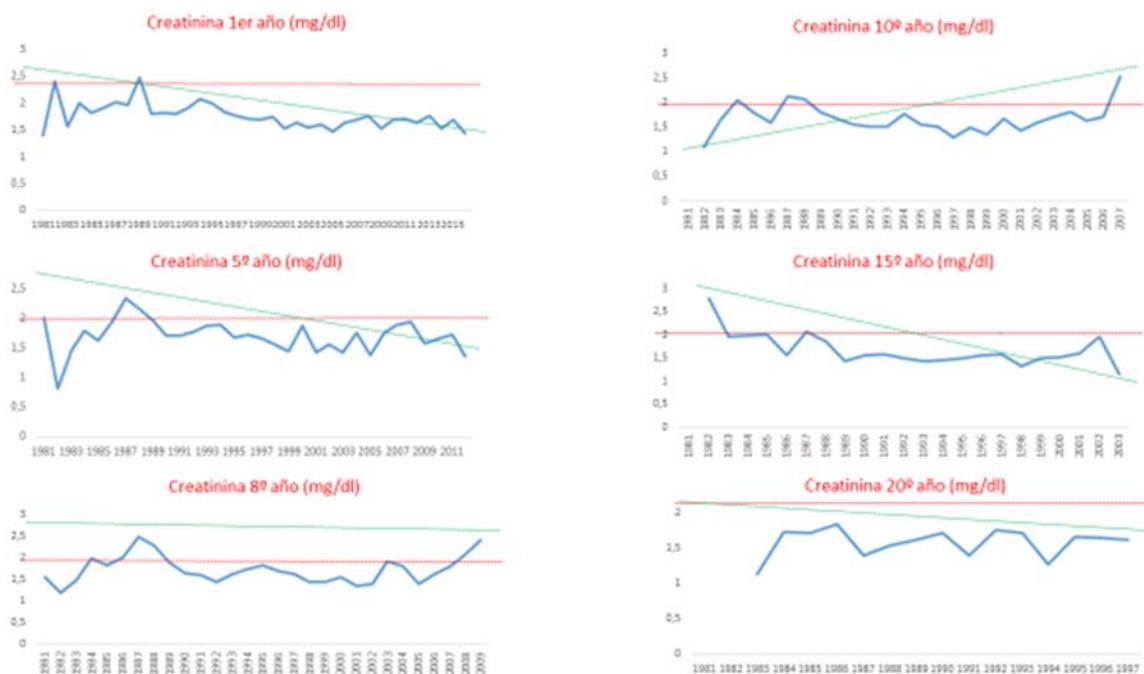
Asimismo las cifras de triglicéridos al año, 3<sup>er</sup>, y 5<sup>o</sup> año también eran inferiores en este período 2002-2016 respecto al período anterior. Tabla 35

**Tabla 35. Niveles de triglicéridos (Trig) en mg/dl al año, 3<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> año en los períodos 1981-2021 y 2002 -2016**

		Trig 1 <sup>er</sup> año	Trig 3 <sup>er</sup> año	Trig 5 <sup>o</sup> año	Trig 8 <sup>o</sup> año	Trig 10 <sup>o</sup> año
1981-2001	Media	166,0	152,9	153,0	139,1	139,3
	D.T.	81,2	77,6	109,7	67,5	69,6
2002-2016	Media	158,7	146,5	139,0	145,6	152,5
	D.T.	82,2	79,9	70,6	83,3	112,6
	p	<b>0.006</b>	<b>0.045</b>	<b>0.009</b>	<b>0.958</b>	<b>0.834</b>

Cuando analizamos las cifras de creatinina a lo largo del tiempo no observamos grandes variaciones, incluso a pesar del tiempo de evolución del injerto. Figura 37.

**Figura 37. Evolución de los niveles de creatinina (mg/dl)**

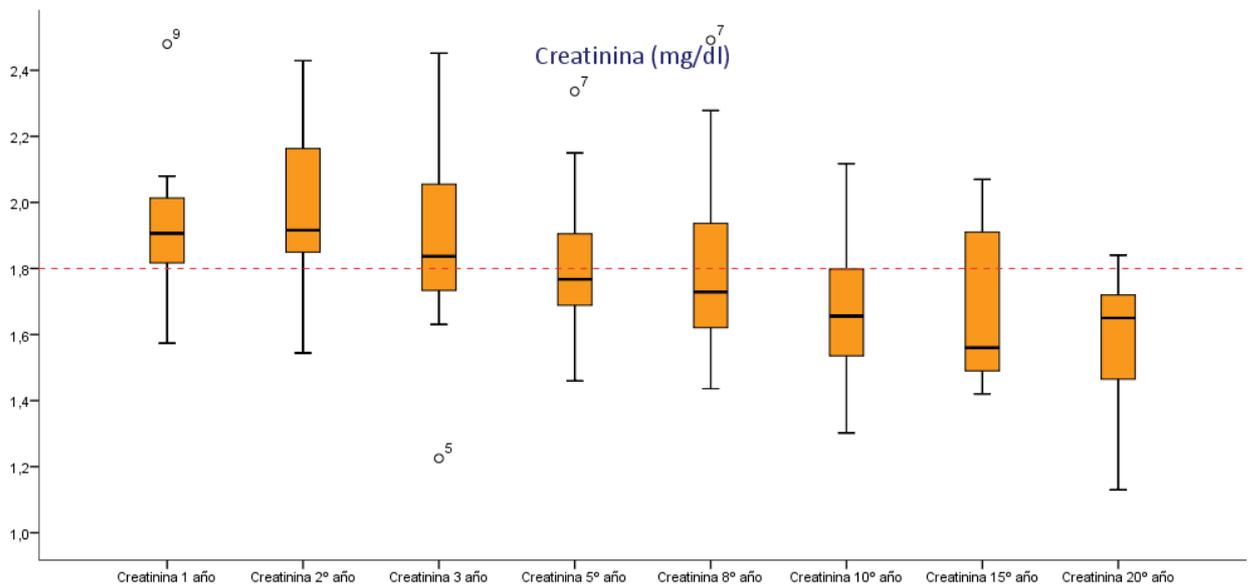


La media anual de creatinina ha disminuido ligeramente en los últimos años en relación a cuando se comenzó el trasplante, manteniendo una tendencia estable a partir de 1990.Figura 38.

**Figura 38 Media de creatinina (mg/dl) por año**

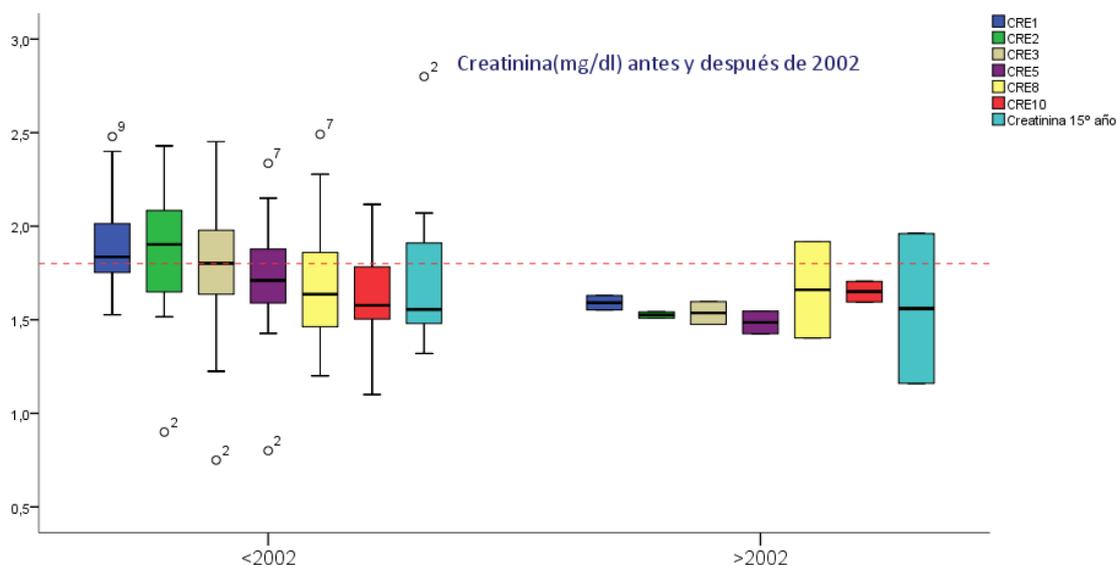
La creatinina disminuye desde el 5º año, lo que traduce posiblemente en que se pierden aquellos pacientes que tienen peor función renal.Figura 39

**Figura 39. Creatinina (mg/dl) media al año, 2, 3, 5, 8, 10, 15 y 20º años**



Cuando comparamos los niveles de creatinina en los períodos de tiempo no se encuentran diferencias significativas a pesar de que las cifras son más bajas en el segundo período.Figura 40.

**Figura 40. Creatinina (mg/dl) al año, 2º,3º,5º,8º y 10º años según el período de tiempo estudiado; 1981-2001 y 2002-2016**



La creatinina era más baja al año y 3º año en el 2º período (2001-2016), respecto al primer período. Estas cifras cambian y así, al 10º año son más bajas en el primer período. Una explicación a este fenómeno es que durante el primer y 3º año la incidencia de rechazo agudo era mayor durante el primer período y la edad del donante es mayor en el segundo período. Tabla 36.

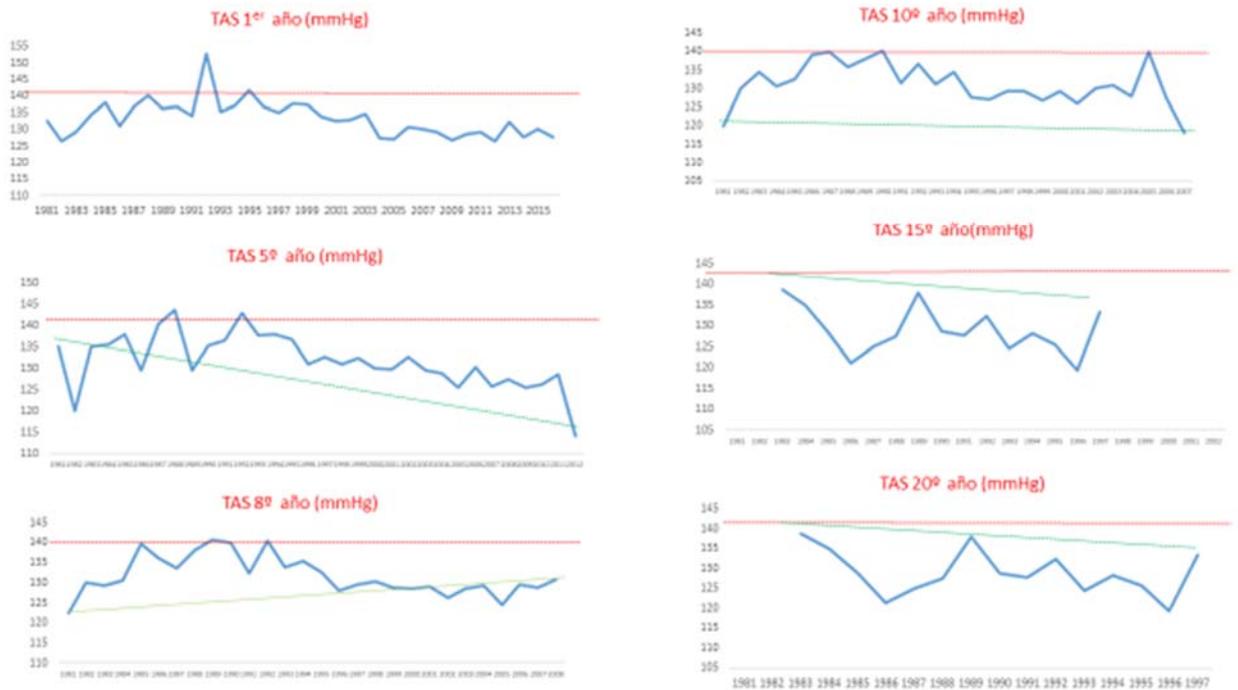
**Tabla 36. Cifras de creatinina (Crea) en mg/dl al año, 3º, 5º, 8º y 10º año en los períodos 1981-2001 y 2002-2016.**

		<b>Crea 1º año</b>	<b>Crea 3º año</b>	<b>Crea 5º año</b>	<b>Crea 8º año</b>	<b>Crea 10º año</b>
<b>1981-2001</b>	<b>Media</b>	1,85	1,77	1,73	1,64	1,58
	<b>D.T.</b>	,97	,93	,92	,81	,72
<b>2002-2016</b>	<b>Media</b>	1,63	1,62	1,65	1,7	1,71
	<b>D.T.</b>	,69	,68	,76	,98	,79
	<b>p</b>	<b>0.000</b>	<b>0.001</b>	<b>0.131</b>	<b>0.527</b>	<b>0.05</b>

El control de la tensión arterial fue mejor en el segundo período 2002-2016 respecto al período anterior, tanto en TAS como en TAD. Tablas 37 y 38.

El control de TAS se mantuvo por debajo de 140 mm Hg a lo largo del tiempo.Figura 41.

**Figura41. Niveles de TAS (mmHg)**

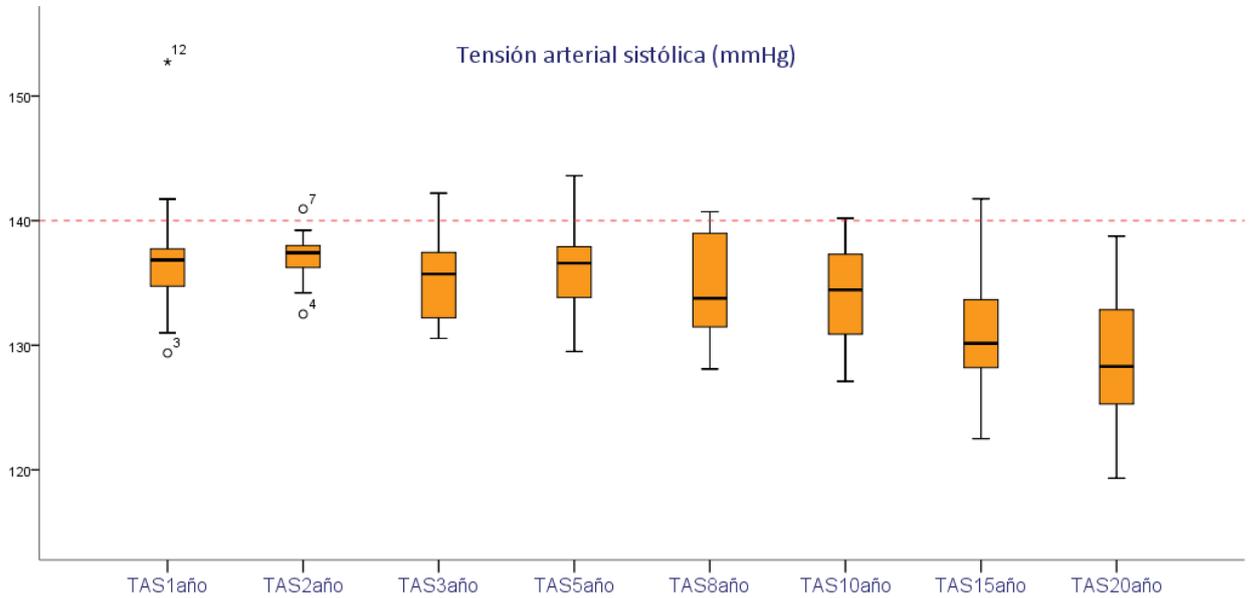


La TAS anual media ha disminuido ligeramente, aunque siempre ha estado por debajo de 140 mmHG.Figura 42.

**Figura 42. Media de la Tensión arterial sistólica (mmHg)**

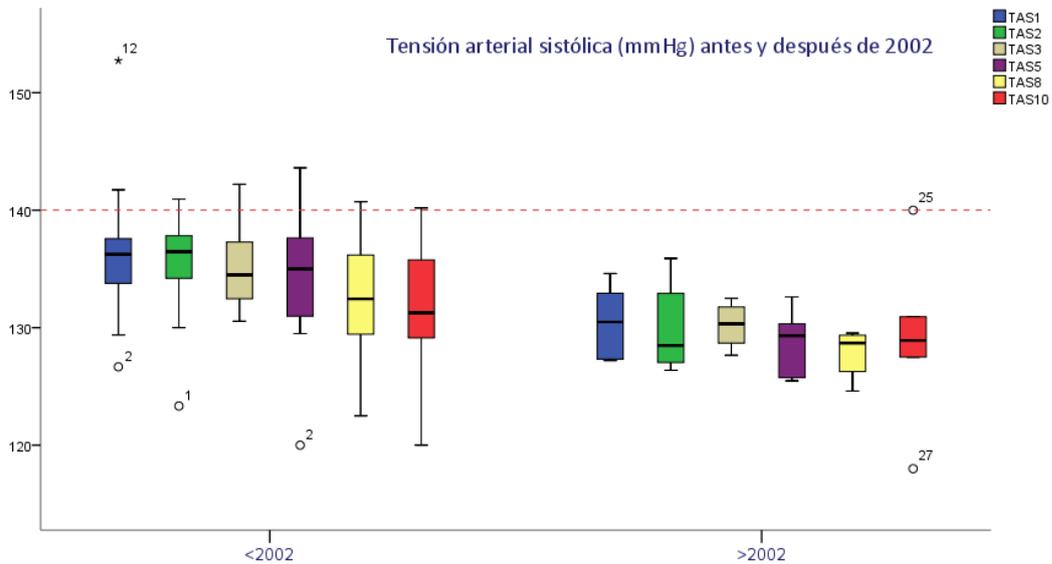
La TAS disminuye evolutivamente a partir del 8º-10º año.Figura 43.

**Figura 43. Media de la Tensión arterial sistólica (mmHg) al año, 2º,3º,5º,8º,10º,15º,20º años**



Las cifras de TAS son menores en el segundo período de tiempo observado. Figura 44.

**Figura 44. Comparación tensión arterial sistólica (mmHg) en períodos 1981-2001 y 2002-2016**

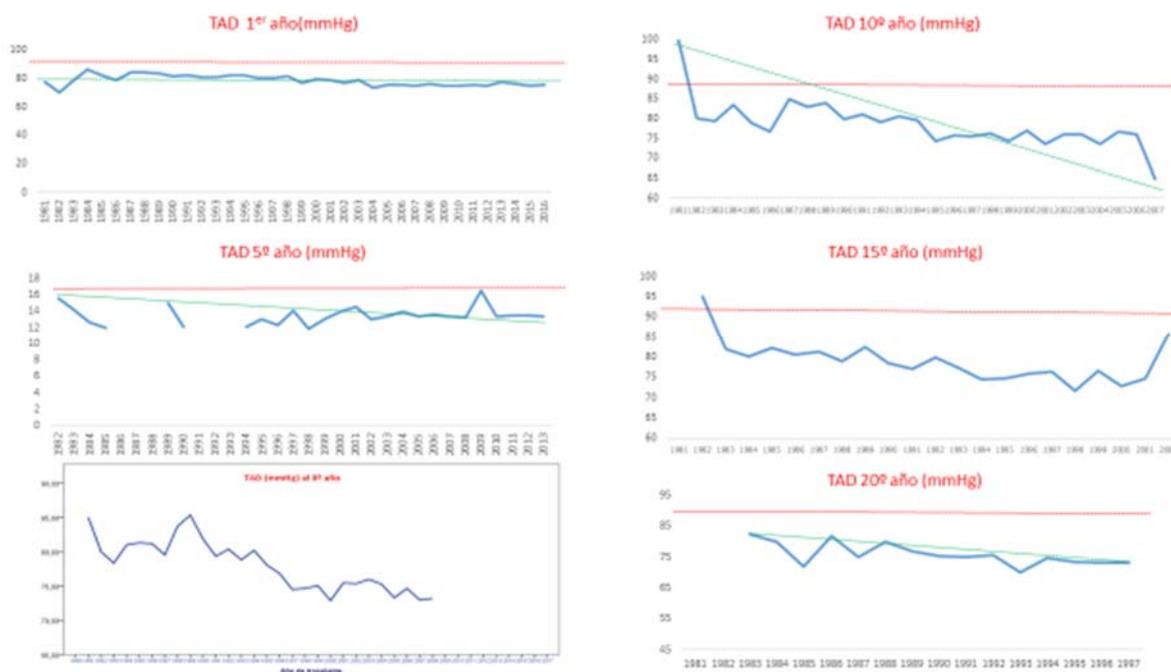


**Tabla 37. Tensión arterial sistólica en mm Hg (TAS) al año, 3<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> año durante el período 1981-2001 y el período 2002-2018**

		TAS 1 <sup>er</sup> año	TAS 3 <sup>er</sup> año	TAS 5 <sup>o</sup> año	TAS 8 <sup>o</sup> año	TAS 10 <sup>o</sup> año
1981-2001	Media	137,1	135,3	134,7	132,9	131,4
	D.T.	36,7	14,7	14,7	15,1	14,7
2002-2016	Media	129,5	130,2	127,9	128,0	129,8
	D.T.	13,5	42,0	12,8	11,8	12,3
	p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.295

Las cifras de TAD siempre se han mantenido por debajo de 90 mmHg en los años de observación. Figura 45.

**Figura 45. Niveles de TAD (mmHg)**

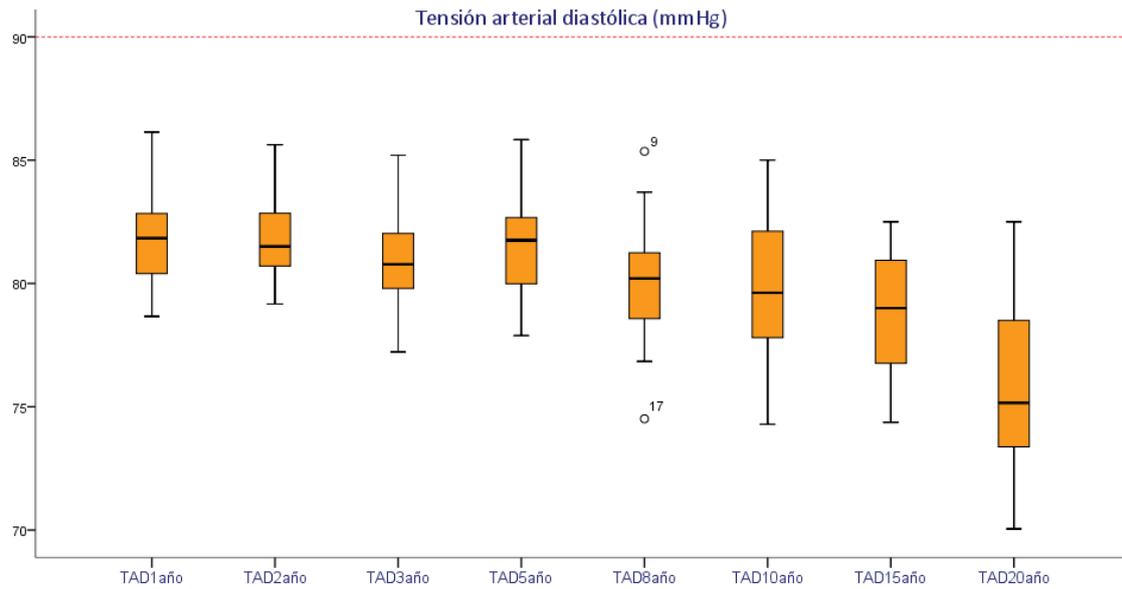


La TAD media se situó siempre por debajo de 85 mmHg. Figura 46.

**Figura 46. Media de tensión arterial diastólica (mmHg) por año**

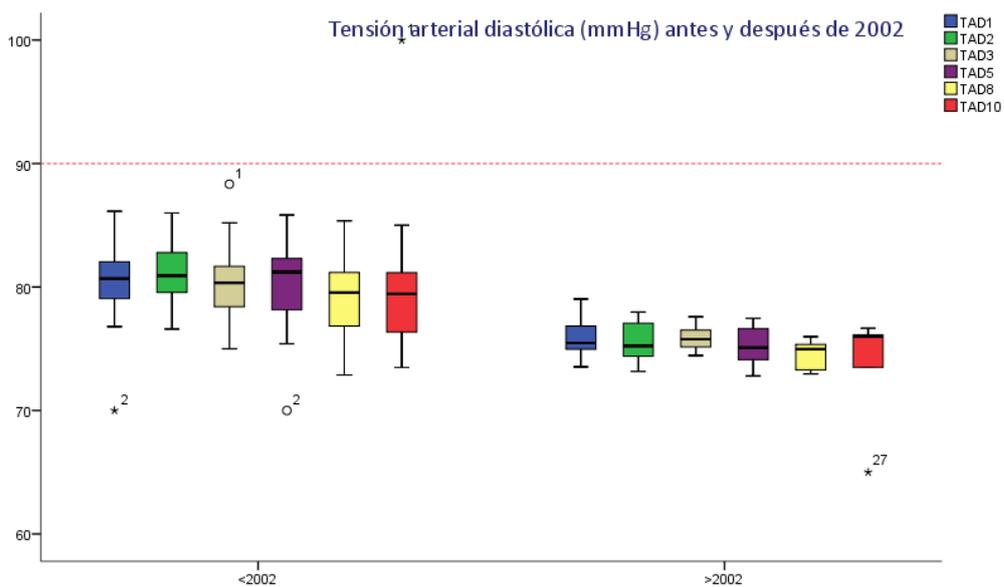
Evolutivamente la TAD fue descendiendo a partir del 8º-10º año.Figura 47.

**Figura 47. Tensión arterial diastólica al año, 2º,3º,5º,8º,10º,15º y 20º año**



La TAD era menor en el segundo período estudiado que en el primer período.Figura 48.

**Figura 48. Tensión arterial diastólica (mmHg) en los períodos 1981-2001 y 2002-2016**



**Tabla 38. Tensión arterial diastólica en mm Hg (TAD) al año, 3<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup>, 10<sup>o</sup> año durante el período 1981-2001 y el período 2002-2018.**

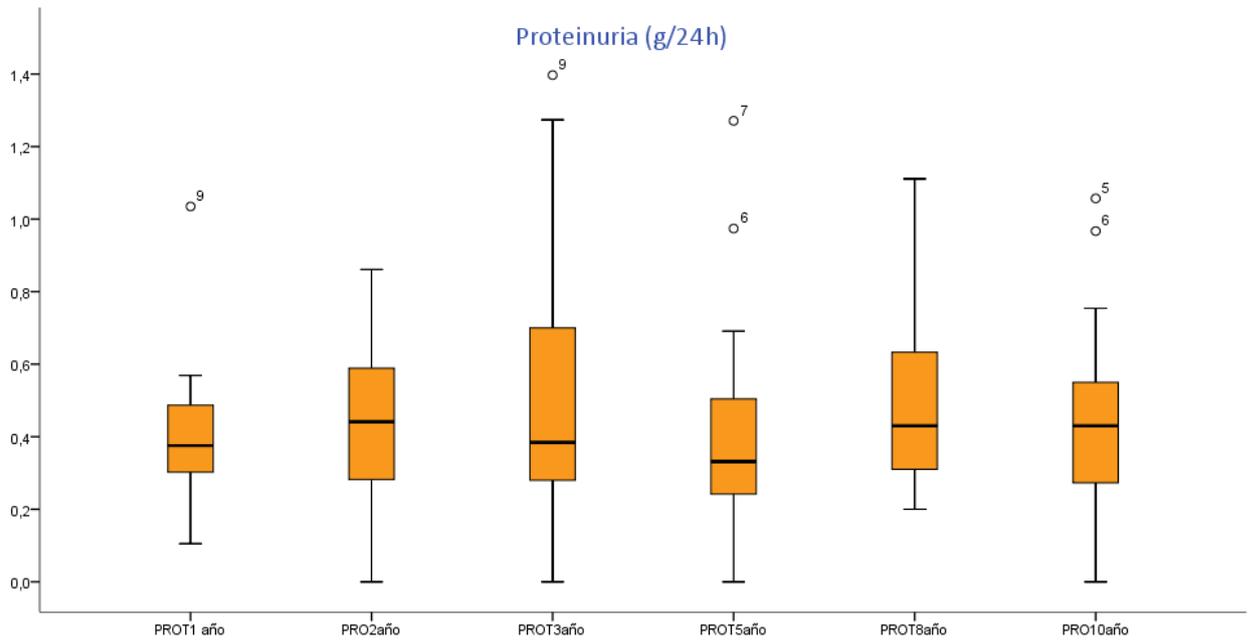
		<b>TAD 1<sup>er</sup> año</b>	<b>TAD 3<sup>er</sup> año</b>	<b>TAD 5<sup>o</sup> año</b>	<b>TAD 8<sup>o</sup> año</b>	<b>TAD 10<sup>o</sup> año</b>
<b>1981-2001</b>	<b>Media</b>	80,8	80,2	79,9	78,0	78,0
	<b>D.T.</b>	9,9	8,9	9,1	9,5	8,9
<b>2002-2016</b>	<b>Media</b>	75,7	76,5	74,9	74,5	75,1
	<b>D.T.</b>	8,8	9,7	9,6	7,9	7,9
	<b>p</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>

Observamos un descenso de la proteinuria anual en los últimos años. Figura 49

**Figura 49. Media proteinuria (g/24h) según año de trasplante.**

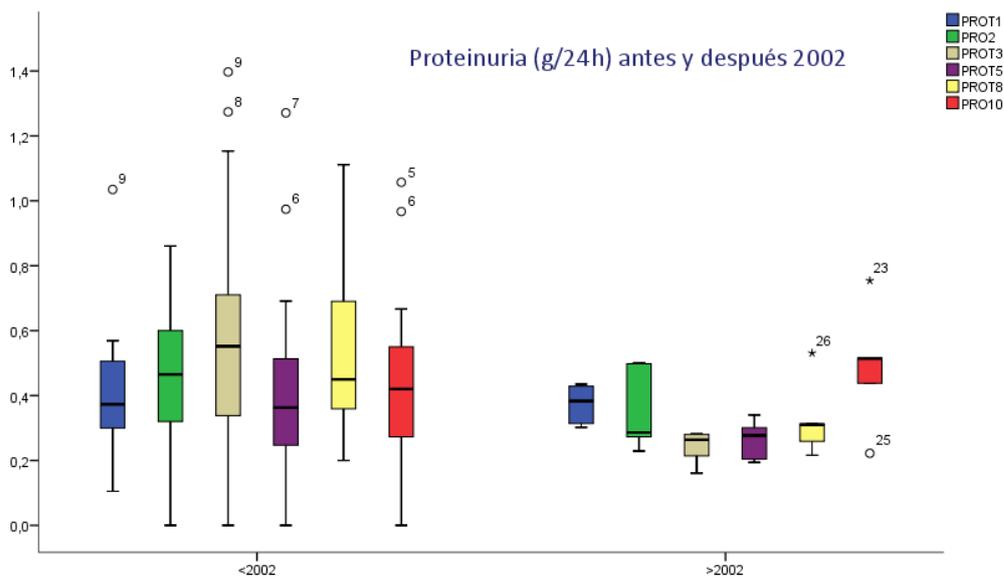
La proteinuria se incrementa ligeramente a lo largo de la evolución del trasplante, siendo mayor al 8<sup>o</sup> y 10 año. Figura 50.

**Figura 50. Proteinuria (g/24h) al año, 2º, 3º, 5º, 8º y 10 año.**



Existe un descenso leve de la proteinuria en el segundo período estudiado respecto al primero. Figura 51.

**Figura 51. Proteinuria (g/24h) al año, 2º, 3º, 5º, 8º y 10º año según el período de trasplante (1981-2001 y 2002-2016)**



Respecto a la inmunosupresión, se evidencia un cambio de CSA a Tacrolimus a partir de 2002, no sólo cambió la inmunosupresión, también los niveles de tacrolimus disminuyeron respecto al período anterior

No existen diferencias en los niveles de ciclosporina A medidos por C2 aunque son menores a partir del primer año y si existen diferencia en los niveles de tacrolimus, siendo estos menores en el segundo período en los cinco primeros años (Tablas 39 y 40).

**Tabla 39. Niveles de ciclosporina A (C2) en ng/ml (Csa) al año, 3<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> año durante los períodos 1981-2001 y 2002-2016.**

		<b>Csa 1<sup>er</sup> año</b>	<b>Csa 3<sup>er</sup> año</b>	<b>Csa 5<sup>o</sup> año</b>	<b>Csa 8<sup>o</sup> año</b>	<b>Csa 10<sup>o</sup> año</b>
1981-2001	Media	613,3	675,0	666,1	602,2	619,7
	D.T.	30,3	234,1	209,6	179,1	173,9
2002-2016	Media	820,7	661,4	637,0	585,6	579,2
	D.T.	290	224,8	217,2	193,8	302,2
<b>p</b>		<b>0.114</b>	<b>0.749</b>	<b>0.444</b>	<b>0.760</b>	<b>0.224</b>

**Tabla 40. Niveles de tacrolimus (C0) en ng/ml (TAC) al año, 3<sup>er</sup> año, 5<sup>o</sup> año, 8<sup>o</sup> año y 10<sup>o</sup> año durante los períodos 1981-2001 y 2002-2016.**

		<b>TAC 1<sup>er</sup> año</b>	<b>TAC 3<sup>er</sup> año</b>	<b>TAC 5<sup>o</sup> año</b>	<b>TAC 8<sup>o</sup> año</b>	<b>TAC 10<sup>o</sup> año</b>
<b>1981-2001</b>	<b>Media</b>	8,8	8,1	7,3	6,6	6,7
	<b>D.T.</b>	3,2	2,7	2,9	2,3	2,6
<b>2002-2016</b>	<b>Media</b>	7,6	7,1	6,4	6,5	7,0
	<b>D.T.</b>	2,7	2,8	2,1	2,5	11,0
<b>p</b>		<b>0.000</b>	<b>0.00</b>	<b>0.021</b>	<b>0.394</b>	<b>0.016</b>

La edad del receptor se ha incrementando casi 1 año por cada año de seguimiento desde el inicio del trasplante renal. Figura 52.

**Figura 52. Edad del receptor según año de trasplante.**

El porcentaje de pacientes que presentan ECV previa al trasplante se ha mantenido estable con ligero aumento durante los últimos años.Figura 53.

**Figura 53. Pacientes con Enfermedad cardiovascular previa al trasplante según año (%).**

La prevalencia de HVI se ha mantenido estable aunque representa al 40 -60% de los pacientes anualmente.Figura 54

**Figura 54. Pacientes con hipertrofia ventricular izquierda pretrasplante (%)**

La frecuencia de diabetes pre-trasplante se ha incrementado desde un 0% antes de los 90 hasta un 30% los últimos años.Figura 55.

**Figura 55. Pacientes con diabetes pretrasplante según año (%).**

La diabetes postrasplante se ha incrementado un 8% en el período 2002-2016 respecto al período 1981-2001.Figura 56.

**Figura 56. Pacientes con diabetes postrasplante según año (%).**

El hábito de fumar pre-trasplante se ha incrementado en los 10 últimos años.Figura 57.

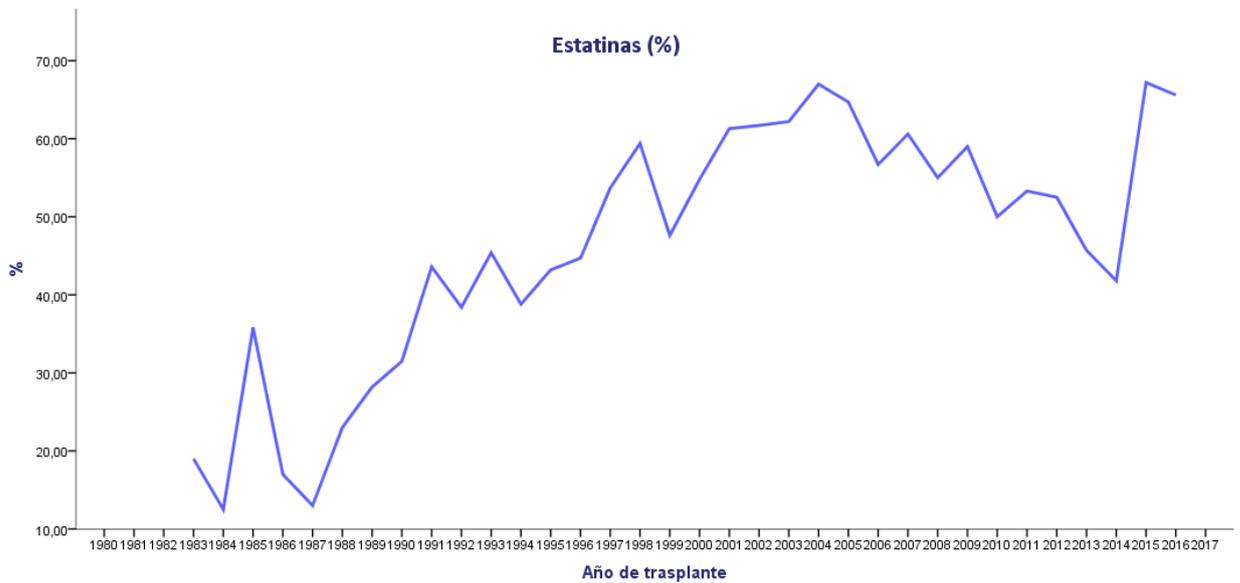
**Figura 57. Pacientes fumadores pretrasplante (%)**

A pesar de los esfuerzos por recomendar el abandono del tabaco, todavía fuma un 30% de los pacientes. Figura 58.

**Figura 58. Pacientes fumadores postrasplante (%)**

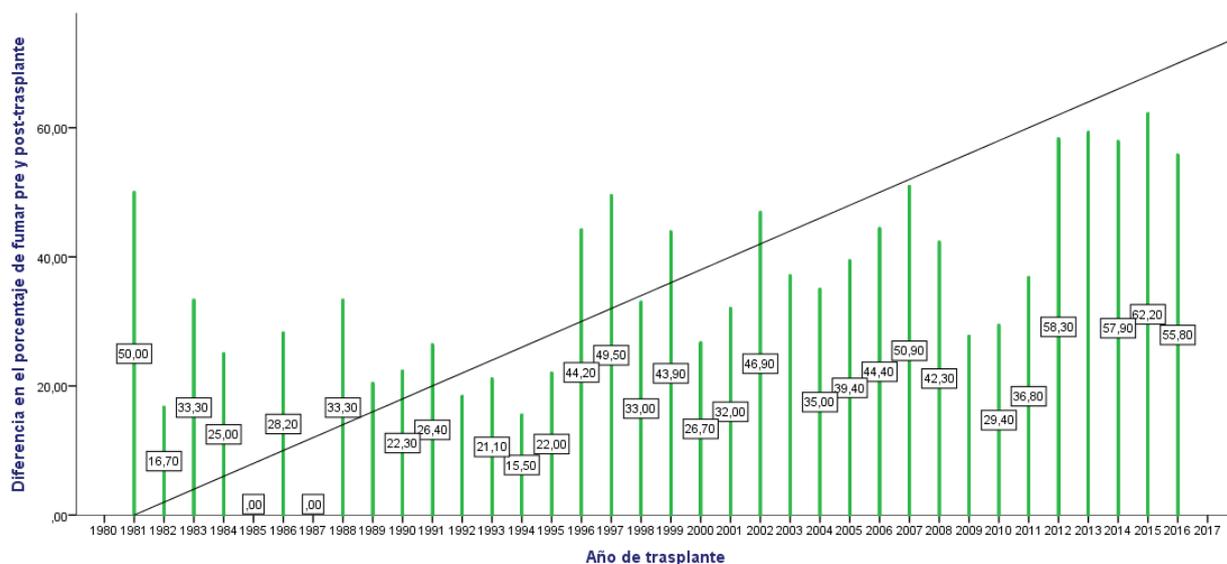
El porcentaje de uso de estatinas se ha incrementado en los últimos 15 años un 20%. Figura 59.

**Figura 59. Porcentaje de uso de estatinas por año de trasplante**



Ha habido un incremento en la diferencia de los pacientes que fuman antes y después del trasplante en los últimos años. Figura 60

**Figura 60. Diferencia en hábito tabáquico pre y postrasplante**



La tabla 41 pone de manifiesto la comparación de los factores de riesgo cardiovascular estudiados en los dos períodos de tiempo (antes y después de 2002), siendo significativos la edad, la diabetes, fumar, cifras de colesterol, proteinuria, uso de estatinas y control de la TAS y TAD.

**Tabla 41. Comparación de incidencias y factores de riesgo de evento coronario antes y después del año 2002.**

	<i>Año 2002</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. Est.</i>	<i>p</i>
<b>Nº eventos/año</b>	Antes	8,38	5,87	0,029
	Después	4,53	3,31	
<b>Porcentaje ECV Media</b>	Antes	19,02	10,47	0,859
	Después	19,46	3,24	
<b>HVI media</b>	Antes	41,94	9,69	0,772
	Después	42,92	9,99	
<b>Diabetes post-Trasplante media</b>	Antes	14,67	11,96	0,000
	Después	26,47	4,97	
<b>Diabetes pre-Trasplante media</b>	Antes	4,62	5,57	0,000
	Después	16,00	5,79	

<b>Fumar Pre-Trasplante media</b>	Antes	44,98	11,06	0,000
	Después	63,45	14,66	
<b>Fumar Pos-Trasplante media</b>	Antes	18,22	12,98	0,934
	Después	17,89	9,14	
<b>Proteinuria MEDIA</b>	Antes	0,50	0,20	0,014
	Después	0,35	0,14	
<b>Hemoglobina MEDIA</b>	Antes	13,60	1,19	0,646
	Después	13,47	0,34	
<b>Creatinina MEDIA</b>	Antes	1,71	0,19	0,252
	Después	1,65	0,12	
<b>Colesterol MEDIA</b>	Antes	211,13	17,29	0,000
	Después	178,43	4,38	
<b>TAS MEDIA</b>	Antes	133,51	2,64	0,000
	Después	129,21	2,65	
<b>TAD MEDIA</b>	Antes	79,65	2,65	0,000
	Después	74,81	1,28	
<b>ESTATINAS (%)</b>	Antes	37,4	15	0,000
	Después	57,5	7,7	
<b>FUMAR PRE – POSTRASPLANTE (%)</b>	Antes	26,7	13	0,000
	Después	45,5	11	

El nº de eventos coronarios ha disminuido en los últimos 15 años. Figura 61. Se observa que el nº medio de eventos en el primer período es  $8,3 \pm 5,8$  mientras que en el segundo período desciende a  $4,5 \pm 3,3$ ,  $p=0,02$ .

El balance final de un menor número de eventos en el segundo período coincide con disminución de las cifras de colesterol, creatinina, proteinuria, TAS y TAD, porcentaje de uso de estatinas y aumento en el porcentaje de disminución del hábito de fumar, que contrarresta el aumento en la edad de los pacientes y de la diabetes. Otros factores como HVI, ECV y Hb permanecen sin cambios.

**Figura 61. Nº de eventos coronarios (angor o infarto) por año.**

#### 11.4 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA y PRONÓSTICO

#### **11.4.1 TRATAMIENTO MEDICO**

El tratamiento de la enfermedad coronaria no difiere respecto al de la población general. Se basa en tratamiento médico, que consiste en inhibidores de la agregación plaquetaria: aspirina y clopidogrel, el control lipémico fundamentalmente con estatinas, que son más frecuentes en el segundo período, el tratamiento adecuado de la tensión arterial, el control adecuado de la glucemia en pacientes diabéticos, las modificaciones en el estilo de vida encaminadas a obtener el peso ideal y ejercicio físico adecuado e individualizado y evitar fumar. La inmunosupresión tiende a la individualización y la retirada de esteroides se realiza mayormente en función de necesidades clínicas por efectos adversos que en el beneficio cardiovascular. Otros aspectos son el tratamiento del metabolismo calcio-fósforo, el control del hiperparatiroidismo, el control de la osteoporosis, el manejo adecuado de la anemia y en los últimos años el manejo de la hipertrofia ventricular izquierda, ya sea con inhibidores de los mineralocorticoides, empleo de IECAS o ARA II, o incluso el cierre de la fístula AV. Respecto a la indicación de i-MTOR, aunque se ha demostrado en alguna publicación la regresión de la HVI, no hay datos que apoyen esta indicación, probablemente porque en la génesis de la hipertrofia influyen diversos factores y el empleo de i-MTOR solo sea un factor individual más.

#### **11.4.2 CARACTERISTICAS CLINICAS Y ANATOMICAS SEGÚN TRATAMIENTO**

Desde el empleo de angiografía coronaria para el diagnóstico de oclusión coronaria se conocen dos tratamientos empleados en la población general que son la angioplastia con colocación de stent y la cirugía mediante la colocación de un by-pass que evite la oclusión coronaria. De 177 pacientes estudiados que recibieron algún tipo de tratamiento, un 56,5% recibieron sólo tratamiento médico, un 31% recibieron técnicas percutáneas (IPC) mediante angioplastia + stent, y un 19,5% recibieron cirugía con By pass. Los pacientes a los que se les realizó cirugía eran más jóvenes ( $47.1 \pm 11$  años) que a los pacientes con IPC ( $54.7 \pm 11.7$  años) y los pacientes con sólo tratamiento médico ( $51 \pm 11.6$  años), ( $p=0.021$ ). Sólo un 7,1% de pacientes a los que se les realizó cirugía tenían más de 60 años de edad, frente a un 44% que recibieron IPC o un 48% que recibieron tratamiento médico, ( $p=0.021$ ).

El colesterol medio era inferior en los pacientes con angioplastia que bajo tratamiento médico o cirugía ( $p=0.004$ ). Asimismo los paciente con mayor grado de estenosis recibían IPC ( $87.14\% \pm 18.49$ ) o cirugía ( $80.26\% \pm 29.46$ ), frente a los que el grado de estenosis era menor

(43.24%±43.23) que recibían tratamiento médico (p<0.001). No se objetivan diferencias en la creatinina, proteinuria o TA (TASy TAD).

El nº de vasos afectados se asocian con el tipo de tratamiento, así los pacientes sometidos a cirugía tenían una media de 2.4±1 de vasos afectado frente a 1.89±0,8 en IPC o 1.15±1 en los que reciben tratamiento médico (p<0.001).

Un 53% de los varones recibía tratamiento mediante IPC o cirugía frente al 16% de las mujeres (p<0.001). El tratamiento inmunosupresor fue con tacrolimus en el 53% de los pacientes que recibía angioplastia o cirugía frente al 37% que recibía CSA (p=0.044). Los pacientes que recibían tratamiento mediante cirugía presentaban enfermedad multivaso el 85,7%, los que recibían angioplastia el 57% y los pacientes que recibían sólo tratamiento médico el 39%. (p=0.001). El tiempo de evolución post-evento coronario fue superior en los pacientes que recibieron IPC o cirugía frente a tratamiento (p<0,024).

Se evidencia recidiva de evento coronario en 6 pacientes con IPC (10,9%) y ninguno en cirugía, si bien los estudios angiográficos sólo se han realizado en los pacientes con clínica de angina o IAM, por lo que pacientes con cirugía podrían tener enfermedad coronaria y pacientes con IPC en los que no se realizó angiografía de control o los que recibieron tratamiento médico en los que tampoco se realizó coronariografía de control también podrían tener enfermedad coronaria. Los resultados quedan reflejados en la tabla 42.

**Tabla 42. Características clínicas en función del tratamiento de la enfermedad coronaria.**

	MEDICO	Angioplastia	By-pass	
	Media ±DT	Media ±DT	Media ±DT	p
Edad (años)	51.00±11.63	54.69±11.74	47.11±11.81	0.021
Tºdiálisis (año)	4.17±4.52	2.84±2.87	4.88±6.95	0.828
Creatinina alta (mg/dl)	2.60±1.81	2.26±1.09	2.37±1.66	0.805
Creatinina 1 año (mg/dl)	1.93±0.94	1.93±0.91	1.65±0.48	0.649
Creatinina media(mg/dl)	2.08±0.89	1.95±0.88	1.95±0.79	0.499
Colesterol basal (mg/dl)	162.14±45.32	145.61±40.15	141.05±30.34	0.023
Colesterol 1 año (mg/dl)	228.71±54.94	212.07±47.94	223.73±46.72	0.279
Colesterol medio (mg/dl)	217±46.29	190±37.81	209±44.24	0.004
Proteinuria media (g/24h)	0.82±;0.99	0.54±0.65	0.47±0.52	0.165
TAS media(mmHg)	140±11.38	138±6.74	137±7.85	0.389
TAD media(mmHg)	79±6.01	78±6.11	80±6.22	0.441
HB alta (g/dl)	11.41±2.18	11.46±1.93	11.12±1.61	0.610
HB 1 año (g/dl)	12.29±1.58	14.27±1.73	15.00±2.44	0.015
Fracción Eyección (%)	57.09±17.75	54.80±15.43	54.27±9.95	0.610

% Estenosis coronaria	43.24±43.23	87.14±18.49	80.26±29.46	0.000
Tº Evolución (años)	9.15±6.77	9.50±8.04	12.62±7.90	0.130
Tº Evol.postevento (años)	2.67±5.28	5.83±5.26	5.99±3.98	0.024
Nº vasos afectados	1.15±1.15	1.87±0.85	2.42±1.03	0.000
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>	<b>p</b>
Edad>60 años	27 (48.2%)	25 (44.6%)	4 (7.1%)	0.021
Sexo				0.000
Hombre	63 (47.4%)	50 (37.6%)	20 (15.0%)	
Mujer	37 (84.1%)	5 (11.4%)	2 (4.5%)	
Tº diálisis>1año	75 (55.1%)	44 (32.4%)	17 (12.5%)	0.836
ECV previa	40 (58.0%)	22 (31.9%)	7 (10.1%)	0.763
Diabetes pre-trasplante	13 (50.0%)	11 (42.3%)	2 (7.7%)	0.386
Diabetes post-trasplante	31 (50.0%)	25 (40.3%)	6 (9.7%)	0.156
HTA Pre-trasplante	90 (57.0%)	50 (31.6%)	18 (11.4%)	0.481
HTA Post-trasplante	99 (56.6%)	55 (31.4%)	21 (12.0%)	0.682
Tratamiento IS:				0.044
Csa	65 (64.4%)	25 (24.8%)	11 (10.9%)	
Tacrolimus	28 (45.2%)	26 (41.9%)	8 (12.9%)	
HVI	61 (64.2%)	24 (25.3%)	10 (10.5%)	0.234
ENF VASO				0.001
0-1	32 (55.2%)	23 (39.7%)	3 (5.2%)	
>2	21 (30.0%)	31 (44.3%)	18 (25.7%)	
Tronco común	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	0.346
D Anterior	24 (28.6%)	41 (48.8%)	19 (22.6%)	0.000
C Derecha	21 (29.6%)	36 (50.7%)	14 (19.7%)	0.010
Calcificación valvular	24 (52.2%)	17 (37.0%)	5 (10.9%)	0.773
2º Evento coronario	0 (0.0%)	6 (10,9%)	0 (0.0%)	0.001

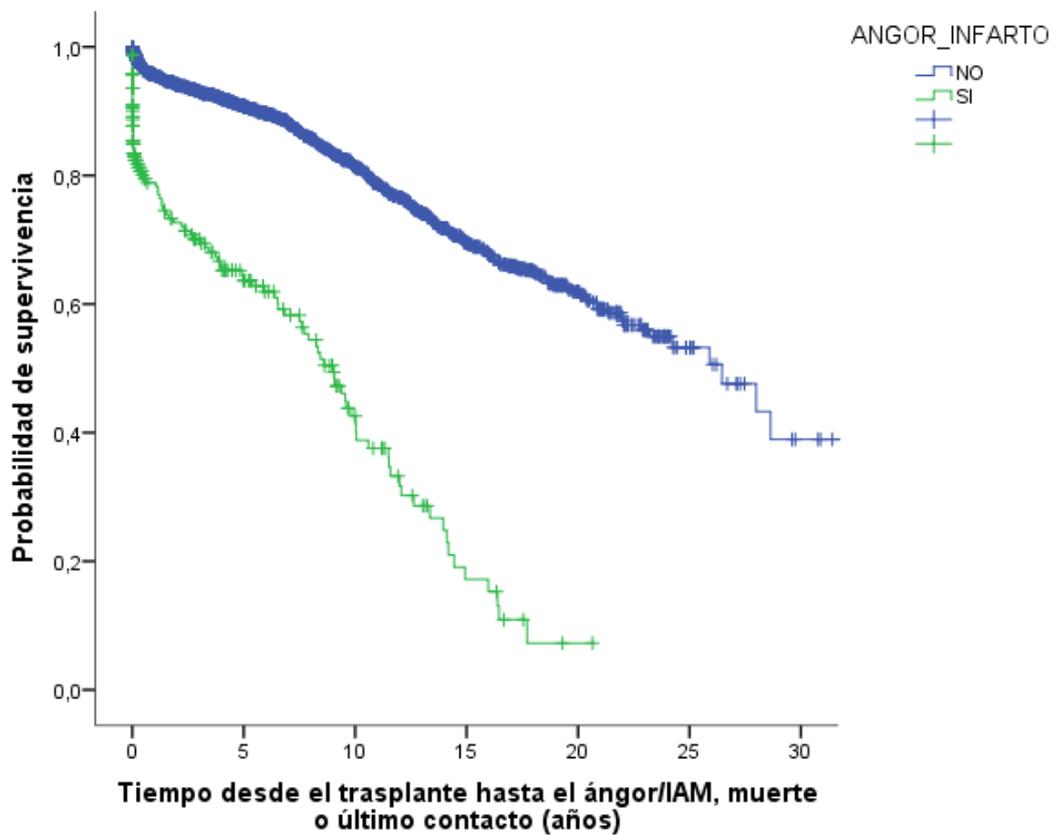
### 11.4.3. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y SUPERVIVENCIA RENAL

La supervivencia del paciente que presenta un evento coronario es 78,7% al año, 70,1% al 3<sup>er</sup> año, 63,7% al 5º año y 42,6% al 10º año, significativamente inferior a los pacientes que no presentan evento. Fig 62.

**Figura 62. Supervivencia paciente según tenga evento coronario o no.**

	1º mes	3º mes	1º año	2º año	3º año	5º año	10º año
Ángor/IAM No	99.1%	97.7%	95.7%	94.1%	93.1%	90.7%	81.4%
Ángor/IAM Sí	82.9%	81.8%	78.2%	72.7%	70.1%	63.7%	42.6%

Log Rank: 260.656; P=0.000

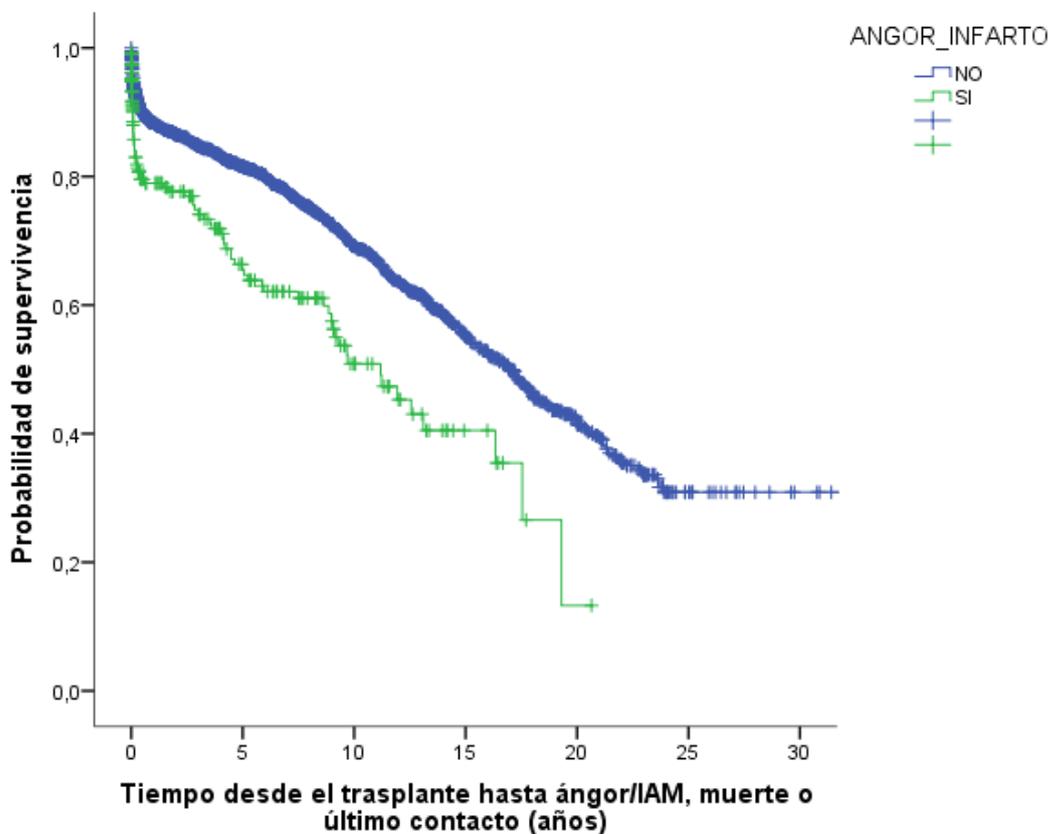


La supervivencia del injerto es significativamente menor en pacientes con evento coronario. El 88,4% de los pacientes sin evento coronario mantienen el injerto funcionando el primer año frente al 79,0% de los pacientes con evento coronario. Esta diferencia se objetiva en todo el seguimiento. Figura 63.

**Figura 63. Supervivencia del injerto según tenga evento coronario o no.**

	1º mes	3º mes	1º año	2º año	3º año	5º año	10º año
Ángor/IAM No	94.9%	91.9%	88.4%	86.6%	84.8%	81.6%	69.3%
Ángor/IAM Sí	87.4%	81.9%	79.0%	77.6%	74.8%	65.5%	50.9%

Log Rank: 27.858; P=0.000



#### 11.4.4. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y RENAL SEGÚN TRATAMIENTO EMPLEADO

De la totalidad de pacientes que sufrieron un evento coronario 112(45,7%) fallecieron. En el análisis univariado, la edad, sobre todo si es mayor de 60 años, la creatinina al mes, la

proteinuria el primer año, la presencia de ECV previa y la presencia de FRI y su duración se asociaban a mortalidad. Tabla 43.

**Tabla 43. Variables asociadas con mortalidad en pacientes con evento coronario.**

	Éxito sí n=112 (45.7%)	Éxito no n=133 (54.3%)	p	HR	IC 95%
	Media±DT	Media±DT			
Edad (años)	62.96±10.20	56.71±10.12	0.000	1.07	1.04-1.09
Tiempo en diálisis (años)	2.82±3.00	2.92±2.84	0.071	1.06	0.99-1.14
Colesterol 1º año (mg/dl)	232±47.81	217±51.31	0.670	1.00	0.99-1.00
Creatinina 1º mes(mg/dl)	2.54±1.62	2.49±1.70	0.002	1.19	1.06-1.34
Creatinina 1º año(mg/dl)	1.85±0.87	1.94±0.95	0.808	0.97	0.78-1.20
Proteinuria al año (g/24h)	0.43±0.82	0.43±0.91	0.010	1.37	1.08-1.76
Tiempo de FRI (días)	16.79±13.84	14.45±11.29	0.003	1.03	1.01-1.05
% de Estenosis coronaria	67.22±37.78	59.41±42.96	0.524	1.01	0.99-1.01
Fracción de eyección (%)	57.01±15.53	56.68±16.62	0.566	1.01	0.99-1.01
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>			
Edad >60años	35 (31.5%)	32 (24.1%)	0.000	2.91	1.88-4.50
Tiempo en diálisis >1año	84 (77.8%)	99 (75.6%)	0.358	1.24	0.78-1.97
Diabetes pre-trasplante	18 (16.4%)	16 (12.0%)	0.700	1.11	0.64-1.92
Diabetes post-trasplante	40 (36.4%)	45 (33.8%)	0.364	0.82	0.55-1.24
HTA pre-trasplante	99 (90.8%)	118 (89.4%)	0.292	1.42	0.73-2.73
HTA post-trasplante	111 (100%)	132 (99.2%)	0.829	20.22	--
HVI basal	70 (66.0%)	67 (56.3%)	0.025	1.59	1.05-2.38
HVI post-trasplante	89 (84.0%)	93 (74.4%)	0.315	1.31	0.77-2.22
ECV previa	47 (42.3%)	41 (30.8%)	0.000	2.55	1.72-3.77
FRI	63 (57.3%)	67 (50.8%)	0.007	1.70	1.15-2.51
Sexo hombre	85 (75.9%)	97 (72.9%)	0.976	1.01	0.65-1.55
Fumador pre-trasplante	44 (62.0%)	44 (68.8%)	0.710	0.91	0.56-1.48
Fumador post-trasplante	14 (22.6%)	17 (27.4%)	0.130	0.62	0.34-1.14
Vasos afectados			0.218	1.57	0.76-3.23
Ninguno	9 (16.7%)	27 (28.4%)			
≥1 vaso	45 (83.3%)	68 (71.6%)			
Vasos afectados ≥3	16 (29.6%)	25 (26.3%)	0.944	1.02	0.56-1.84

Sin embargo FRI o su duración y la proteinuria el primer año, no estaban asociadas a mortalidad en el primer trimestre, mientras que los otros factores si.Tabla 44

**Tabla 44. Variables asociadas con mortalidad en el primer trimestre de los pacientes con evento coronario.**

	<b>Éxito sí</b>	<b>Éxito no</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>n=40 (43.0%)</b>	<b>n=53 (57.0%)</b>			
	<b>Media±DT</b>	<b>Media±DT</b>			
Edad (años)	63,80± 9,00	56.24±0.07	0.000	1.07	1.03-1.11
Tiempo en diálisis (años)	3.62±4.01	3.50±3.44	0.469	1.03	0.94-1.12
Creatinina 1º mes(mg/dl)	2.74±1.91	3.47±2.25	0.041	0.81	0.66-0.99
Tiempo de FRI (días)	19.31±15.49	18.21±12.85	0.717	0.99	0.96-1.02
% de Estenosis coronaria	43.83±31.51	61.05±43.32	0.225	1.01	0.99-1.02
Fracción de eyección (%)	59.23±16.20	57.99±16.41	0.954	0.99	0.97-1.02
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>			
Edad >60años	19 (47.5%)	16 (30.2%)	0.010	2.30	1.22-4.35
Tiempo en diálisis >1año	32 (82.1%)	44 (83.0%)	0.945	1.02	0.45-2.33
Diabetes pre-trasplante	6 (15.4%)	6 (11.3%)	0.431	1.42	0.59-3.41
Diabetes post-trasplante	15 (38.5%)	16 (30.2%)	0.208	1.52	0.79-2.93
HTA pre-trasplante	37 (94.9%)	52 (98.1%)	0.613	0.69	0.16-2.88
HTA post-trasplante	39 (100%)	52 (98.1%)	0.707	20.52	--
HVI basal	29 (78.4%)	32 (68.1%)	0.236	1.60	0.73-3.53
HVI post-trasplante	30 (81.1%)	35 (74.5%)	0.561	1.27	0.56-2.90
ECV previa	25 (62.5%)	24 (45.3%)	0.012	2.33	1.20-4.52
FRI	27 (69.2%)	32 (60.4%)	0.755	1.11	0.56-2.20
Sexo hombre	27 (67.5%)	39 (73.6%)	0.899	0.95	0.49-1.86
Fumador pre-trasplante	15 (62.5%)	16 (61.5%)	0.949	1.02	0.44-2.35
Fumador post-trasplante	3 (14.3%)	4 (15.4%)	0.551	1.46	0.42-5.06
Vasos afectados			0.073	3.96	0.88-17.88
Ninguno	2 (11.1%)	12 (29.3%)			
≥1 vaso	16 (88.9%)	29 (70.7%)			
Vasos afectados ≥3	6 (33.3%)	10 (24.4%)	0.446	1.48	0.53-4.06

Durante el período 1981-2001, además de la edad, ECV, proteinuria, creatinina, FRI y duración aparecía la enfermedad coronaria de tres vasos como asociación con mortalidad. Tabla 45.

**Tabla 45. Variables asociadas a mortalidad de los pacientes con evento coronario en el período 1981-2001**

	<b>Éxito sí</b>	<b>Éxito no</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>n=87 (49.4%)</b>	<b>n=89 (50.6%)</b>			
	<b>Media± DT</b>	<b>Media± DT</b>			
Edad (años)	62.49±10.56	55.55±10.19	0.000	1.06	1.03-1.09
Tiempo en diálisis (años)	2.56±2.82	2.78±3.07	0.242	1.05	0.96-1.14

Colesterol 1º año(mg/dl)	238±45.82	232±48.02	0.647	1.00	0.99-1.00
Creatinina 1º mes(mg/dl)	2.66±1.74	2.61±1.92	0.000	1.24	1.10-1.40
Creatinina 1º año(mg/dl)	1.84±0.88	1.96±0.93	0.778	0.96	0.77-1.21
Proteinuria al año (g/24h)	0.42±0.83	0.41±0.93	0.004	1.47	1.13-1.93
Tiempo de FRI(días)	17.47±14.48	14.64±12.00	0.002	1.03	1.01-1.05
% de Estenosis coronaria	66.59±38.46	47.74±44.82	0.573	1.00	0.99-1.01
Fracción de eyección (%)	57.7±8 16.43	48.05±57.78	0.442	1.00	0.99-1.03
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>			
Edad >60años	19 (22.1%)	11 (12.4%)	0.000	2.90	1.70-4.94
Tiempo en diálisis >1año	64 (75.3%)	63 (71.6%)	0.657	1.12	0.67-1.85
Diabetes pre-trasplante	11 (12.8%)	6 (6.7%)	0.667	1.15	0.59-2.25
Diabetes post-trasplante	29 (33.7%)	28 (31.5%)	0.200	0.73	0.46-1.17
HTA pre-trasplante	75 (88.2%)	75 (85.2%)	0.491	1.26	0.65-2.44
HTA post-trasplante	87 (100%)	88 (98.9%)	0.844	20.27	--
HVI basal	51 (61.4%)	48 (57.8%)	0.103	1.44	0.92-2.26
HVI post-trasplante	70 (84.3%)	72 (81.8%)	0.472	1.24	0.68-2.28
ECV previa	34 (39.5%)	22 (24.7%)	0.000	2.69	1.73-4.20
FRI	48 (55.2%)	41 (46.6%)	0.011	1.74	1.13-2.69
Sexo hombre	66 (75.9%)	62 (69.7%)	0.775	1.07	0.65-1.76
Fumador pre-trasplante	31 (57.4%)	25 (64.1%)	0.681	0.89	0.51-1.54
Fumador post-trasplante	11 (23.9%)	12 (33.3%)	0.214	0.64	0.32-1.28
Vasos afectados			0.237	1.64	0.72-3.77
Ninguno	7 (18.9%)	23 (41.1%)			
≥1 vaso	30 (81.1%)	33 (58.9%)			
Vasos afectados ≥3	11 (29.7%)	9 (16.1%)	0.000	0.98	1.00-2.04

En cambio en el período 2002-2016, sólo la edad estaba asociada a mortalidad. Tabla 46

**Tabla 46. Variables asociadas a mortalidad en pacientes con evento coronario en el período 2002-2016.**

	<b>Éxito sí n=24 (35.3%)</b>	<b>Éxito no n=44 (64.7%)</b>			
	<b>Media±DT</b>	<b>Media±DT</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>
Edad (años)	64.43±8.67	59.16±9.64	0.006	1.09	1.02-1.16
Tiempo en diálisis (años)	3.74±3.47	3.22±2.29	0.285	1.08	0.936-1.25
Colesterol 1º año(mg/dl)	191±43.04	184±43.43	0.461	1.00	0.99-1.02
Creatinina 1º mes(mg/dl)	2.07±0.95	2.24±1.13	0.882	1.05	0.64-1.60
Creatinina 1º año(mg/dl)	1.89±0.79	1.88±0.98	0.989	0.95	0.42-2.05
Proteinuria al año (g/24h)	0.72±0.52	0.49±0.86	0.941	1.08	0.46-2.19
Tiempo de FRI (días)	14.46±11.53	14.16±10.31	0.437	1.02	0.98-1.09
% de Estenosis coronaria	72.93±34.42	77.76±32.84	0.680	0.97	0.93-1.01
Fracción de eyección (%)	55.68±12.39	54.51±15.86	1.000	1.00	0.99-1.02
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>			
Edad >60años	15 (62.5%)	21 (47.7%)	0.077	2.20	0.99-5.28
Tiempo en diálisis >1año	20 (87.0%)	36 (86.7%)	0.382	1.71	0.56-5.98
Diabetes pre-trasplante	6 (26.1%)	10 (22.7%)	0.478	0.63	0.25-2.01
Diabetes post-trasplante	10 (43.5%)	17 (38.6%)	0.700	1.10	0.42-2.84
HTA pre-trasplante	24 (100%)	43 (97.7%)	0.583	21.59	---
HTA post-trasplante	24 (100%)	44 (100%)	--	--	--

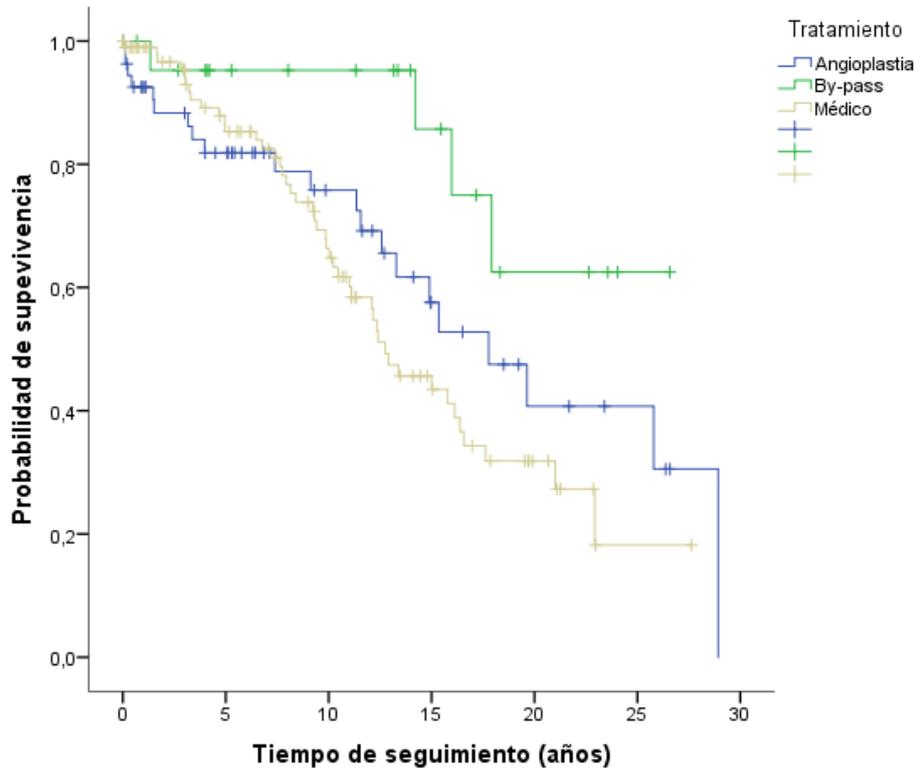
HVI basal	18 (81.8%)	19 (52.8%)	0.090	2.54	0.83-7.74
HVI post-trasplante	18 (81.8%)	19 (52.8%)	0.172	2.18	0.78-6.42
ECV previa	13 (54.2%)	19 (43.2%)	0.204	1.72	0.72-4.02
FRI	15 (65.2%)	26 (59.1%)	0.490	1.36	0.53-3.33
Sexo hombre	18 (75.0%)	35 (79.5%)	0.459	0.70	0.23-1.77
Fumador pre-trasplante	12 (75.0%)	19 (76.0%)	0.548	0.70	0.23-2.28
Fumador post-trasplante	2 (13.3%)	5 (19.2%)	0.466	0.57	0.12-2.55
Vasos afectados			0.701	0.74	0.16-3.37
Ninguno	2 (12.5%)	4 (10.3%)			
≥1 vaso	14 (87.5%)	35 (89.7%)			
Vasos afectados ≥3	5 (31.3%)	16 (41.0%)	0.891	0.92	0.31-2.76

Cuando comparamos los resultados desde el momento del evento coronario los resultados, favorecen a los pacientes que son tratados mediante cirugía que mediante angioplastia o tratamiento médico. Fig64.

**Figura 64. Supervivencia de los pacientes según el tratamiento empleado desde el momento del evento coronario.**

	<b>3 meses</b>	<b>1º año</b>	<b>5º año</b>	<b>10º año</b>
Angioplastia	94.4%	92.5%	81.9%	75.8%
By-pass	100.0%	100.0%	95.2%	95.2%
Médico	99.0%	99.0%	85.3%	66.3%

Log Rank=7.822; p=0.020



Estos resultados, en cambio no son valorables cuando realizamos un análisis de riesgos competitivos, ya que no muestran mejoría en los pacientes tratados con cirugía frente a IPC.

Las variables que se asocian a pérdida renal son similares a la población general. En este caso son la creatinina basal, al año o creatinina media ( $p < 0,001$ ), la proteinuria media ( $p < 0,001$ ) y la TAS ( $p < 0,001$ ). Tabla 47

**Tabla 47. Variables asociadas a pérdida renal en pacientes con evento coronario**

	<b>Pérdida sí n=81 (33.1%)</b>	<b>Pérdida no n=164 (66.9%)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>Media± DT</b>	<b>Media± DT</b>			
Edad	47.11± 12.36	53.52±10.66	0.618	1.00	0.97-1.01
Tiempo en diálisis (años)	2.79± 2.76	2.92±2.99	0.416	0.96	0.88-1.05
Colesterol 1º año	224±53.50	224±48.75	0.220	1.00	0.99-1.00
Creatinina 1º mes	2.76±2.03	2.40±1.45	<b>0.011</b>	1.18	1.04-1.34
Creatinina 1º año	2.13±1.10	1.79±0.79	<b>0.000</b>	1.46	1.18-1.79
Proteinuria al año	0.41± 0.82	0.44±0.88	<b>0.965</b>	0.99	0.76-1.31

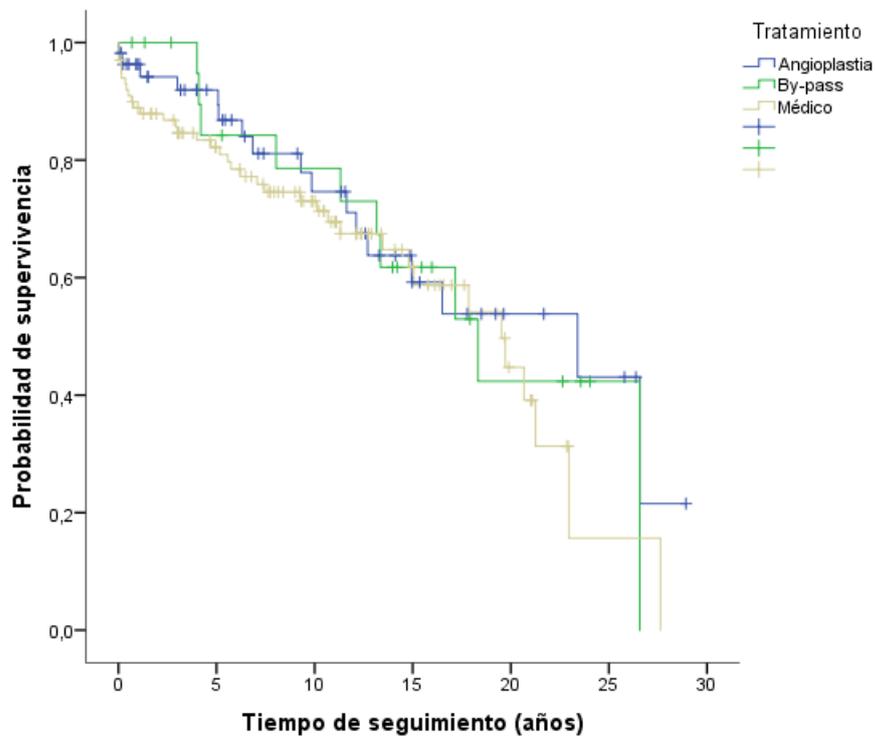
Tiempo de FRI	17.08±11.79	14.93±12.89	0.387	1.01	0.99-1.04
% de estenosis	56.70±43.59	65.88±39.37	0.822	1.00	0.99-1.01
Fracción de eyección	55.64±18.93	57.41±14.57	0.121	1.00	0.97-1.01
Creatinina media	2.58±1.13	1.76± 0.64	0.000	1.70	1.45-1.99
Colesterol medio	219± 44.10	206±42.98	0.099	1.01	0.99-1.02
Proteinuria media	1.07± 1.15	0.49± 0.68	0.000	1.90	1.55-2.32
TAS	143±12.45	139±10.24	0.000	1.05	1.03-1.07
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº(%)</b>			
Edad >60años	16 (19.8%)	51 (31.3%)	0.347	1.33	0.73-2.41
Tiempo en diálisis >1año	61 (75.3%)	122 (77.2%)	0.965	1.01	0.60-1.71
Diabetes mellitus pretx	8 (9.9%)	26 (16.0%)	0.773	0.88	0.38-2.05
Diabetes mellitus postx	28 (34.6%)	57 (35.2%)	0.767	1.08	0.67-1.74
HTA pretx	72 (88.9%)	145 (90.6%)	0.440	1.36	0.62-2.97
HTA postx	80 (98.8%)	163 (100%)	1.000	1.00	--
HVI basal	45 (62.5%)	92 (60.1%)	0.208	1.36	0.84-2.20
HVI postx	58 (75.3%)	124 (80.5%)	0.090	1.55	0.94-2.56
ECV previa	23 (28.4%)	65 (39.9%)	0.355	0.79	0.47-1.31
FRI	39 (48.1%)	91 (56.5%)	0.638	0.90	0.57-1.42
Sexo hombre	54 (66.7%)	61 (64.9%)	0.240	0.75	0.47-1.21
Fumador pretx	27 (65.9%)	61 (64.9%)	0.394	1.35	0.68-2.67
Fumador postx	14 (35.9%)	17 (20.0%)	0.104	1.76	0.89-3.48
Vasos afectados			0.962	0.99	0.54-1.79
Ninguno	18 (32.1%)	18 (19.4%)			
≥1 vaso	38 (67.9%)	75 (80.6%)			
Vasos afectados ≥3	15 (26.8%)	26 (28.0%)	0.584	1.19	0.64-2.21

La supervivencia del injerto es mejor al año y similar a los 5 y 10 años cuando los comparamos desde el momento del evento coronario. Figura 65.

**Figura 65. Supervivencia del injerto según el tratamiento empleado desde el momento del evento coronario.**

	<b>3 meses</b>	<b>1º año</b>	<b>5º año</b>	<b>10º año</b>
Angioplastia	96.3%	96.3%	91.9%	74.6%
By-pass	100.0%	100.0%	84.2%	78.6%
Médico	94.0%	88.9%	82.2%	73.0%

Log Rank=1.255; p=0.534



Ciando realizamos un análisis empleando el MRC tampoco encontramos diferencias en la supervivencia del injerto en función del tratamiento empleado.

En el análisis de Cox, tras ajustar por la edad del paciente, el hábito tabáquico , la presencia de ECV previos, el tratamiento a que se le somete, los niveles de colesterol, creatinina, proteinuria y la TAS y si el pacientes presenta o no diabetes, se objetiva que la edad ,el colesterol medio y la TAS son factores predictivos de mortalidad. Tabla 48.

La tasa incidencia de mortalidad coronaria es 0.6/100 pacientes año, cifra que ha descendido en el último período 2002-2016 a 0.4/100 pacientes año, respecto al primer período estudiado 1981-2001 que es de 0.7/100 pacientes año. También coincide con una disminución de la tasa de muerte no coronaria (Tabla 11).

Aunque la presencia de ECV previa no es un factor de riesgo de mortalidad, la tasa de mortalidad en estos pacientes es de  $50/3075=1,6$  casos/100 pacientes año seguimiento, frente a  $79/18199,43=0,43$  por 100 pacientes año en los que no presentan ECV previa.

**Tabla 48. Variables predictoras de muerte en pacientes con evento coronario (Regresión de Cox)**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Creatinina media (mg/dl)	,109	,261	,175	1	,675	1,116	,669	1,861
Tratamiento: cirugía	-2,075	,828	6,275	1	,012	,126	,025	,637
ECV previa	,409	,386	1,123	1	,289	1,505	,707	3,204
Edad receptor (años)	,081	,023	12,608	1	,000	1,085	1,037	1,134
Diabetes post-trasplante	-,161	,392	,169	1	,681	,851	,395	1,835
Colesterol medio (mg/dl)	,011	,005	5,535	1	,019	1,011	1,002	1,021
Proteinuria media (g/24h)	,156	,255	,377	1	,539	1,169	,710	1,926
Fumar	-,480	,469	1,047	1	,306	,619	,247	1,552
TAS (mm Hg)	-,056	,026	4,503	1	,034	,946	,898	,996

En el modelo de regresión implementado para predecir pérdida de injerto en pacientes con evento coronario, se objetiva que únicamente el nivel de creatinina se relaciona de forma significativa con la pérdida de injerto. El tratamiento mediante cirugía o angioplastia están en el límite de la significación, probablemente por toxicidad del contraste o isquemia en pacientes sometidos a cirugía. Tabla 49.

**Tabla 49. Variables predictoras de pérdida de injerto en pacientes con evento coronario (Regresión de Cox).**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Creatinina media (mg/dl)	1,676	,380	19,478	1	,000	5,344	2,539	11,249
ECV previa	-,173	,618	,078	1	,780	,841	,251	2,826
Edad receptor (años)	-,022	,023	,908	1	,341	,979	,936	1,023
Diabetes post-trasplante	-,113	,503	,050	1	,822	,893	,334	2,392
Colesterol medio (mg/dl)	-,006	,007	,850	1	,357	,994	,981	1,007
Proteinuria media (g/24h)	-,404	,496	,664	1	,415	,668	,252	1,765
Fumar	-,065	,492	,017	1	,895	,937	,358	2,456
TAS (mm Hg)	-,012	,029	,163	1	,687	,988	,934	1,046
Tratº angioplastia o cirugía	,987	,568	3,021	1	,082	2,682	,882	8,160

La supervivencia en los dos períodos de tiempo estudiados en los pacientes que han presentado evento coronario varía si empleamos K-M o si empleamos riesgos competitivos. Así si en el primer período la supervivencia era de 82,9%, 73,5%, 67,5% y 45,4% al 1, 3, 5 y 10º año respectivamente y en el segundo período era de 66,1%, 57,9% y 45,6% al 1, 3 y 5º año respectivamente e inferior al primer período. Figuras 66 y 67.

**Figura 66. Supervivencia del paciente (K-M) según presente evento coronario o no en período 1981-2001**

	1º mes	3º mes	1º año	3º año	5º año	10º año	20º año
Ángor/IAM No	98.6%	98.4%	94.2%	91.5%	89.1%	80.6%	61.0%
Ángor/IAM Sí	86.7%	86.0%	82.9%	73.5%	67.5%	45.4%	-

Log Rank: 147.314; P=0.000

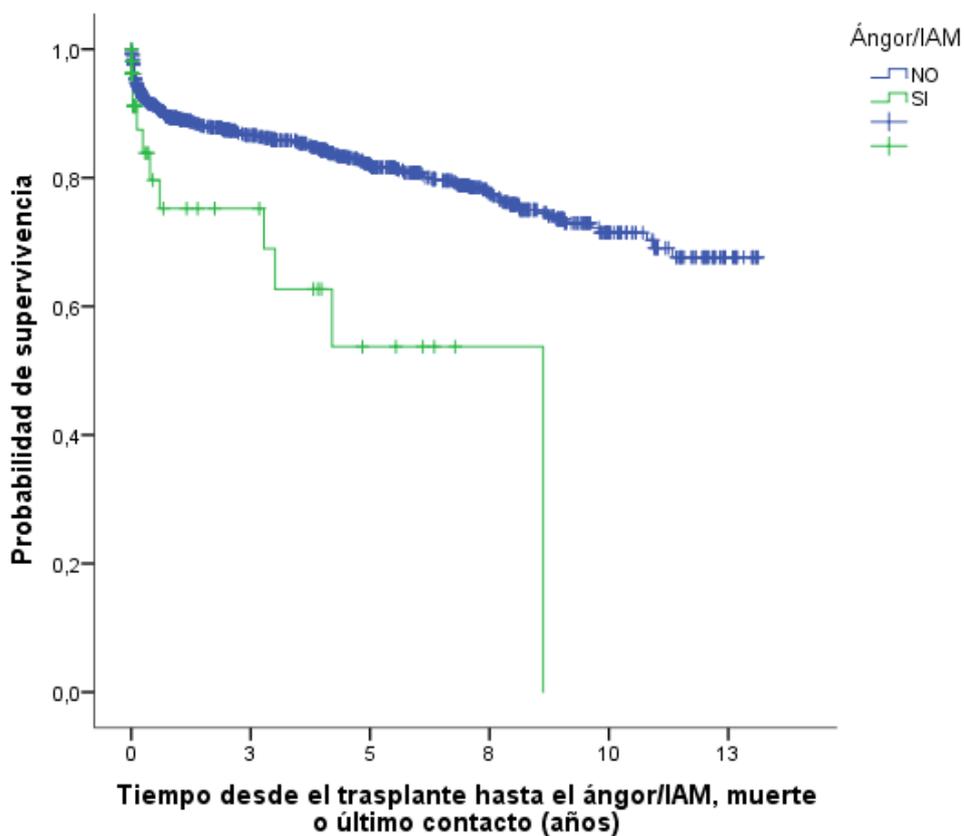
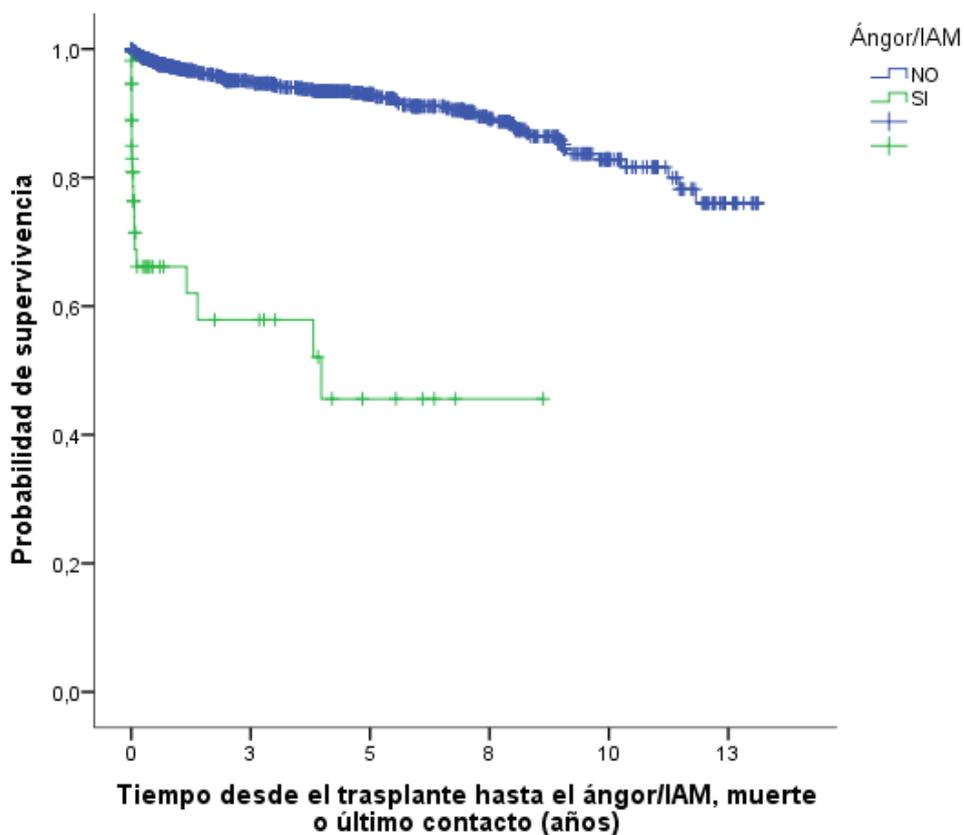


Figura 67. Supervivencia del paciente (K-M) según presente evento coronario o no en período 2002-2016.

	1º mes	3º mes	1º año	3º año	5º año	10º año	20º año
Ángor/IAM No	99.5%	98.9%	97.0%	94.5%	93.0%	82.8%	-
Ángor/IAM Sí	68.8%	66.1%	66.1%	57.9%	45.6%	-	-

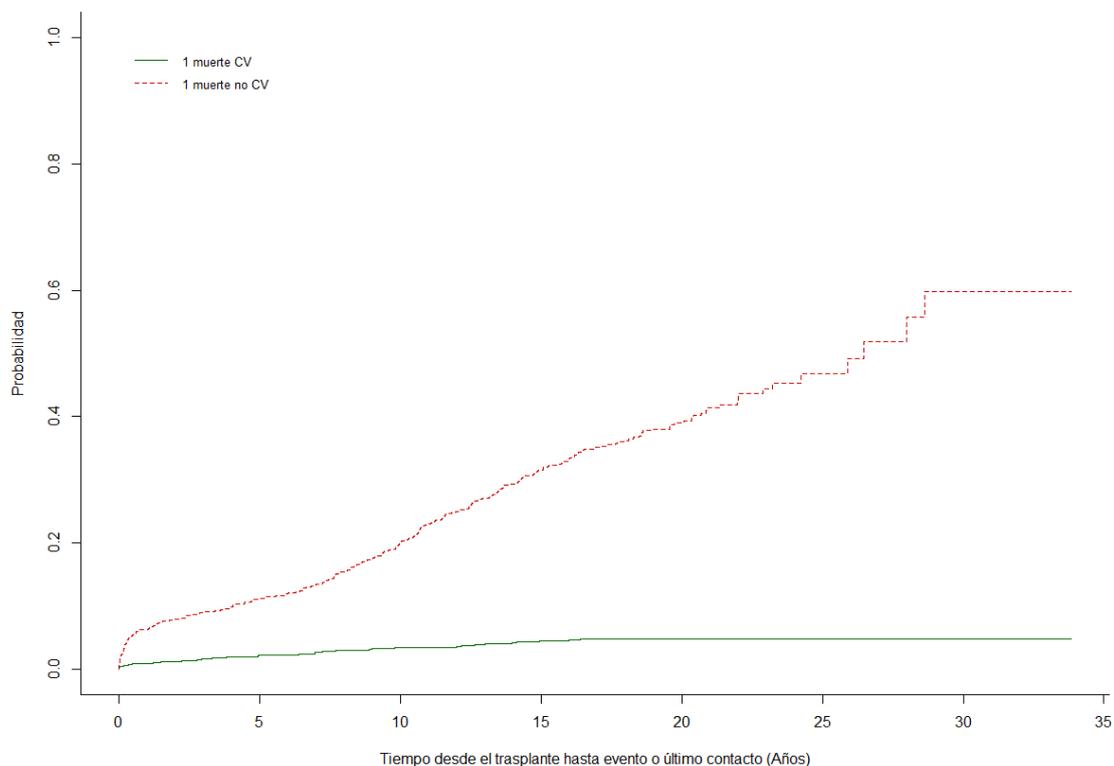
Log Rank: 172.613; P=0.000



Si empleamos la metodología de riesgos competitivos vemos que la incidencia de mortalidad es completamente diferente ya que los pacientes se mueren de otras causas que no son coronarias, siendo la mortalidad en el primer período de 0,80 %al año, 1,55% al 3 año, 2,25 al 6º año y 3,57% al 12 año. En el segundo período es de 0,44% al año, 0,55% al tercer año, 0,84% al 6º y 12º año. Figuras 68, 69.Tabla 50.

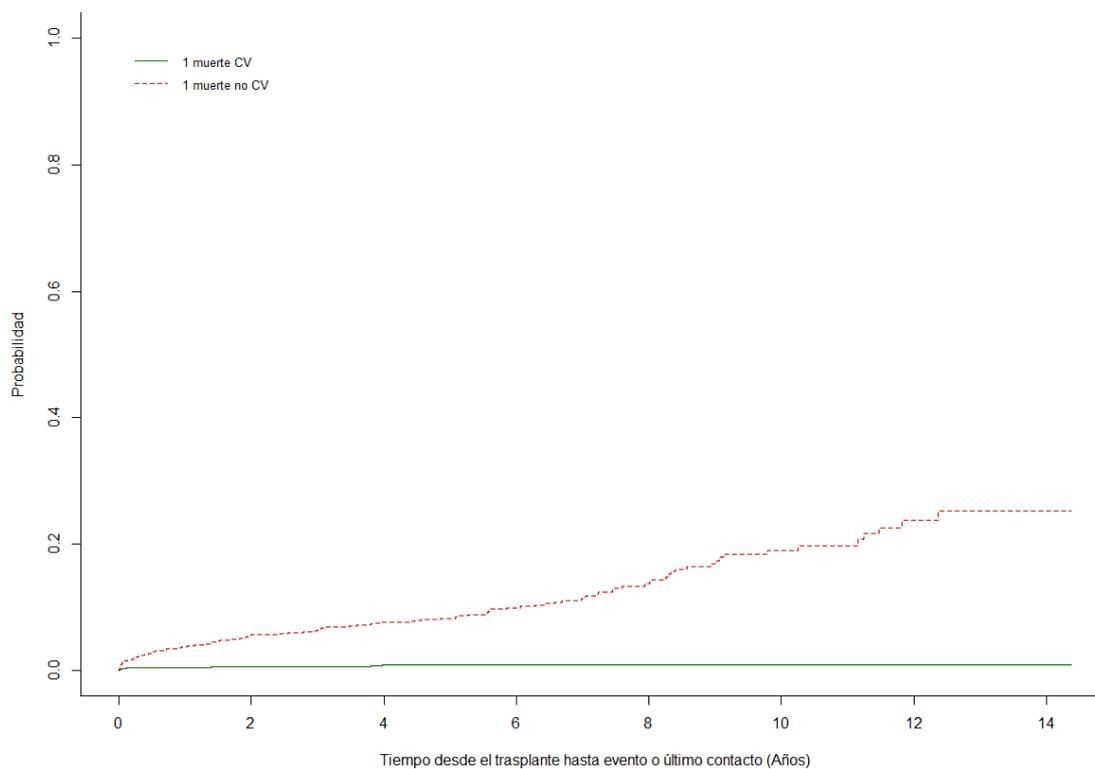
**Figura 68.Mortalidad asociada a evento coronario (MRC) en el período 1981-2001**

Años	1 <sup>er</sup> año	3 <sup>er</sup> año	6º año	12º año	18º año
<b>Muerte por evento</b>	0.803	1.546	2.248	3.574	4.740
<b>Muerte</b>	6.301	8.937	12.037	24.899	36.125
<b>Supervivencia libre de evento</b>	92.896	89.516	85.716	71.527	69.134



**Figura 69. Mortalidad asociada a evento coronario (MRC) en el período 2002-2016**

<b>Años</b>	<b>1<sup>er</sup> año</b>	<b>3<sup>er</sup> año</b>	<b>6<sup>o</sup> año</b>	<b>12<sup>o</sup> año</b>
<b>Muerte por evento</b>	0.440	0.548	0.843	0.843
<b>Muerte</b>	3.652	6.251	9.833	23.665
<b>Supervivencia libre de evento</b>	95.908	93.202	89.324	75.492



**Tabla 50. Mortalidad asociada a evento coronario según la metodología de riesgos competitivos en los períodos 1981-2001(<2001) y 2006-2016(>2002)**

Tiempo desde trasplante	≤ 2001	> 2001
	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)
1 año	0.80 (0.33 – 1.27)	0.44 (0.09 – 0.79)
3 años	1.55 (0.87 – 2.22)	0.55 (0.14 – 0.96)
6 años	2.25 (1.42 – 3.07)	0.84 (0.26 – 1.42)
12 años	3.57 (2.49 – 4.66)	0.84 (0.26 – 1.42)
18 años	4.74 (3.39 – 6.09)	
24 años	4.74 (3.39 – 6.09)	
30 años	4.74 (3.39 – 6.09)	

Se observan diferencias clínicas según el paciente presentara ángor o infarto en el momento del diagnóstico. Los pacientes con infarto presentaban mayor nº de vasos afectados, peor fracción de eyección y mayor porcentaje de estenosis ( $p < 0,001$ ). Los hombres sufrían infarto en mayor proporción que ángor Tabla 51. El pronóstico era peor, la supervivencia del paciente era un 10% menor a los cinco años. No existía diferencia en la supervivencia del injerto Figuras 70,71.

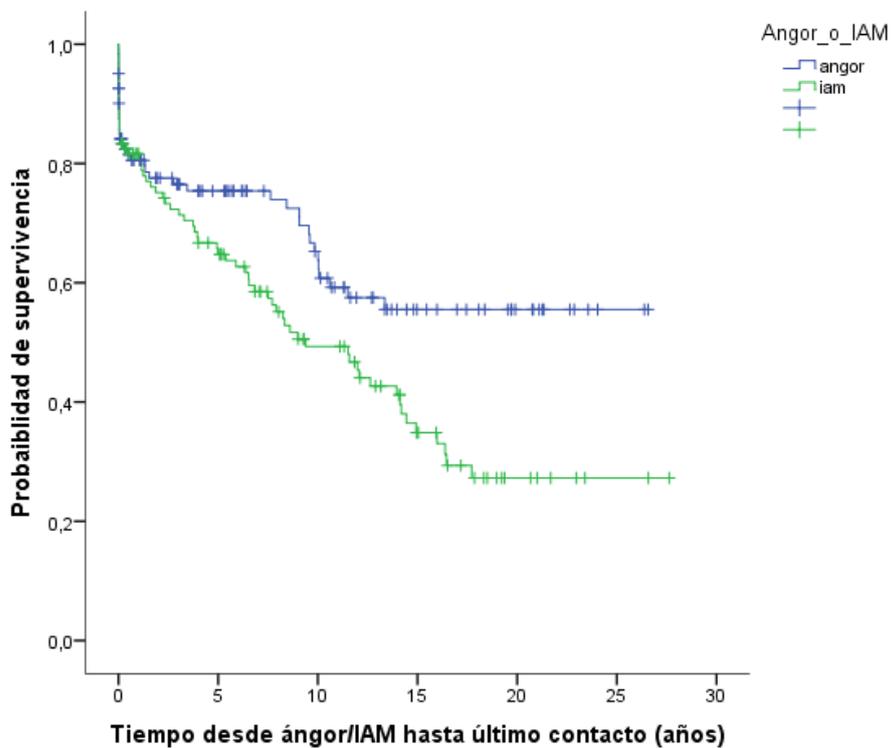
**Tabla 51. Características de los pacientes según presenten ángor o infarto.**

	<b>Angor</b> <b>122 (49.8%)</b>	<b>Infarto</b> <b>123 (50.2%)</b>	
	<b>Media ± DT</b>	<b>Media ± DT</b>	<b>p</b>
Edad (años)	51,88±10,4	50,9±12,7	0,811
Tº diálisis (años)	3±3,1	2,7±2,6	0,871
Creatinina media (mg/dl)	2±0,99	2±0,79	0,287
Creatinina 1 año (mg/dl)	1,8±0,96	1,9±0,85	0,123
Colesterol medio (mg/dl)	209±46	210±40	0,307
Colesterol 1 año (mg/dl)	225±48	224±52	0,947
Proteinuria media (g/24h)	0,78± 0,98	0,57± 0,79	0,183
TAS media (mmHg)	142±11	138±11	0,005
TAD media (mmHg)	80±6	79±7	0,126
HB ALTA (g/dl)	12,4±1,5	11,3±2	0,086
HB 1 AÑO (g/dl)	13,9±2	13,4±1,6	0,718
F Eyección (%)	60±14	53±17	0,007
% Estenosis (%)	45±44	78±30	0,000
Nº Vasos	1,2±1,2	1,9±1	0,000
Tº Evolución (años)	9,6±7,4	9,5±7,2	0,867
Tº Post-evento (años)	7,4±7,5	7,6±7,1	0,615
	<b>Nº (%)</b>	<b>Nº (%)</b>	<b>p</b>
Edad>60 años n (%)	30 (24.6%)	37 (30.3%)	0.315
Sexo (hombre) n (%)	79 (64.8%)	103 (83.7%)	0.001
Tº diálisis>1año n (%)	91 (75.8%)	92 (77.3%)	0.787
ECV previa n (%)	46 (37.7%)	42 (34.4%)	0.594
Diabetes pre-trasplante n (%)	15 (12.3%)	19 (15.7%)	0.444
Diabetes post-trasplante n (%)	42 (34.4%)	43 (35.5%)	0.856
HTA Pre-trasplante n (%)	112 (92.6%)	105 (87.5%)	0.189
HTA Post-trasplante n (%)	121 (99.2%)	122 (100.0%)	1.000
Tacrolimus n (%)	40 (35.4%)	36 (32.7%)	0.674
HVI basal n (%)	70 (61.9%)	67 (59.8%)	0.744
FRI nº (%)	62 (51.7%)	68 (55.7%)	0.525
Calcificación valvular n (%)	32 (32.3%)	23 (25.0%)	0.264
Enfermedad multivaso n (%)	15 (21.1%)	26 (33.3%)	0.096
Tronco común n (%)	2 (2.8%)	4 (5.1%)	0.683
Descendente anterior n (%)	36 (50.7%)	56 (71.8%)	0.008
Coronaria derecha (%)	26 (36.6%)	51 (65.4%)	0.001
Circunfleja n (%)	22 (31.4%)	34 (43.6%)	0.174
2º Evento coronario n (%)	0 (0.0%)	6 (4.9%)	0.029
Éxito n (%)	41 (33.6%)	71 (57.7%)	0.000
Pérdida Injerto n (%)	47 (38.5%)	34 (27.6%)	0.070

**Figura 70. Supervivencia del paciente según el evento coronario sea ángor o infarto.**

	<b>3 meses</b>	<b>1<sup>er</sup> año</b>	<b>5<sup>o</sup> año</b>	<b>10<sup>o</sup> año</b>
Ángor	82.3%	80.5%	75.4%	65.2%
IAM	83.3%	81.6%	64.7%	49.3%

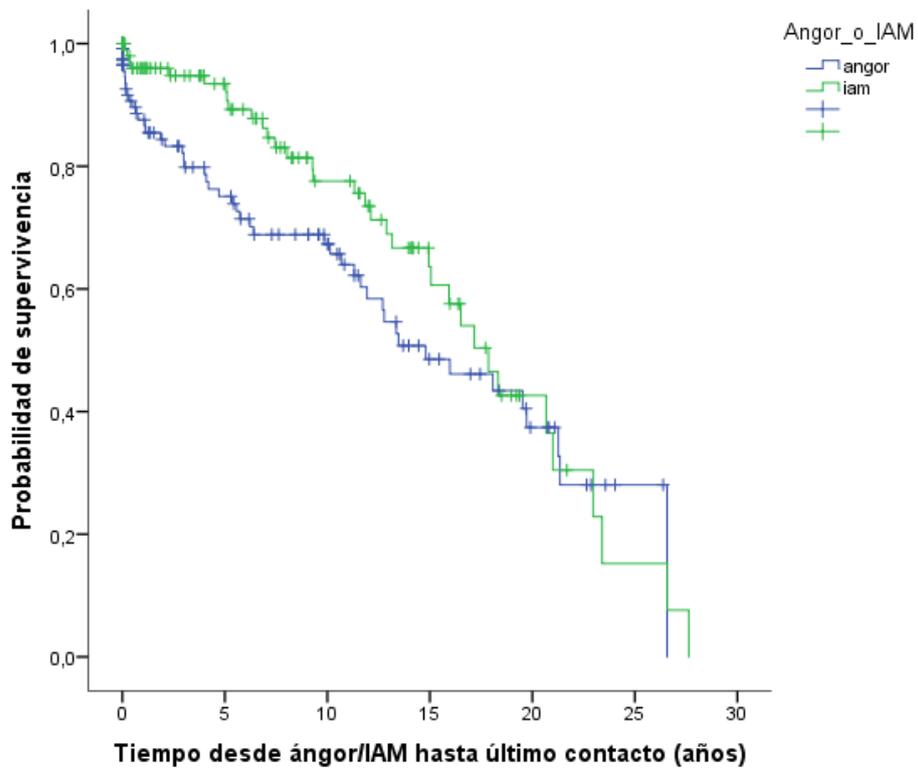
Log Rank=6.333; p=0.012



**Figura 71. Supervivencia renal según el evento coronario sea ángor o infarto.**

	<b>3 meses</b>	<b>1<sup>er</sup> año</b>	<b>5<sup>o</sup> año</b>	<b>10<sup>o</sup> año</b>
Ángor	91.6%	87.6%	75.1%	67.3%
IAM	98.0%	96.0%	93.4%	77.6%

Log Rank=2.595; p=0.107



De los 245 pacientes que presentaron un evento coronario, 112 pacientes fallecieron: 47,3% de causas cardíacas, 19,9% de causa infecciosa, 8,9% a causa de una neoplasia y 9,8% por diversas causas y 16,1% de causa desconocida. Tabla 52.

**Tabla 52. Causas de fallecimiento de los pacientes que presentaron un evento coronario.**

	Frecuencia	Porcentaje
--	------------	------------

Cardíacas	53	47,3
Neoplasias	10	8,9
Infecciones	20	17,9
Otras	11	9,8
Desconocida	18	16,1
Total	112	100,0

Tras presentar un evento coronario, 52 pacientes mantienen la función del injerto, 193 pacientes lo han perdido, 58% lo han perdido por fallecimiento, 30,1% por rechazo crónico, 3,6% por causas vasculares, 3,1% por rechazo agudo, 1,5% fue nunca funcionante y 3,6% por otras causas. Tabla 53.

**Tabla 53. Causas de pérdida de injerto en pacientes con evento coronario.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Nunca funcionante	3	1,5
Rechazo agudo	6	3,1
Rechazo crónico	58	30,1
Vasculares	7	3,6
Otros	7	3,6
Exitus del paciente	112	58,0
Total	193	100,0

## 12 DISCUSION

## 12.1 DISCUSION INCIDENCIA

El trasplante renal es considerado la mejor opción de tratamiento renal sustitutivo, ya que frente a la diálisis, ofrece mayor supervivencia y mejor calidad de vida (1), (2). Estos resultados mejoran cuando se dispone de un donante vivo y cuando el trasplante se hace antes de la entrada en diálisis, lo que se conoce como trasplante renal anticipado o utilizando un término anglosajón “preemptive” (3), (4) (79).

A pesar de estos buenos resultados, debemos reseñar que la causa más importante de pérdida del renal es la muerte del paciente (5). Las causas principales de muerte son de origen cardiovascular, infecciones y neoplasias (6), aunque estos resultados pueden variar dependiendo del país donde se recogen los datos (7) (8). Para tratar de evitar esta pérdida de pacientes, resulta imprescindible extremar las medidas que favorezcan un diagnóstico precoz en los candidatos a un trasplante renal, identificar los factores de riesgo y optimizar el manejo terapéutico, especialmente en aquellos con patología cardiovascular previa (21), (41), (44), (62) (80), (81), (82), (83) (84) .

La prevalencia de enfermedad coronaria pre-trasplante se ha incrementado en las últimas décadas, especialmente en trasplante renal y en gran medida debido a un incremento en la edad de los pacientes. Se estima que entre un 30 y un 40% de los pacientes que entran en lista de espera de trasplante renal padecen enfermedad coronaria y que ésta, es la responsable, conjuntamente con otras patologías vasculares, de la elevada mortalidad en los pacientes trasplantados (10). Las causas de esta elevada prevalencia están relacionadas con la propia enfermedad renal considerada como factor de riesgo coronario (25), (57), (85), a factores asociados a la insuficiencia renal crónica ( HTA, diabetes, anemia, hiperparatiroidismo, estado oxidativo asociado a inflamación en diálisis, duración de la misma), a factores comunes a la población general como son el hábito tabáquico, la obesidad, el sedentarismo, la hiperlipidemia y como mencionamos anteriormente la edad, cada vez más elevada de nuestros pacientes. Algunos de estos factores se corrigen con un trasplante renal funcional (función renal, anemia, hiperparatiroidismo, ausencia de diálisis...) lo que hace que la incidencia de eventos coronarios sean menores que en diálisis, pero se añaden otros como el stress quirúrgico y sus complicaciones, la inmunosupresión (especialmente anticalcineurínicos y esteroides), infección CMV, síndrome metabólico y diabetes postrasplante, rechazo agudo que hace que el nº de eventos coronarios sea todavía más elevados que en la población general (21), (23), (39) (40), (44) (76), (81) (84). Hernández enumera tres procesos en los que confluyen diversos factores de riesgo y que están , a su vez, interrelacionados que serían un proceso de ateromatosis acelerada, un proceso de remodelado cardíaco y finalmente un proceso de calcificación vascular (83).

Aalten y col, en un estudio retrospectivo de 2187 pacientes que recibieron un trasplante renal entre 1984 y1997 en Holanda, encontraron una incidencia de eventos cardiovasculares (infarto miocardio, revascularización, accidente cerebrovascular, o muerte cardíaca) de 4,1% a los 3 meses, 7,6% al año, 4% al 2º año y 3% al 10º año (11). La incidencia de IAM en un estudio en Francia en 2001 en la población trasplantada masculina oscilaba entre un 8,1/1000 y

15,5/1000 pacientes año, dependiendo del grupo de edad, y siendo considerablemente mayor que en la población general, que oscilaba entre 1,3 y 7,5/1000 pacientes año en esos mismos grupos de edad en varones (15). En España, Marcén y col publicaron los datos de su población trasplantada en 2002 que excluía a pacientes diabéticos, donde la incidencia de infarto de miocardio era de 10,5 casos por 1000/pacientes año y una prevalencia de 5,3% (16), sus datos eran 3 veces superiores a nº de eventos coronarios en la población general catalana publicada en el MONICA PROJET en 1999 (86). Lentine y col, en un estudio más específico de incidencia de infarto de miocardio post-trasplante renal, tras una revisión de los datos de 35.847 primeros trasplantes renales del USRDS entre 1995 y 2000, encontró que la incidencia acumulativa de infarto era 4,3% a los 6 meses, 5,6% al año y 11,1% al 3º año, una tasa de incidencia de IAM de 4,5/100 pacientes año (14). Kasiske y col, examinaron a 53,297 pacientes de Medicare en 2006 y encontró una incidencia de infarto de miocardio de 2,2% a los 3 meses, 3,3% al año y 6,09 al 3º año en pacientes que recibían un injerto renal de donante cadáver y de 1,5% a los 3 meses, 2,2% al año y 4,2% al 3º año en los que la donación era de vivo. Asimismo encuentra que la incidencia es mayor en el período temprano post-trasplante (3 meses) que en un período posterior (13). El estudio PORT demostró en un estudio retrospectivo de 23575 pacientes una incidencia acumulativa de enfermedad coronaria (infarto, revascularización o muerte) de 3,1% al año, 5,2% al 3º año y 7,6% al 5º año (12). Más recientemente, en Canadá los datos del registro de 4954 pacientes seguidos los primeros tres años post-trasplante encuentran 9% de muerte o evento cardiovascular al tercer año con una tasa de incidencia de 3,2 por 100 pacientes año (263 muertes 182 eventos cardiovasculares de los que 81 eran infarto de miocardio), diferente a la tasa de incidencia comunicada en el estudio ALERT de 1,21/100 pacientes año, y que no aumentó en los últimos años (17). Estos autores cuando realizaban un ajuste para factores de riesgo cardiovascular, se producía una disminución de HR a 0,70, IC 0,54-092; p=0,009 en la cohorte de 2006-2009 vs 1994-1997. La incidencia en el primer trimestre era mucho mayor 7,96 eventos /100 pacientes año y se estabilizaba posteriormente. Pilmore y col encuentran una disminución en la mortalidad asociada a eventos cardiovasculares en Australia-Nueva Zelanda desde 0,96/100 pacientes año en la era 1980-84 hasta 0,59/100 pacientes año en la era 2005-2007 (18). En 2014, Seoane y col, tras realizar un estudio en 2090 pacientes que recibieron un trasplante renal entre 1981 y 2012 aplicando el modelo de riesgos competitivos demostró una incidencia de eventos cardiovasculares de 5% al año, 5,6% al segundo año, 8,1% al 5º año y 11,9% al 10º año (9). En nuestro estudio con 2889 pacientes, muestra una incidencia acumulada de eventos coronarios (ángor o infarto) de un 4,1% el primer año, 5,2 al tercer año y 5,4 % al 5º año, con una tasa de incidencia de 1,23/100 pacientes año. Una incidencia algo menor que el estudio Canadiense si bien este incluye en su end-point muerte y eventos cardiovasculares, similar al reportado en el estudio ALERT cuyo end-point incluye infarto, muerte cardíaca y no cardíaca pero solo a pacientes tras los 6 primeros meses, lo cual reduce de manera importante la incidencia. Nuestra incidencia es similar a la comunicada por Marcén y col (que no incluían pacientes diabéticos) y a la comunicada por el grupo Francés del hospital Necker en 2001 aunque este grupo establece diferencia por grupos de edad estudiados. Encontramos menor incidencia acumulada que la reflejada por Lentine y col en los datos del registro americano y similares a

la reportada por Kasiske y col también según datos del registro Americano, aunque ellos solo cuantifican infarto de miocardio. Es algo menor que Aalten y col en Holanda, si bien este autor consideraba además eventos cardiovasculares y muerte y similar al comunicado en el PORT que también consideraba como end point muerte súbita.

Las diferencias de incidencia se justifican por el end-point primario de los estudios. En ALERT se valora la afectación coronaria además de la enfermedad vascular periférica pero se incluyen a partir del 6º mes postrasplante. Aalten y col, en Holanda, también valoran estos end-points además incluyen muerte súbita y excluye a los pacientes que perdieron el injerto en los tres primeros meses postrasplante. Lentine y col, Kasiske y col, Marcén y col, Massy y col se centran en la incidencia de infarto de miocardio. El estudio PORT (12) evalúa la incidencia de eventos coronarios, incluyendo muerte súbita y revascularización. En nuestro estudio la incidencia de enfermedad coronaria entendida como la aparición de angor o infarto forma parte de la mayoría de los eventos cardiovasculares registrados en nuestro centro, siendo la incidencia de enfermedad coronaria 4,1% al año y 6,4% al 5º año y de enfermedad cardiovascular 5% el primer año y 8,1% al 5º año.

Esta incidencia en trasplante renal, es inferior a la de los pacientes que reciben diálisis y que permanecen en lista de espera de trasplante. Gill y col comunicaron en 2005 una incidencia de infarto de miocardio de 6,1/100 pacientes año y una mortalidad de 1,6/100 pacientes año (82). Un análisis en USA (The Peer Kidney Care Initiative) pone de manifiesto una incidencia en el año 2010 de ingresos hospitalarios por enfermedad coronaria de 5/100 pacientes año durante el 1º año para los pacientes incidentes y 4/100 pacientes año para los prevalentes (87). Pilmore y col comunican en datos el registro de Australia y Nueva Zelanda una incidencia de muerte de causa cardiovascular era mayor en la población en lista de espera 2,7/100 pacientes año en la era 2005-2007 y peor en pacientes en diálisis 5,5/100 pacientes año también en la era 2005-2007. En Canadá la muerte de origen cardiovascular en pacientes con IRC es de 5,6 eventos /100pacientes año y en la población general 0,89 eventos /100personas año.

Es de reseñar la elevada incidencia durante el primer trimestre en todos los estudios respecto al resto de tiempo de evolución. Kasiske y col 2,2% en donante fallecido y 1,5% en donante vivo, Aalten y col 4,1%, en Ontario 7,72/100 pacientes año, Lentine y col 4,1% en los seis primeros meses. De hecho se deben esperar varios años para igualar en incidencia acumulada.

Humar y col en 2001 comunica una incidencia en los 30 primeros días post-trasplante de un 6,1%, de los que 1,6% eran infartos, 1,2% angina, arritmias 2,7% y paro cardíaco 0,5% (88). Esta incidencia es considerablemente mayor que la incidencia de eventos cardiovasculares en postoperatorio de la cirugía general, vascular y urológica 1,1% (89). Las guías europeas de asesoramiento y manejo cardiovascular en cirugía no cardíaca reflejan una incidencia de complicaciones de 7 – 11% con una mortalidad asociada entre un 0,8 y 1,5%. Un 42% de estas complicaciones son debidas a complicaciones cardíacas (90).

En nuestro estudio 93 pacientes presentaron un evento coronario en el primer trimestre. Si comparamos dos períodos de tiempo 1981-2001 y 2002-2016 observamos que la incidencia de eventos coronarios disminuye de 177 a 68 aunque los eventos en el primer trimestre son 56 en el primer período y 37 en el segundo, es decir, el evento coronario en el primer trimestre ha aumentado porcentualmente en los últimos años de 31,8% en el primer período a 53,6% en el segundo. Probablemente esta elevada incidencia en el primer trimestre respecto al nº total y comparando los dos períodos de tiempo, sea porque en este período la edad, IMC, tiempo en diálisis, FRI, diabetes, presencia de enfermedad cardiovascular y la HTA son mayores respecto del primer período. Por el contrario, y a largo plazo, el control TA, colesterol, la función renal, Hb es mejor y sólo un 7,8% recibe CSA frente a un 89,3% del primer período.

En resumen, la tasa de incidencia de enfermedad coronaria en la población trasplantada en nuestra área se sitúa alrededor de 1,23/100 pacientes año. La incidencia acumulada ha disminuido en el período 2002-2016 respecto al período 1981-2001 un 1,3% en el primer trimestre, 1,5% al año, 2,3% al quinto año y 5,3% al 10 año. A pesar de ese descenso, existe un aumento del 21,8% de eventos coronarios en el primer trimestre en el último período estudiado probablemente en relación con un cambio del perfil de paciente en el período 2002-2026.

## 12.2 DISCUSION TIPOLOGIA

El grado de afectación coronaria es, en general, poco conocido en la población trasplantada y relacionado casi siempre con el screening de la enfermedad coronaria pretrasplante. Arjona y col (30) realizaron un estudio de screening de enfermedad coronaria a 356 pacientes mediante angiografía coronaria, 115(49,5%) tenían arterias coronarias normales, 28 (12,1%) enfermedad coronaria no obstructiva (<75%), encontrando 89 pacientes con enfermedad coronaria, de los que, 73 (82%) estaban asintomáticos. De ellos, 39 (43,7%) presentaban enfermedad de un vaso; 16 (17,9%) enfermedad de dos vasos y 34 (38,3%) enfermedad de 3 vasos o afectación del tronco principal. En estos pacientes se encontró calcificación puntual en 26,8% y localizada y difusa en 20%. Presentaban calcificación valvular 37,3%, predominantemente en válvula mitral. Aunque no figura la fracción de eyección, 7,8% presentaba disfunción sistólica y 42% disfunción diastólica. Desconocemos el pronóstico de estos pacientes, si fueron sometidos a revascularización o recibieron tratamiento médico o presentaron algún evento coronario tras el trasplante, si fallecieron o cual fue la supervivencia del injerto renal.

I A Paizis y col, (31) en un estudio recientemente publicado, analiza 50 pacientes trasplantados renales a los que se les realiza un estudio angiográfico coronario por enfermedad coronaria, y compara los resultados con pacientes en diálisis y pacientes sin insuficiencia renal. Los pacientes trasplantados renales presentaban enfermedad no oclusiva en 26%, enfermedad de un vaso 26%, de dos vasos 22% y de tres vasos en un 26%, que contrasta con una mayor afectación coronaria de los enfermos en diálisis: 42% enfermedad de tres vasos y tronco común en 12 % mientras que en el grupo control sin insuficiencia renal la enfermedad

predominante era la de un vaso 40%. La severidad de la enfermedad coronaria medida por "Syntax score" era mayor en pacientes en diálisis 20,6(0-65) que en pacientes trasplantados 13,3 (0 – 43,5) o en pacientes del grupo control 9,4 (0-36). El grado de calcificación era mayor en pacientes en diálisis 92,1%, que en trasplantados renales 75,7% y que en el grupo control 15,8%. La fracción de eyección era inferior en los pacientes en diálisis 49±11% que en trasplante 55,2±6,5 % o en grupo control 55±10,5%. El porcentaje de diabetes era 3 veces mayor en los pacientes en diálisis 48% frente a trasplante 16%. Los pacientes recibieron tratamiento médico un 40%, angioplastia y stent un 34% y cirugía el 26%. El tratamiento percutáneo fue útil en el 100% del grupo control, 93,8 % en pacientes trasplantados y solo del 75% en los pacientes en diálisis. Una conclusión del estudio, a pesar del nº de pacientes, es que los pacientes en diálisis tienen un mayor grado de enfermedad coronaria manifestado por mayor nº de vasos afectados, mayor severidad en el "syntax score" y mayor calcificación, a pesar del mismo tiempo en diálisis en los pacientes trasplantados y en diálisis (5,9 y 5,8 años) a los que se le suman los años de trasplante (11,6±7 vs 2,5±6,6). Los autores hablan de un posible papel protector del trasplante frente a la diálisis y un factor de riesgo independiente y modificable para severidad de enfermedad coronaria que es el abuso del tabaco.

De Lima y col (32), analizaron el impacto de asesoramiento coronario pre-trasplante mediante una estratificación de riesgo en función de parámetros clínicos, y angiografía coronaria. Los pacientes con una estenosis superior al 70% (n=136/535) experimentaban más eventos coronarios que los que tenían un estrechamiento menor(n=164/535) o que en aquellos que no realizaban coronariografía (n=235/535). A pesar de una mayor incidencia de eventos en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva (>70%), el asesoramiento coronario no discriminaba entre el riesgo de muerte entre aquellos que presentaban enfermedad coronaria o no. Una razón esgrimida es que los factores de riesgo en pacientes con eventos coronarios son mayores y pueden sobrepesar sobre el impacto de la muerte por enfermedad coronaria (edad o diabetes) y también porque el nº de muertes relacionada con enfermedad coronaria es pequeño.

Kumar y col (33) encuentran mejor supervivencia en pacientes que presentan enfermedad coronaria obstructiva (>75% o >50% si es en el tronco principal) y que reciben tratamiento frente a los que no reciben tratamiento, mejor en aquellos que tienen enfermedad coronaria no obstructiva y mejor en aquellos que tienen un angiograma coronario normal. No refieren ninguna correlación con fracción de eyección, enfermedad multivaso o calcificaciones. La mortalidad era mayor en pacientes que no recibían ningún proceso de revascularización y no permanecían en lista de espera 40(47%) de 84, fundamentalmente causa cardiovascular (22/40), frente a los que permanecían en lista pero revascularizados 8(9,1%) de 88 fundamentalmente 3/8 o de los que eran revascularizados y trasplantados 5(9,5%) de 51 fundamentalmente cardiovascular en 3/5.

Kim y col (34) realizaron un estudio retrospectivo de 52 pacientes trasplantados renales y que recibieron angiografía coronaria. La severidad de las lesiones angiográficas fueron cuantificadas mediante el índice de Gensini modificado. Estos autores encontraron una

correlación inversa de la severidad de las lesiones con la fracción de eyección así con el uso de estatinas y un mayor tiempo de evolución previo a la angiografía.

Lindahl y col (35) realizaron un estudio intentando cuyo objetivo era demostrar que un mejor control glicémico en pacientes trasplantados de riñón y páncreas comparado con pacientes que reciben un trasplante renal de donante vivo (sin páncreas) mejoraría la progresión de la enfermedad coronaria tras un período de observación de 10 años. Se realizaron estudios angiográficos y comprobaron que la progresión de la enfermedad coronaria era independiente del control glucémico. A reseñar que los pacientes basalmente no presentaban enfermedad coronaria de tres vasos en ningún grupo de la población estudiada y que la fracción de eyección era de 62,9 y 62,8%, en general buena función ventricular.

La arterias coronarias con enfermedad no oclusiva (<70%) representan en nuestro estudio el 24,2%, similar al estudio griego y mayor que en reflejado por Arjona y col (12,1%). La diferencia puede deberse a que el estudio de Arjona era pre-trasplante sin evolución posterior o post-trasplante. Asimismo el resto de vasos coronarios afectados es el mismo en el estudio griego que en el nuestro y con menor nº de enfermedad de tres vasos que el comunicado por Arjona 38,3% vs 27,5% en nuestro estudio y 26% en Grecia. Un gran porcentaje de pacientes en Sevilla eran asintomáticos (82% de 89 pacientes con enfermedad coronaria obstructiva) lo que haría pensar en que la diabetes podría estar jugando algún papel en estas diferencias pero el porcentaje de diabéticos en Sevilla era 27% en Grecia del 24% y en nuestro grupo del 11,7%. En Oslo Lindahl y col estudiaron pacientes diabéticos trasplantados de páncreas-riñón y trasplantados de riñón con un donante vivo. A pesar de que eran pacientes tipo 1 con tiempo de evolución pre y 10 años postrasplante no reflejaron enfermedad de tres vasos en los dos grupos, posiblemente, dicen los autores, que esto sea debido a un proceso de selección de los pacientes, aunque basalmente llama la atención que no hubiese en ningún caso afectación de tres vasos. El nº de vasos, especialmente la enfermedad multivazo, es motivo de consideración ya que constituye un factor pronóstico y de elección terapéutica (percutánea, cirugía, médica). En nuestro estudio aportamos información adicional sobre el vaso o vasos coronarios afectados, siendo la descendente anterior el vaso comúnmente más afectado seguida de la coronaria derecha.

La fracción de eyección se considera una herramienta importante para valorar la función ventricular. Gu y col (91) encontraron buena correlación entre los hallazgos ecocardiográficos pretrasplante y la presencia de eventos cardíacos postrasplante. La fracción de eyección entre el 40-50% se asociaba con un 14% de eventos y una fracción de eyección < 40% con un 16%. En Grecia la fracción de eyección de los pacientes trasplantados estudiados mediante coronariografía era de 55,2±6%, mayor que los pacientes en diálisis (49±11%) que presentaban mayor afectación coronaria (>3 vasos) y más severa (syntax score 20,6±17). En Oslo la fracción de eyección de los diabéticos trasplantados era 62%, donde no existía enfermedad multivazo. Kim y col encuentra la fracción de eyección como factor de riesgo de severidad coronaria en un análisis multivariado. En nuestro estudio encontramos una peor fracción de eyección a medida que aumenta el nº de vasos afectados. La fracción de eyección

en presencia de enfermedad coronaria no obstructiva era  $61,9 \pm 15$  vs enfermedad de 4 vasos  $47\%$ . Si comparamos la fracción de eyección donde el tronco común está afectado la fracción de eyección es menor que cuando no lo está  $44,5 \pm 6$  vs  $52,9 \pm 15$ ,  $p=0,001$ . Y si comparamos la fracción de eyección de los pacientes con enfermedad multivaso con los que presentan  $< 3$  vasos es menor:  $49,1 \pm 14$  vs  $57,9 \pm 14$ ;  $p=0,001$ . Realizamos curvas ROC para tratar de encontrar relación entre la fracción de eyección y la severidad de afectación coronaria, estableciendo un punto de corte en  $57\%$ , por encima del mismo, la enfermedad coronaria era menos severa y por debajo de la misma, la enfermedad coronaria era severa. Sensibilidad  $81\%$ , especificidad  $53\%$ . VPP  $41,6\%$  y VPN  $87\%$ . Area  $0,693$ , IC95%:  $0,596 - 0,790$ ;  $p = 0,001$ .

Un factor que caracteriza a la enfermedad coronaria es el % de estenosis de la misma. En nuestro estudio, se estableció como enfermedad significativa aquella con un porcentaje de estenosis mayor del  $70\%$ . En nuestro estudio, la enfermedad estaba presente en el  $66,9\%$  de los estudios angiográficos. La estenosis era mayor en función del nº de vasos afectados y la arteria afectada. La media de estenosis era mayor a medida que aumentaba el nº de vasos afectados ( $76,7 \pm 21,2\%$  para enfermedad de un vaso,  $82,2 \pm 22,8\%$  para dos vasos,  $88,3 \pm 15\%$  para enfermedad de 3 vasos, ANOVA  $p < 0,001$ ). La estenosis era mayor en pacientes con enfermedad multivaso:  $89,5 \pm 8,1$  vs  $53 \pm 43$ ,  $p=0,001$ .

Kumar y col (33) encontraron enfermedad significativa en  $28\%$  de los pacientes y enfermedad no obstructiva en  $52,9\%$  ( $75\%$  estenosis). El pronóstico era peor en los pacientes con enfermedad obstructiva que no eran sometidos a revascularización, seguidos de los que realizaban revascularización, no tenían enfermedad obstructiva o no tenían afectación coronaria. El porcentaje de pacientes con enfermedad coronaria no obstructiva ( $70\%$ ) referida por DaLima y col es  $30\%$  que presenta peor pronóstico que aquellos con coronarias normales y mejor que el grupo con estenosis significativa ( $>70$ ) que era un  $26\%$  de los pacientes. El % de pacientes con enfermedad no obstructiva en Grecia fue  $26\%$  y en Sevilla  $12,1\%$ .

La calcificación coronaria suele estar presente en enfermos en diálisis como demuestra Paizis  $92,1$  vs  $75,7$  en trasplante y  $15,8\%$  en sujetos sin enfermedad renal. En Sevilla la calcificación fue detectada en el  $37\%$  de los pacientes. Resulta difícil establecer alguna correlación con la presencia de calcificación y severidad coronaria, ya que los métodos para medir la calcificación son variables y existe una gran heterogeneidad en los estudios y en la interpretación de los mismos (Stompor) (92). En este estudio analizamos la calcificación valvular (aortica y mitral) y no encontramos ninguna asociación con severidad de enfermedad coronaria, estando presente en el  $28,8\%$ . Lindahl y col midieron la calcificación coronaria mediante TAC y tampoco encontraron diferencias en la severidad de la enfermedad coronaria. La calcificación vascular Winther y col (93) realizaron un estudio para incorporar el grado de calcificación coronaria mediante TAC en el modelo de estratificación de riesgo coronario para precedir enfermedad coronaria. Encontraron una mayor sensibilidad y especificidad con un mayor poder predictivo positivo que los factores de riesgo tradicionales aunque su estudio presenta debilidades metodológicas que hacen que su evidencia sea baja para predecir eventos y mucho menos mortalidad (94).

En el presente estudio tras realizar un análisis univariado de severidad coronaria ( $\geq$  a 3 vasos), encontramos mayor porcentaje de diabéticos pre y postrasplante (0,05) para enfermedad de tres vasos, peor fracción de eyección y mayor proteinuria. No encontramos ningún parámetro clínico que pueda diferenciar la severidad de la enfermedad coronaria. Tan solo la medición de la fracción de eyección podría ayudar a identificar estas lesiones pero nuestro estudio a pesar de una buena sensibilidad tiene poca especificidad y por tanto un VPP bajo.

El tratamiento idóneo de la enfermedad coronaria no está definida en pacientes trasplantados y la decisión terapéutica viene, en general, derivada de la actuación tomada en la población general. En este sentido, las guías de revascularización miocárdica europeas del 2014 recomiendan IPC o cirugía según el tipo de coronaria afectada y el grado de afectación con distintos niveles de evidencia (95). Aunque existen consideraciones a cerca de la indicación de una u otra, ambas técnicas hoy en día pueden ser apropiadas e incluso complementarias dependiendo de la situación clínica del paciente. (96)

En resumen, identificar la afectación y el grado de severidad de la enfermedad es importante para confirmar un diagnóstico, pautar el tratamiento más adecuado según el grado de severidad y poder establecer un pronóstico. De nuestro estudio podemos concluir que la enfermedad multivaso está presente en 27,5% de los pacientes, que se asocia a la presencia de diabetes, mayor proteinuria y peor fracción de eyección. La enfermedad coronaria no obstructiva es del 24,2% en los pacientes con evento coronario, el grado de calcificación valvular es del 28,8%. La arteria coronaria descendente anterior es la coronaria más afectada. El tronco solo está afectado en 6 coronariografías. La fracción de eyección se correlaciona inversamente con un mayor grado de estenosis y mayor nº de vasos afectados.

### **12.3 DISCUSION FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo de enfermedad coronaria van ligados a los de enfermedad cardiovascular y representan los objetivos a los que van dirigidos los distintos tratamientos.

Wolfe y col en 1999 puso de manifiesto una mayor supervivencia en pacientes trasplantados frente a los que permanecían en lista de espera o permanecían en diálisis (1), independientemente de la edad o presencia de diabetes, entendiéndose que pacientes con mayor edad o diabetes suponían mayor riesgo.

Humar y col (88) en la Universidad de Minesota comunicó en 2001 como factores de riesgo de evento coronario en los primeros 30 días, la edad  $>$  de 50 años, la presencia e enfermedad cardiovascular previa y la presencia de diabetes.

Massy en 2001 (15) publica la asociación de hiperlipidemia con eventos cardiovasculares y vasculopatía postrasplante en pacientes trasplantados de diversos órganos cuyo origen es multifactorial y asociada con el tratamiento inmunosupresor.

Marcen y col (16) en 2002, demostró en un estudio multivariado, excluyendo pacientes diabéticos, que la edad, la presencia de enfermedad cardiovascular previa, fumar, hipercolesterolemia y nefroangioesclerosis, pero cuando diferenciaba pacientes en los 12 primeros meses solo la hipercolesterolemia pre y postrasplante y el hábito tabáquico eran considerados.

En 2003-2005 se comunican los resultados del estudio ALERT (19), (49) donde se trataba de observar el efecto de un agente hipolipemiante, la fluvastatina, sobre la incidencia de eventos cardiovasculares. Los factores de riesgo cardiovasculares comunicados en este estudio eran la presencia de enfermedad cardiovascular previa, la presencia de rechazo agudo y la hipercolesterolemia y los factores de mortalidad asociados a eventos cardiovasculares eran la edad, la presencia de diabetes, el descenso del ST en el evento coronario y a creatinina. Este estudio demostró la disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares aunque no fue significativo inicialmente, si tras un estudio post hoc (49), lo que demuestra el origen multifactorial de la enfermedad cardiovascular en el trasplante renal y que no basta solo con el control de uno de sus factores de riesgo como puede ser la hipercolesterolemia para que eso refleje resultados efectivos

Lentine y col (14) examinando el registro americano (35.847 pacientes) comunicó los factores de riesgo asociados a infarto de miocardio que incluía la edad, comorbilidades pretrasplante (diabetes y enfermedad cardiovascular pretrasplante), donantes añosos y receptores con trasplante procedente de donante fallecido, función retrasada del injerto. Las mujeres, pacientes trasplantados de raza negra, hispanos o empleados, presentaban un riesgo reducido, mientras que los pacientes con diabetes postrasplante tenían un riesgo elevado, especialmente tras la insuficiencia del injerto. Este estudio muestra como factores de riesgo potencialmente modificables tienen un papel importante en la aparición de infarto de miocardio: función retrasada del injerto, diabetes e insuficiencia renal.

Datos, también obtenidos del registro americano por Kasiske y col (13) en 2006, 53297 pacientes, demuestran asociación de infarto de miocardio menor en pacientes trasplantados que en diálisis o en lista de espera y que su incidencia es menor en pacientes que reciben un trasplante renal procedente de un donante vivo. Su incidencia está relacionada con la edad mayor de 65 años, la raza (los pacientes de raza negra tienen menos incidencia de infarto que los de raza blanca, pero varía según el período de estudio postrasplante) y la presencia de diabetes.

En 2007 se publican los datos de la Conferencia de Lisboa (97) , donde se establecen los cuidados de los pacientes trasplantados, entre ellos, el cuidado cardiovascular donde se comunica el asesoramiento de los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes que van a recibir un trasplante y que dividen en el cuidado pretrasplante , el manejo perioperatorio y el cuidado postrasplante. En el cuidado preoperatorio clasifican de alto riesgo a pacientes diabéticos, pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y otros que incluyen tiempo en diálisis > 1 año, hipertrofia ventricular izquierda, edad > 60 años, fumar, hipertensión y dislipemia. En el cuidado perioperatorio recomiendan el uso de

betabloqueantes y aspirina. Finalmente en el cuidado postoperatorio centran el foco en el manejo de la hipertensión, la diabetes postrasplante y la dislipemia. Se recomienda la abstinencia del tabaco, modificaciones en el estilo de vida y el uso de aspirina en pacientes de elevado riesgo.

Pilmore en 2010 (18) publica los datos del Registro Australiano donde muestra una reducción de muerte de origen cardiovascular en los últimos años. Asocian a muerte de origen cardiovascular la edad, la presencia de diabetes y enfermedad cardiovascular previa. En cambio, asocian un descenso de muerte de origen cardiovascular a un filtrado glomerular > 48 ml/m.

Israni y col (12) a través del estudio PORT, 23.575 pacientes, encuentran que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales explican de forma deficiente la aparición de enfermedad coronaria post-trasplante y que factores de riesgo ligados a la función renal explicarían mejor la variabilidad de la enfermedad coronaria post-trasplante. Por primera vez se diferencia los factores de riesgo cardiovascular durante el primer año post-trasplante y a partir del primer año. Los factores de riesgo en el primer año que figuran en su estudio son la edad, el sexo, diabetes pret-trasplante, historia de cáncer, enfermedad cardiovascular previa, donante fallecido, índice de masa corporal, o tiempo en diálisis. Estos factores no se modifican después del primer año y se añaden otros como la raza (en este estudio la raza negra es un factor de riesgo para eventos coronarios al contrario de lo comunicado anteriormente por Kasiske y Lentine), el PRA, el nº de rechazos, la presencia de ELP, de diabetes post-trasplante, el filtrado glomerular, las condiciones de comorbilidad y la presencia de función retrasada del injerto. Estos autores demuestran el escaso valor del cálculo de riesgo cardiovascular mediante el método Framingham que infraestima el riesgo y proponen su propio método de cálculo de riesgo.

En 2010 Liefeldt y Budde (40), publican una revisión sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con un trasplante renal. En su revisión, encuentran que el descenso en la función del injerto es el mayor contribuidor a riesgo cardíaco, ya sea como factor independiente o a través de su papel en la HTA, anemia, HVI, y dislipemia. La pérdida renal y la diabetes son contribuidores de muerte de causa cardíaca. La inmunosupresión también contribuye, exacerbando condiciones como la diabetes, HTA o dislipemia. Establecen una serie de estrategias de minimización, eliminación de ACI, cambio a i-MTOR, valorar eliminación de esteroides entre otros. En este sentido, Zeier y Van der Giet, publican en 2011 un artículo sobre los posibles beneficios cardiovasculares sobre ACI, recomendando una exploración de estos fármacos en trasplante renal (98).

En 2012, Weiber y col (57), publican el estudio FAVORIT, sobre el efecto antiinflamatorio del uso de ácido fólico y complejo vitamínico B, sobre la aparición de eventos cardiovasculares. El estudio no pudo demostrar un efecto beneficioso de esta intervención, pero pudo demostrar la mejoría de la incidencia de eventos cardiovasculares en función del filtrado glomerular.

En los últimos años, han aparecido nuevos marcadores no tradicionales de daño cardiovascular que miden el stress oxidativo y la disfunción endotelial que tienen que ver con la proliferación de células musculares, producción de óxido nítrico. La mayor parte están ligados a factores tradicionales o al trasplante renal. Nuevos marcadores ligados al daño miocárdico, stress endotelial, funcionalismo renal han sido recientemente comunicados (41) (84). En Australia Rao y col dividen los factores de riesgo cardiovasculares en pre y postrasplante, incorporando nuevos factores de riesgo pero que pueden estar subrogados a la función renal (21).

En la mayor parte de los estudios, las variables de riesgo se muestran estáticas, realizadas en un momento concreto, a menudo al inicio del trasplante, no teniendo en cuenta las modificaciones que surgen a lo largo de la evolución del mismo.

Este estudio evalúa los factores tradicionales y no tradicionales, además de otorgarle su implicación en función del tiempo post-trasplante, primer trimestre, durante todo el seguimiento y diferenciando dos períodos de tiempo en función del cambio de anticalcineurínico empleado. Los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran que los factores que afectan a la máxima incidencia de evento coronario (primer trimestre) intervienen menos en la aparición de un nuevo evento posteriormente y que el período de tiempo a evaluar va acorde con los cambios y estrategias de la evaluación cardíaca en la población general. Así, los niveles de los niveles de colesterol recomendados no eran los mismos en los años ochenta y noventa que posteriormente a los años 2000 y que estos son distintos a los actuales. Las primeras recomendaciones en las guías para pacientes con trasplante renal fueron publicadas en 2004 por Kasiske y col (48). De hecho los niveles de colesterol han disminuido drásticamente desde 1997 al 2002 desde 200 mg/dl hasta 180 mg/dl. Ha habido cambios en la inmunosupresión, en los niveles y combinaciones de inmunosupresores que han podido contribuir a limitar o atenuar los factores de riesgo cardiovasculares y eso contribuye a un descenso en el nº absoluto de eventos coronarios en el último período estudiado.

No es de extrañar que los factores de riesgo en el primer trimestre sean la edad, los eventos cardiovasculares previos y la presencia de función retrasada del injerto. Esta situación es la misma que mantienen los enfermos en diálisis a los que se une un stress operatorio, el mal funcionamiento renal que permite perpetuar las condiciones en diálisis y un estado inflamatorio secundario a la cirugía que hace que el riesgo sea mayor en este período de tiempo. El tiempo en diálisis se ha considerado como un factor de riesgo de muerte asociado a eventos cardiovasculares por Helanterä y col (99) y el período de tiempo > de un año en diálisis es considerado en la Conferencia de Lisboa (97) y en la AHA (62). En nuestro análisis se considera un factor de riesgo de evento coronario en toda la cohorte, aunque no es factor de riesgo en el primer trimestre.

Al evaluar la aparición de eventos coronarios fuera de este período, entran en juego otros factores como demuestra el análisis de Cox que como aparte de la edad, y la enfermedad coronaria previa, se añade el tiempo en lista de espera, que contribuye a mayor toxicidad

cardíaca (cardiopatía urémica), el colesterol, factores como el hábito tabáquico y la función renal.

Cuando evaluamos dos períodos de tiempo, los factores de riesgo en el período inicial eran los eventos cardiovasculares previos al trasplante, la edad, y el hábito de fumar. En este período los pacientes eran más jóvenes, estaban mayormente inmunosuprimidos con ciclosporina y desgraciadamente fumaban. Además presentaban un evento coronario en el primer trimestre aquellos que presentaban patología cardiovascular previa y función retrasada del injerto. En el segundo período de tiempo estos factores de riesgo desaparecen y aunque la edad sigue siendo elevada, la enfermedad cardiovascular permanece estabilizada, lo mismo que la HVI, el colesterol y los triglicéridos así como la tensión arterial disminuyen ya sea por tratamiento o por cambio de la inmunosupresión a tacrolimus o por el mejor conocimiento en el manejo. El que el nº de eventos en el primer trimestre sea mayor en este período es debido a que aquí si influye la edad, la presencia de enfermedad cardiovascular y la presencia de función retrasada del injerto.

Por tanto creemos que cada uno de los factores de riesgo enumerados tiene su papel dependiendo del período de tiempo observado. Esto podría explicar las diferencias existentes en algunos estudio que muestren distintos factores de riesgo, o unos sean más importantes que otros según la población observada, el análisis uni o multivariado, la inmunosupresión administrada, el control lipémico, la diabetes o la función renal.

Un aspecto a destacar es la importancia de una buena función renal, en el estudio actual la creatinina es un factor de riesgo de enfermedad coronaria. Las guías europeas de 2016 de prevención cardiovascular consideran como factor de alto riesgo un GFR entre 30 y 59 ml/my de muy alto riesgo aquellos con GFR < 30 ml/m (85). La mayor parte de los pacientes trasplantados estarían en estos grupos. En una revisión Liefeldt y Budde, hacen una actualización de diversos estudios donde una peor función renal se asocia con eventos cardíacos y muerte. El estudio FAVORIT demostró un descenso en eventos cardiovasculares y muerte con GFR superiores a 45 ml/m, aunque no pudo demostrar un aumento de los mismos en aquellos con un GFR menor. En el modelo de regresión analizado, la proteinuria no se considera factor de riesgo, posiblemente porque los niveles cambian y son menores en el segundo período que en el primer período, aunque sean un marcador de daño vascular igualmente que el GFR en pacientes con insuficiencia renal (25).

También parece lógico, que incidir en un solo factor como el estudio FAVORIT o el estudio ALERT, parece insuficiente para que los resultados sean significativos y que debemos actuar para tratar de hacer desaparecer o minimizar todos los riesgos. Como Pilmore refleja en su estudio, el descenso en la mortalidad se debe probablemente a un conjunto de actuaciones que van desde la valoración inicial de los pacientes, a reducir al mínimo el impacto quirúrgico y a extremar las medidas de cuidado de los pacientes.

A pesar de que el sedentarismo, el hábito de fumar y la obesidad son factores claramente definidos como factores de riesgo tradicionales, no hay medidas activas encaminadas a tratar

estos factores de riesgo. Bestilleiro y col (100), evalúan la eficacia de la coximetría en la implicación de los pacientes en abandonar el uso del tabaco, encontrando esta medida, como una intervención clínicamente relevante para reducir la exposición al tabaco. Respecto a la obesidad, los estudios son escasos y con un nº insuficiente de pacientes como para obtener resultados con un buen nivel de evidencia (101). El papel de la cirugía bariátrica es contemplado como opción aunque no existen demasiados estudios (58) y la reducción de peso previa al trasplante no tiene influencia en la cirugía del trasplante y está ligada a una elevada mortalidad. (102)

Los SCORES de riesgo empleados en la población general no predicen bien los eventos coronarios en la población transplantada. Seoane y col aplicando el score para su población y comparándolo con otros modelos refiere un sobrevaloración de la incidencia en más 20% respecto al Frammingam-Wilson, un 25% más que el REGICOR, un 10% más que el DORICA y un 15% mayor que el SCORE con un modelo basado en sexo, edad, fumar, Hipertrofia ventricular izquierda, diabetes e índice de masa corporal (Tesis doctoral (20). Hernandez y col realizaron un score de riesgo de muerte en pacientes transplantados basados en la puntuación según coeficiente  $\beta$ . Aquellos pacientes con un score elevado tenían un alto riesgo de fallecer. El modelo predictivo es a tres años y como limitación que los propios autores comentan es la ausencia de la variable evento cardiovascular previo. (103).

## **12.4 DISCUSION TRATAMIENTO.**

### **12.4.1 TRATAMIENTO MEDICO**

El tratamiento de la enfermedad coronaria se basa fundamentalmente en dos pilares: Tratamiento médico y revascularización: IPC o Cirugía Bypass. El primero se basa por un lado en la adopción de medidas encaminadas a interferir en la aparición, desarrollo y progresión de la placa de ateroma y por otro, prevenir las consecuencias de la ruptura de esa placa de ateroma que son la trombosis coronaria y posterior infarto.

Las medidas iniciales van dirigidas al control de los factores de riesgo tradicionales como la tensión arterial, el control glucémico, evitar la dislipemia, vigilancia del metabolismo calcio-fósforo, control de la anemia, evitar fumar, control del peso, evitar sedentarismo Rao (21), Svenson (39), Lifeldt (40), Malik (41), Gills (42) en trasplante, pero también durante el tiempo en diálisis o en insuficiencia renal crónica Parker (44), Mythili (104). Otras medidas se orientan

a controlar factores de riesgo no tradicionales como el tratamiento inmunosupresor, el funcionamiento renal, el rechazo agudo, infecciones, proteinuria, el control de la tensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, estado inflamatorio oxidación endotelial (21), (39), (41), (42) (44).

Respecto al control de la tensión arterial, se recomienda que los pacientes mantengan cifras < 130/89 e incluso < 125/75 cuando además existe proteinuria > 1g/24 h ya que disminuir la tensión arterial está asociado con la mejoría en la supervivencia del paciente. (105). No parece existir un elevado nivel de evidencia a la hora de recomendar un antihipertensivo. Probablemente los calcioantagonistas sean los hipotensores de primera línea y aunque los IECAS o ARA II han demostrado beneficios en la reducción de muerte cardiovascular en pacientes en insuficiencia renal y diálisis Parker (44), su utilización en trasplante se ha asociado a peor función renal, anemia e hiperpotasemia, no recomendando su uso en los 3-6 primeros meses por el riesgo de deterioro renal asociado a la presencia de estenosis de la arteria renal (45), (46). Un estudio no ha demostrado mayor beneficio de IECAS o ARA II frente a otros (47) aunque parece demostrado su eficacia en pacientes con proteinuria. Recientemente se han actualizado los objetivos de control de la TA (106). Kruguer y col han publicado un peor pronóstico en los pacientes trasplantados a diez años en función del valor de la presión de pulso (>60) o de la TAS (>140) (107).

En el actual estudio se evidencia un buen manejo de la HTA manteniendo cifras TAS  $131 \pm 3,3$  y TAD  $77 \pm 3$  mmHg, siendo menores en el período 2002-2016: TAS= $129 \pm 2,6$  mmHg /TAD= $74,8 \pm 1,2$  mmHg que en 1981-2001: TAS  $133,5 \pm 2,6$  mmHg/TAD= $79,6 \pm 2,6$  mmHg.

El control del colesterol impide que este pueda iniciar y perpetuar la placa de ateroma. El uso de estatinas se sugiere en las KDOQI (48) y en el estudio post hoc ALERT se pone de manifiesto el efecto positivo en la reducción del colesterol y de eventos y/o muerte coronarios (49). El mecanismo de acción es a través de la inhibición del enzima HMG CoA reductasa, también son conocidos sus efectos antiinflamatorios y de modulación endotelial. La potencia y efectos adversos depende del grupo de estatinas y se han asociado un mayor nº de efectos adversos cuando se emplea con CSA en vez de Tacrolimus (108). Se ha demostrado un aumento de la capa fibrosa y por tanto una estabilización de la placa de ateroma demostrada por tomografía coronaria de coherencia óptica (109). En el estudio presentado, existe un mejor control del colesterol en el segundo período 2002-2016 que en 1981-2016:  $178 \pm 4$  mg/dl vs  $211 \pm 17$  mg/dl, por lo que creemos que es un factor importante en la disminución de eventos coronarios. No

disponemos de un estudio de tratamiento con estatinas, por lo que no podemos atribuir el descenso solo al empleo de dichos fármacos. Si demostramos un mejor control del colesterol con tacrolimus que con CSA, que podría explicar parte del descenso.

La diabetes postrasplante está asociada al uso de inmunosupresores, fundamentalmente anticalcineurínicos, por aumento en la resistencia periférica de la insulina y disminución de la secreción, siendo más acusada en los pacientes que recibe tacrolimus frente a CSA (39), (50), La retirada de esteroides resulta controvertida, ya que por un lado parece que su retirada favorece el control del síndrome metabólico pero es también mayor la incidencia de rechazo (37), (51), (52). En el presente estudio, asistimos a un aumento considerable de diabéticos pre y postrasplante y a pesar de que la diabetes postrasplante constituye un factor de riesgo de evento coronario en nuestra serie, éste no es significativo en los últimos años.

Una mala función renal está asociada a riesgo riesgo cardiovascular, en pacientes no trasplantados (25) y también trasplantados (40). La creatinina en nuestros pacientes se mantiene estable, incluso algo menor sin significación estadística durante el segundo período y la proteinuria ha disminuido en este segundo período, lo que podría contribuir a esta menor incidencia de eventos coronarios en el segundo período.

Choukroun y col demostraron que la corrección de la anemia postrasplante reduce la progresión de la nefropatía crónica y por tanto la pérdida de injerto (110). En nuestro estudio no hubo diferencias en la Hb en los dos períodos, si bien los pacientes que presentaban evento coronario presentaban cifras de Hb menores respecto a los que no.

El cambio de tacrolimus a CSA se ha asociado con mejoría de la diabetes y tiene el potencial de revertir la diabetes en el primer año postrasplante (53), si bien no se ha evaluado su papel en la aparición de eventos coronarios. Por contra, un óptimo control glucémico no demostró mejoría evolutiva en los pacientes con un TRP frente a los pacientes que recibían un trasplante renal aislado durante siete años de seguimiento (35).

El manejo de la inmunosupresión es controvertido, ya que el uso de ciclosporina favorecería frente a tacrolimus un mejor control glucémico, pero también es conocido que provoca más hipertensión y dislipemia. El tratamiento con tacrolimus frente a ciclosporina ha demostrado menos incidencia de rechazo y mejor función renal, tiene un perfil lipémico mejor y la conversión de CSA a tacrolimus ha mejorado el control de la TA (54), (55). Respecto a la capacidad para el manejo de nuevos marcadores de inmunosupresión y aterogénesis el uso de

i-MTOR, o Belatacept parece que puede ofrecer resultados esperanzadores en la formación de la placa de ateroma (56) además de su perfil menos nefrotóxico, sin embargo su uso sin anticalcineurínico se ha asociado a más incidencia de rechazo agudo (55). En nuestro estudio, hemos demostrado menor incidencia de eventos coronarios en el segundo período, donde los pacientes están inmunosuprimido fundamentalmente con tacrolimus.

Existen factores no tradicionales como modificaciones en el estilo de vida, el abandono del tabaco, el ejercicio físico y el control del sobrepeso que están relacionadas con el riesgo cardiovascular y ateromatoso, aunque existen pocos estudios que ofrezcan resultados para reducir estos factores (37,38, 39, 40). Bestilleiro y col demuestran que medidas activas como la cooximetría son efectivas para tratar de reducir el hábito tabáquico en esta población (100). La cirugía bariátrica ha corregido el síndrome metabólico en pacientes con insuficiencia renal mejorando la hipertensión, la diabetes y la función renal, aunque en trasplante renal los estudios que han sido publicados anecdóticos y con escaso número de pacientes (58), (101), (102). En las guías europeas de manejo de la enfermedad cardiovascular se describen las pautas para mejorar el estilo de vida, el ejercicio físico, las condiciones para dejar de fumar y el control de peso (85). Un reciente metaanálisis demostró la escasa cantidad de estudios que correlacionan la baja actividad física con el pronóstico renal, a pesar de una creciente tendencia a asegurar que mejorando la actividad física mejora el pronóstico en los pacientes trasplantados (111). Un factor de riesgo para hipertrofia ventricular izquierda y por tanto de riesgo cardiovascular es la persistencia de fístula arteriovenosa, que se mantenía como acceso vascular para diálisis. Su cierre ha demostrado mejoría en el remodelado ventricular, aunque todavía no se ha demostrado una disminución de eventos cardiovasculares (59), (60). La hiperhomocistinemia fue valorada en el estudio FAVORIT aunque los resultados del estudio no manifestaron reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes que fueron tratados con ácido fólico (57). El control del metabolismo calcio-fósforo parece otra pieza fundamental, ya que la persistencia de FGF23 elevada se ha asociado de forma independiente a aumento de mortalidad postrasplante renal (61).

Estos últimos aspectos, no han sido valorados en el estudio, lo que confirma que las recomendaciones son buenas, pero existen pocas medidas activas para afrontar estos retos.

El uso de aspirina es recomendado en pacientes con riesgo cardiovascular en las KDIGO en pacientes con riesgo cardiovascular por datos extraíbles de la población general (112). En el estudio PORT se demostró una disminución de un 27% de eventos cardíacos (12). El uso de

agentes antiplaquetarios ha sido recientemente modificado en función de la utilización de nuevos stents liberadores de fármacos (37), Recientemente se ha puesto de manifiesto un alto riesgo de sangrado postoperatorio en pacientes que reciben terapia dual con agentes antiplaquetarios por la presencia de evento coronario reciente al trasplante. Este sangrado está relacionado con un efecto negativo sobre la supervivencia del injerto (38).

El adecuado uso de la medicación cardioprotectora (hipotensores como ARaII, IECAS Betabloqueantes, aspirina o estatinas) ha mejorado el pronóstico de los pacientes con elevado riesgo cardiovascular. A pesar de ello su uso solo un pequeño porcentaje de pacientes los recibe habitualmente. En EEUU, Gaston y col (113) comunican que el descenso en toma de IECAS o ARA II es del 32% el primer mes postrasplante y el uso de estatinas es del 30% y solo un 60% de diabéticos usa aspirina. Dawson y col comunican un uso de medicación cardioprotectora en un 18,8% de los pacientes trasplantados renales con alto riesgo (114).

Desconocemos en nuestro estudio el grado de uso de medicación cardioprotectora.

#### **12.4.2. TRATAMIENTO: REVASCULARIZACION**

Existe un número muy limitado de publicaciones que aborden el tratamiento derevascularización de la enfermedad coronaria después de un trasplante renal y por tanto es difícil extraer conclusiones sobre cuál es la mejor opción terapéutica para los pacientes que presentan un evento coronario tras un trasplante renal. Además las opciones terapéuticas cambian en función de los avances en técnicas de revascularización percutánea y tipo de stents. En España ha habido un aumento notable de IPC en los últimos años, si lo comparamos con otros países como Mejiico (96).

En la población general, un meta-análisis realizado por Sipahi y col (115), puso de manifiesto una reducción de la mortalidad en pacientes que recibían cirugía en pacientes con enfermedad multivaso frente a aquellos que recibían IPC; RR 0,73 (IC 95%: 0,62-0,86),  $P < 0,01$ .

Una complicación asociada a revascularización es la presencia de fracaso renal agudo. Taduru y col (116) comparando los datos del National Inpatient simple 2008 – 2014, encuentran una mortalidad en pacientes sometidos a cirugía de un 4% vs 3% que reciben IPC. Asimismo la incidencia de fracaso renal agudo fue 38% en cirugía vs 22% IPC; HR: 2,2;  $p < 0,0001$ , si bien la necesidad de diálisis fue 3% en pacientes con cirugía vs 1% en IPC (ns). Encuentran mayor estancia hospitalaria en pacientes con cirugía.

Un Chang y col (117) estudian la incidencia de fracaso renal agudo en una larga serie de pacientes sometidos a revascularización, bien cirugía o IPC. La incidencia total de fracaso renal agudo fue de 20,5% en un hospital y 6,2% en otro. La incidencia de fracaso renal fue 31,7% tras cirugía y 14,2% IPC y la incidencia de fracaso renal que precisó diálisis fue 0,4% en pacientes con cirugía frente a 0,1% en IPC (HR 2,6;  $p < 0,0001$ ). Estos autores encuentran una mayor incidencia en pacientes con GRF  $< 45$  ml/m.

Respecto al tratamiento de revascularización coronaria en pacientes en diálisis Gupta y col (65) en una revisión en 2004 no encuentran estudios que no sean randomizados o prospectivos, encontrando mayor mortalidad perioperatoria en los pacientes sometidos a cirugía que PCI, si bien la supervivencia a largo plazo es mayor en la cirugía frente a la PCI. La probabilidad de reestenosis de los pacientes sometidos a PCI es del 30-80%, si bien el grado depende de las características del stent utilizado.

Recientemente ha sido publicado el Excel trial (63), donde se comparaba los resultados de revascularización coronaria en 361 pacientes con insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular estimado  $< 60$  ml/m) con 1508 pacientes con función renal normal. A tres años de seguimiento, los pacientes con insuficiencia renal presentaban muerte, infarto de miocardio o ictus a tres años en un 20,8% frente a 13,5% (HR 1,60; IC95%: 1,22- 2,09;  $p = 0,0005$ ) grupo control. El fracaso renal agudo es mayor que en el grupo control y ocurre menos frecuentemente en pacientes sometidos a IPC frente a cirugía. Respecto a trasplante renal, los estudios suelen ser retrospectivos, a menudo extraídos de datos de registro, por lo que el realizar extrapolaciones o comparaciones resulta difícil y controvertido.

Ferguson y col (71) presentaron en 1999 los resultados de 83 pacientes de 2989 pacientes trasplantados renales en la Universidad de Alabama. De todos los pacientes, 62 recibieron cirugía (30 de ellos previa al trasplante) y 21 IPC (8 de ellos previas al trasplante). La supervivencia al 1, 3 y 5º año era 89%, 77% y 65% respectivamente. No hubo pérdidas de injerto en el grupo de cirugía y hubo 2 pérdida tardías en el grupo IPC debido a rechazo crónico. Existía una ligera diferencia en la supervivencia si la revascularización era realizada postrasplante 93,3% al año, 77,8% al 3 año y 59,5% al 5º año. No se comparó IPC o Cirugía.

Herzog y cols (72) publican en 2004, los resultados del registro americano de 2661 pacientes comparando pacientes sometidos a IPC (angioplastia o angioplastia y stent) y cirugía con injerto procedente de mamaria interna o no. La supervivencia a 1º año eran 89,4% Stent, 87,1% para angioplastia, 79,6% para cirugía sin arteria mamaria y 87,3% para cirugía con arteria mamaria. Al 4º años las supervivencias eran 72,6%, 68,7%, 68,4% y 67,2% respectivamente. No encontraron diferencias en los dos procedimientos.

Shayan y cols (78) en Pitsburg, analizan la supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía coronaria tras un trasplante renal diferenciando aquellos en los que la cirugía se realiza en bomba o fuera de bomba. Estudian 43 pacientes 21 en bomba y 22 fuera de bomba. La supervivencia a los 30 días, un año, 5 y 8 años era 90%, 76%, 61% y 32% respectivamente para

el grupo en bomba y de 95%,86%,62% y 48% en el grupo fuera de bomba (ns). El grado de pérdida renal era similar 28% y 22% respectivamente.

Vargo y col (69) revisaron los pacientes sometidos a cirugía cardíaca (revascularización coronaria, cirugía valvular o de la aorta torácica) de 1,709.735 pacientes del Nationwide Inpatient Sample de los que 3535 era pacientes que recibieron un trasplante renal (2712), hepático (738) o pancreático (300). La mortalidad hospitalaria era de 7% en los trasplantados frente a 3,3% de la población general y el riesgo de fracaso renal agudo era 1,6 (IC 95%:1,3 – 1,9) en los pacientes trasplantados frente a no trasplantados (38% vs 27%), y los costes eran 111.362 \$ para los pacientes trasplantados vs 102.221\$ para la población general.

Farag y col (67) analizan un grupo de pacientes trasplantados hepáticos(n=21) y renales(n=49) sometidos a cirugía cardíaca (revascularización coronaria, cirugía valvular o de la aorta torácica) y que fueron comparados con un grupo de 70 pacientes sin trasplante previo. La mortalidad temprana era 15,7% en el grupo trasplantado frente al 5,7% de la población general siendo la mortalidad global 32,9% para el grupo trasplantado frente a 11,4% del grupo control. Asimismo este grupo de pacientes trasplantados tenía más complicaciones (sangrado, re-intervención, fibrilación auricular, necesidad de diálisis y sepsis) que el grupo control. La supervivencia 1, 2, 5 y 10 años era de 74%, 71%, 66% y 56% en el grupo trasplantado frente a 93%, 91%, 88% y 81% en el grupo control. A pesar de los resultados tan desfavorables en el grupo de pacientes trasplantados, los autores concluyen que la mortalidad es aceptable.

Estos resultados contrastan con los publicados por Kohmoto y col (68) donde comparan los resultados de 138 trasplantes renales, hepáticos y pancreáticos con 345 pacientes no trasplantados y sometidos a cirugía cardíaca (revascularización coronaria, válvulas y otros).La mortalidad temprana fue del 4% en pacientes trasplantados frente a un 2% en el grupo control y no se registraron más complicaciones salvo ictus (4% vs 0,6%, p=0,005). La supervivencia a largo plazo era mucho mayor (>35%) en el grupo control. Al final del estudio un 37% de los trasplantados renales perdieron su injerto y un 19% los reno-pancreáticos.

En trasplante renal Paizis (31) compara 50 pacientes trasplantados tratados con IPC (n=17, 34%), CABG (n=13, 26%) y tratamiento médico (n=20,40%) frente a 50 pacientes en diálisis y 50 pacientes sin insuficiencia renal. La resolución mediante IPC o cirugía se logró en el 100% de los casos control, en el 93,8% de los trasplantados renales y en el 75% de los pacientes en diálisis. No tenemos resultados a medio plazo, ni comparación entre IPC o CABG.

Un análisis retrospectivo comparando IPC vs CABG en pacientes trasplantados renales fue recientemente publicado por Lang y col (36). En el estudio analizan el pronóstico de 27 pacientes tratados mediante IPC y 21 pacientes tras CABG en la Universidad de Frankfurt. La mortalidad hospitalaria fue más alta en el grupo CABG 20,8% frente a IPC 14,8% (ns). La supervivencia al año fue de 95,7% en el grupo IPC frente a 94,1% en CABG y al 4º año fue de 66,5% para IPC frente a un 70,8% para CABG (ns). La incidencia de fracaso renal agudo fue más frecuente en CABG que en IPC: 58,3% vs 18,5%, p< 0,01).La supervivencia del injerto fue similar en ambos grupos: 76,8% para IPC frente a 77% CABG (ns).A pesar de los resultados de

mortalidad y supervivencia al año y fracaso renal agudo mejores para IPC, los resultados a 4 años son similares. En trasplante de pulmón, Haloran y col no encuentra diferencias de supervivencia de los pacientes que recibieron cirugía frente a los que no recibían cirugía o los que no presentaban enfermedad coronaria (118).

Mehrotra y col (119) realizaron estudio sobre la incidencia de fracaso renal agudo en 27232 trasplantados renales. Encuentran una incidencia de 11,3% de hospitalizaciones por fracaso renal agudo, de las que un 14,8% precisaron diálisis. Estos pacientes presentaban bajos niveles de función renal previamente.

En el presente cuando analizamos la supervivencia según KM la supervivencia de los pacientes sometidos a IPC es inferior a cirugía y similar a tratamiento médico, la supervivencia a 1,5 y 10 años es de 93,8%, 93,8% y 82% respectivamente para los pacientes sometidos a cirugía, de 87,4%, 70,5% y 39% respectivamente para los tratados con técnicas percutáneas y de 79,3%, 60,7% y 41,6% con tratamiento médico. La supervivencia resulta casi similar si el tiempo de observación se realiza desde el momento en que se produce el evento, siendo de 92,5%, 81,9% y 75,8% para los pacientes que reciben IPC y de 100%,100% y 95% para los que reciben tratamiento mediante cirugía de By-pass y 99%, 85% y 66,3% bajo tratamiento médico respectivamente al año, 5º y 10º año. Estos resultados difieren ligeramente con los presentados por Lang y col, siendo éstos, ligeramente inferiores en el primer año, aunque mejoran al 5º año, si bien el tiempo de seguimiento es diferente. Las diferencias de los estudios están reflejadas en la tabla 3. Las diferencias de supervivencia según el tratamiento utilizado desaparecen cuando empleamos el MRC.

En nuestro estudio no evaluamos la presencia de fracaso renal agudo tras la intervención mediante cirugía o IPC, si bien, la supervivencia del injerto renal es similar en ambas técnicas.

Un factor pronóstico de mortalidad en el estudio presentado es el tratamiento mediante cirugía, que actuaría como un factor protector. Estos resultados confirman los resultados realizados en la población general por Sipahi y col.

En nuestro estudio encontramos un 10,9% de pacientes tratados mediante técnicas percutáneas que sufrieron un nuevo evento coronario, por lo que podríamos sugerir que la incidencia de re-estenosis es de un 10,9%. La información sobre reestenosis en estudios realizados en trasplantes es escasa. Un estudio realizado en la Universidad de California (120) muestra una importante tasa de reestenosis en pacientes que habían sido sometidos a revascularización pretrasplante. En diálisis es entre un 30-80% dependiendo del stent (65). Probablemente los factores de riesgo arteriosclerótico y ateromatoso persisten en los pacientes en diálisis frente a los que se corrigen con trasplante, pero además, en trasplante, se utiliza el empleo de fármacos antiproliferativos que posiblemente actúan sobre el remodelado vascular y ayude a justificar este menor índice de reestenosis en pacientes trasplantado.

Respecto al pronóstico de los pacientes es considerable peor en los pacientes que sufren un evento coronario frente a los que no. La tasa de incidencia de mortalidad asociado a evento coronario es 0,6/100 pacientes y año y ha disminuido en el último período desde 0,7 a 0,4/100 pacientes y año. Esta diferencia depende del método empleado para el estudio, así si empleamos el K-M la supervivencia sería peor en el segundo período, mientras que si empleamos el modelo de riesgos competitivos vemos que la mortalidad de causa cardíaca es menor , ya que se mueren de otras causas.

Esta tasa de incidencia de mortalidad de causa coronaria 0,6/100 pacientes año es algo inferior a la presentada por Lam y col que es 1,2/100 pacientes año aunque Lam refleja eventos cardiovasculares aunque se mantienen estables a pesar del aumento en la morbilidad de los pacientes, si bien son datos a tres años. Los datos se ajustan más a los publicados por Pilmore que reflejan una tasa de mortalidad en el período 2005 a 2007 de 0,59 muertes de causa cardiovascular por 100 pacientes año. Previamente habían comunicado en períodos anteriores 1980-1984 de 0,96/100 pacientes año.

La incidencia de muerte al año de presentar un infarto postrasplante es 28,4% y de 36,1% al 2º año en la serie de Lentine, los datos no están ajustados. El estudio FAVORIT reseña 439/3312 (11,8%) en 4 años fundamentalmente asociada a mala función renal, estimando que un aumento de 5 ml/m a partir de un eGFR de 45ml/m disminuye el riesgo de evento cardiovascular y muerte un 15%, si bien por debajo de 45ml/m no se encuentra esa relación. En la serie de Lima y col la mortalidad no depende del grado de afectación coronaria, aunque es mejor en aquellos que están libre de afectación sin encontrar diferencias en aquellos con estenosis > o < del 70% y que se sitúa en un 50% al 5º año. Esta mortalidad tampoco es ajustada. El estudio ALERT encuentran una tasa de incidencia e muerte relacionada con infarto de miocardio de 9,4/1000 pacientes año, y en relación con edad, antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, cambios en ST y creatinina. La tasa de incidencia es algo mayor que en nuestra serie, si bien estas cifras (1997-1997) pertenecerían al nuestro primer período, donde la tasa de incidencia de evento coronario (angor o infarto) era de 0,7/100 pacientes año.

### **13. APORTACIONES DEL ESTUDIO.DATOS DESTACABLES**

1. El estudio ha sido realizado en el ámbito del Hospital Universitario de A Coruña con 2889 pacientes estudiados tras recibir un trasplante renal aislado o combinado desde 1981 hasta diciembre de 2016 (37 años).
2. La tasa incidencia de eventos coronarios (angor e infarto) fue de 1,23 eventos por 100 pacientes año, lo que supone un 8,4% de los pacientes trasplantados.
3. La incidencia acumulada de evento coronario fue de 3,4% al tercer mes, 4,1 % al año, 5,3 % al tercer año, 6,6% al 5º año empleando el método de K-M. Si empleamos el modelo de riesgos competitivos la incidencia es similar.
4. La tasa de incidencia en los últimos 15 años frente al período 1981-2001 es similar 1,17 vs 1,14/100 pacientes años, aunque el seguimiento en el último período es inferior. La incidencia acumulada en 1981-2001 es mayor que 2002-2016: 4% al 3 mes, 4,8% al 1 año, 6,3% al tercer año ,7,6% al 5º año y 12,1 al 10 año vs 2,7% al 3 mes, 3,3% al año, 4% al tercer año, 5,3% al 5º año y 6,8% al 10 año respectivamente.
5. La incidencia de evento coronario en el primer trimestre supone el 37,9% del total de eventos coronarios. El número absoluto de eventos es menor en el período 2002-2016,

- respecto al período 1981-2001, si bien la proporción de eventos que ocurren en el primer trimestre ha aumentado desde un 31,8% en el primer período a un 53,6% en el segundo.
6. Los cambios de incidencia del período 2002-2016 vs 1981-2001 están asociados por el mejor control TA, Hb, colesterol, uso de estatinas y cambio en la inmunosupresión CSA por tacrolimus en el segundo período.
  7. Los cambios de frecuencia en el primer trimestre están asociados a aumento de la edad con un mayor porcentaje de pacientes mayores de 60 años, mayor tiempo en lista de espera, mayor porcentaje de diabéticos, mayor porcentaje de pacientes con antecedentes cardiovasculares previos y a un incremento en la frecuencia y duración de función retrasada del injerto.
  8. En estudio univariado en un modelo de riesgos competitivos, los pacientes con evento coronario tienen más años, más peso, mayor aumento de peso postrasplante, mayor cifra de colesterol, triglicéridos, glucemia, creatinina al año, menor Hb y llevan más tiempo en diálisis. Además hay más hipertensos, mayor porcentaje de fumadores, de diabéticos postrasplante, mayor frecuencia de función retrasada del injerto, mayor porcentaje de inmunosupresión con ciclosporina vs tacrolimus, más dislipemia, mayor porcentaje de hipertrofia ventricular izquierda y reciben mayormente HD frente a DP.
  9. Los niveles de colesterol y triglicéridos durante 10 primeros años son mayores en los pacientes con evento coronario que los que no. Los niveles de colesterol en pacientes inmunosuprimidos con ciclosporina A son más elevados que los inmunosuprimidos con tacrolimus en los 10 primeros años. Existe mayor frecuencia de pacientes tratados con estatinas en los pacientes tratados con tacrolimus.
  10. En análisis multivariado, la edad, el tiempo en diálisis, fumar pretrasplante, tener enfermedad cardiovascular previa, diabetes postrasplante, creatinina media, colesterol medio y tensión arterial sistólica son los factores de riesgo de evento coronario. La diabetes pretrasplante es un factor de riesgo de evento coronario en el estudio univariado, si bien no lo es en el multivariado. El porcentaje de pacientes diabéticos pretrasplante es esta serie es 11,7%.
  11. Los niveles de colesterol durante los 10 primeros años de seguimiento fue mayor en los pacientes del período 1981-2001 que en el período 2002-2016. Las cifras de TAS y TAD eran superiores en el primer período que en el segundo período. La creatinina también era más baja en los tres primeros años en el 2º período que en el primero. Los niveles de ciclosporina no eran diferentes en los dos períodos, en cambio los niveles de tacrolimus eran más bajos durante los cinco primeros años.
  12. A pesar del mejor control de la tensión arterial, colesterol, función renal, uno de los principales factores de riesgo de padecer un evento coronario, y además es un factor modificable es **FUMAR**.
  13. En el análisis univariado, los factores de riesgo de evento coronario en el primer trimestre son la edad del receptor, edad > de 60 años, tiempo en diálisis, IMC, presencia de función retrasada del injerto y duración, uso de ciclosporina, presencia de HVI o enfermedad cardiovascular previa, y aunque la incidencia de eventos en pacientes que reciben un injerto de un donante vivo frente a uno fallecido, la diferencia está en límite estadístico.

14. En el análisis multivariado, la edad, la función retrasada del injerto y enfermedad cardiovascular previa fueron los factores de riesgo principales para evento coronario en el primer trimestre.
15. Los factores de riesgo en el primer trimestre varían poco durante los períodos observados, siendo que para el primer período la enfermedad cardiovascular previa, la edad y la FRI, en el segundo período son patentes la edad del receptor, la enfermedad cardiovascular previa, estando FRI en el límite de significación.
16. El nº de arterias coronarias afectadas es  $1,5 \pm 1$ , con una media de estenosis  $63 \pm 4\%$  mediana 90%. El tronco común izquierdo está afectado en 3,3%. La arteria con más frecuencia afectada es la descendente anterior 61,6%, seguida de la arteria coronaria derecha 51,6% y la arteria circunfleja en 40,4%.
17. Considerando enfermedad coronaria significativa, la presencia de estenosis superior al 70%, el 24,2% de los pacientes no tenían enfermedad oclusiva, un 24,8% presentaba enfermedad de un vaso, 23,5 presentaba enfermedad de dos vasos y 27,5% presentaba enfermedad mayor /igual de 3 vasos.
18. La estenosis coronaria era mayor cuanto mayor era el número de vasos afectados, así la estenosis en la enfermedad de tres vasos era 88% mientras que en la enfermedad de un vaso era 77%.
19. Observamos enfermedad multivaso (> 3vasos) en 27,5% y del tronco común izquierdo en 3,3%. La enfermedad multivaso está asociada a mayor porcentaje de estenosis, menor fracción de eyección, mayor proteinuria al año, mayor porcentaje de diabetes postrasplante, menos uso de ciclosporina y más tratamiento con cirugía.
20. La fracción de eyección era menor en función de los vasos coronarios afectados. Para enfermedad de un vaso la fracción de eyección era 57,1% frente a 47% en la enfermedad coronaria de tres vasos.
21. Una fracción de eyección menor de 57% se asocia con enfermedad multivaso lo que podría ser un marcador de esta grave enfermedad con una sensibilidad del 81% y una especificidad de 53,3%.
22. La calcificación valvular estaba presente en el 29,9% de los pacientes con evento coronario. No encontramos asociación de la calcificación valvular con el grado de afectación coronaria o su severidad.
23. En el estudio realizado, 177 pacientes recibieron tratamiento médico 100(56,5%), técnicas percutáneas 55(31%) y cirugía con By pass 22(19,5%).
24. Los pacientes que recibían cirugía eran más jóvenes que los que recibían PCI o tratamiento médico ( $p=0,02$ ).
25. Un mayor porcentaje de estenosis se asocia con tratamiento mediante técnicas percutáneas o cirugía, mientras que un menor grado a tratamiento médico.
26. La enfermedad multivaso es manejada mayormente con cirugía, PCI y sólo un 16% reciben solo tratamiento médico.
27. La recidiva de enfermedad coronaria, considerada como nuevo evento coronario, está presente en el 10,9% de los pacientes que recibieron PCI. No se han realizado coronariografía de control en pacientes con tratamiento médico o cirugía, por lo que no se puede establecer la recidiva de enfermedad en estos pacientes.
28. La supervivencia del paciente y del injerto tras el evento coronario es son similares tanto si empleamos cirugía o PCI.

29. Las variables predictoras de mortalidad en el análisis de regresión de Cox son la edad del paciente y la presencia de enfermedad CARDIOVASCULAR PREVIA.
30. La variable predictora de pérdida de función tras un evento coronario es su FUNCIÓN RENAL medida por el nivel de creatinina (mg/dl).
31. La mortalidad tras un evento coronario es mayor en el segundo período de tiempo estudiado, si bien la mortalidad de origen coronario cuando utilizamos modelo de riesgos competitivos es menor, siendo otras las causas de esa mayor mortalidad.
32. La enfermedad cardíaca es la causa de muerte de los pacientes que sufren un evento coronario en 47,3%, siendo las infecciones en 17,9%, las neoplasias 8,9%, desconocidas 16,1% y otras 9,8%.
33. La causa de pérdida de injerto tras un evento coronario es el éxitus del paciente en 58% seguido del rechazo crónico en 30,1%.
34. A pesar de que se ha demostrado la relación del hábito tabáquico con la presencia de eventos coronarios, que la principal causa de muerte es la cardíaca y que la principal causa de pérdida de injerto es el éxitus del paciente, cerca de un 80% de los pacientes es fumador antes de trasplantarse y una cuarta parte lo sigue siendo una vez trasplantado.

### **13.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

1.- Es un estudio retrospectivo por lo que determinadas conclusiones en relación con el tratamiento cambian según la experiencia de la técnica quirúrgica o PCI. Asimismo los protocolos de tratamiento médico se han ido adaptando según el período de tiempo a los avances surgidos (Estatinas....).

2.- Al evaluar los factores de riesgo, no hemos podido evaluar la fracción LDL colesterol por valores missing y que ofrecería mayor fortaleza al estudio. A pesar de que se han intentado imputar, el porcentaje es demasiado escaso para poder establecer resultados.

3.- El uso de estatinas en trasplante comienza a generalizarse a partir del 2004 a raíz de la publicación de las guías KDOQI por B. Kasiske, es por ello que solo un pequeño porcentaje de pacientes del primer período recibieron este tratamiento.

4.- No se dispone de un 100% de estudios coronarios debidos a la indicación y posibilidad técnica de los primeros años, por lo que las conclusiones podrían estar sesgadas.

### **13.2 FORTALEZA DEL ESTUDIO:**

A pesar de ser un estudio retrospectivo, las variables de incidencia y riesgo están bien definidas y el cambio en el control de las variables hace que se modifique el riesgo. En este estudio se observa como modificando los factores de riesgo: colesterol, creatinina, tensión arterial puede reducirse el número de eventos coronarios. Sin embargo, otros factores modificables persisten elevados, como el hábito tabáquico.

### **13.3 CONSISTENCIA DE LOS DATOS:**

En el análisis de incidencia, es similar a los aportados por otros grupos: Masy, Marcén, Kasiske y Lentine, ALERT, PORT y los más recientes PILMORE en Australia y Liam en Canadá. Los factores de riesgos son consistentes con los ya reseñados ofreciendo además datos sobre la función renal, en nuestro caso creatinina (PORT y FAVORIT es el filtrado glomerular), niveles evolutivos de colesterol y datos de tensión arterial sistólica. Recientemente el grupo de Opelz ha comunicado un incremento en la presión de pulso que en nuestro caso no ha resultado significativo.

Existen pocos datos sobre tipología coronaria. Nuestros datos concuerdan con el estudio de Pazzis en Atenas y la enfermedad multivaso es menor que la reportada por Arjona.

Respecto al tratamiento, es difícil comparar con otros grupos, ya que existen pocos estudios que reflejen el pronóstico en función del tratamiento empleado, aunque los últimos datos del estudio de Lang, son similares. En trasplante pulmonar no encontraron diferencias a los pacientes con cirugía o no cirugía.

## **14. CONCLUSIONES.**

1.-La incidencia acumulada de evento coronario en el trasplante renal fue de 3,4% al tercer mes, 4,1 % al año, 5,3 % al tercer año, 6,6% al 5º año y 10,5% al 10º año. La tasa de incidencia es de 1,23 eventos/100 pacientes año.

2.- La incidencia de enfermedad coronaria ha disminuido en los últimos años desde un 12,1% al 6,8% al 10º año .

3.- Los factores de riesgo de evento coronario en el análisis multivariado de Cox son la edad del paciente, el tiempo en diálisis, la presencia de ECV previa, el nivel medio de colesterol, las cifras de creatinina, la tensión arterial sistólica, la diabetes postrasplante y fumar.

4.- Asistimos a un aumento de eventos coronarios en el primer trimestre postrasplante que en el análisis de Cox están relación con ECV previa y presencia de función retrasada del injerto.

5.- La presencia de ECV previa al trasplante supone un riesgo de evento coronario de 4 veces comparado con los que no tienen ECV previa.

6.- La enfermedad coronaria no oclusiva se observó en 24,5% y la enfermedad coronaria multivazo, se presentó en 27,5%. Se asoció a una peor fracción de eyección y mayor porcentaje de estenosis. La proteinuria es mayor en estos pacientes que en los que presentan enfermedad menos agresiva.

7.- La indicación de cirugía se realizó en pacientes más jóvenes, y con enfermedad de tres vasos.

7.- No se evidenciaron diferencias significativas cuando se utilizó el método de riesgos competitivos para evaluar e tratamiento empleado: cirugía, PCI o tratamiento médico.

8.- Los factores asociados con mortalidad tras un evento coronario en el análisis de Cox son la edad, el colesterol y la tensión arterial sistólica. En el primer trimestre son la edad, la presencia de enfermedad coronaria y función retrasada del injerto. La presencia de ECV previa supone una mortalidad cardíaca 3 veces superior a los que no tienen ECV previa.

9.- La principal causa de muerte en pacientes con eventos coronarios es la muerte cardíaca en casi la mitad de los pacientes.

11. Aunque observamos un descenso en la mortalidad de origen cardíaco en los últimos años, también objetivamos un descenso en otras causas de muerte.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe R, Ashby V, Milford E, Ojo a, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *NEJM*. 1999; 341: p. 1725 - 30.
2. Radic J, Ljutic D, Radic M, Kovacic V, y col. Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult hemodialysis patients. *American Journal of Nephrology*. 2011; 34: p. 399-406.
3. Liem YS, Weimar W. Early living-Donor kidney transplantation: A review of The associated survival benefit. *Transplantation*. 2009; 87: p. 317-318.
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, et al. Preemptive kidney transplantation: The advantage and the disadvantage. *J.Am.Soc. Nephrol*. 2002; 13: p. 1358-1364.
5. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: p. 3015-3016.
6. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, y col. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *Am J Transplantation*. 2009; 9: p. 527-535.
7. [http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/34thReport/2011c08\\_transplantation\\_v1.7.pdf](http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/34thReport/2011c08_transplantation_v1.7.pdf) .
8. Registro Español de Enfermos renales. Informe anual de diálisis y trasplante 2017. <http://www.registrorenal.es> .
9. Seoane T, Pita S, Valdés F, Seijo R, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risk survival analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017; 17: p. 72.
10. Manoushagian S, Meshkov A. Evaluation of solid organ transplant candidates for coronary artery disease. *American Journal of Transplantation*. 2014; 14: p. 2228-2234.
11. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, et al. Associations between pre-kidney transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int*. 2008; 21: p. 985-991.
12. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient outcome in renal transplantation (PORT) study. *Am J. Transplantation*. 2010; 10: p. 338-353.

13. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: p. 900-907.
14. Lentine K, Brennan DC, Schnitzler J. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: p. 496-506.
15. Massy ZA. Hyperlipidemia and cardiovascular disease after organ transplantation. *Transplantation.* 2001; 72: p. S13-S15.
16. Marcen R, Morales JM, Fernandez-Juarez G, Andres A, et al. Risk factors of ischemic heart disease after renal transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2002; 34: p. 394-395.
17. Lam NN, Kim SJ, Knoll GA, McArthur E, et al. The risk of cardiovascular disease is not increasing over time despite aging and high comorbidity burden of kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017 mar; 101(3): p. 588-596.
18. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, et al. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010; 89: p. 851-857.
19. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcome in renal transplant recipients : a multicenter, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 junio; 361: p. 2924-31.
20. Seoane Pillado MT. Estimación del riesgo cardiovascular, según la metodología de riesgos competitivos, en pacientes trasplantados renales, en el área sanitaria de A Coruña. TESIS DOCTORAL. A Coruña: Universidade A Coruña, Medicina. Programa de doutoramento; 2014.
21. Rao NN, Coates PT. Cardiovascular disease after kidney transplantation. *Seminars in Nephrology.* 2018 May; 38(3): p. 291-297.
22. Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiology in Review.* 2014; 22: p. 153 - 162.
23. Satyan , Rocher LL. Impact of kidney transplantation on progression of cardiovascular disease. *Advances in chronic kidney disease.* 2004 July; 11: p. 274-293.
24. Wheeler D, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplantation recipients. *Transplantation.* 2000; 70 (Suppl): p. S541-5.
25. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. High blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation.* 2003; 108: p. 2154-2169.
26. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of*

- the American College of Cardiology. 2006 April; 46 (Suppl C): p. C13-18.
27. Toutouzas K, Benetos G, Karanasos A, Chatzizisis YS, y col. Vulnerable plaque imaging: update on new pathobiological mechanisms. *European Heart Journal*. 2015; 36: p. 3147-3154.
  28. Benedek T, Maurovich-Horváth P, Ferdinandy P, Merkely B. The use of biomarkers for the early detection of vulnerable atherosclerotic plaques and vulnerable patients. A Review. *Journal of cardiovascular emergencies*. 2016; 2(3): p. 106-113.
  29. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the vulnerable plaque. Transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *Journal of American College of Cardiology*. 2015; 65: p. 846 -55.
  30. Arjona JD, Gonzalez MF, Gómez F, Gil L, et al. Prevalence of cardiovascular disease in kidney transplant candidates outpatient cardiac evaluation. *Transplantation Proceedings*. 2010; 42: p. 3126-3127.
  31. Paizis IA, Mantzouratou PD, Tzanis GS, Melexoupoulou CA, y col. Coronary artery disease in renal transplant recipients: an angiographic study. *Hellenic Journal of cardiology*. 2018.
  32. De Lima J, Gowdak LHW, De Paula FJ, Muela HCS, y col. Coronary artery disease assessment and intervention in renal transplant patients: analysis from the KiHeart cohort. *Transplantation*. 2016; 100: p. 1580-1587.
  33. Kumar N, Baker CSR, Chan k, Duncan N, y col. Cardiac survival after Pre-emptive coronary angiography in transplant patients and those awaiting transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: p. 1912 - 1919.
  34. Kim HW, Kang SW, Lee HY, Choi DH, y col.. Correlates of the severity of coronary atherosclerosis in long -term kidney transplant patients. *J Korean Med Sci*. 2010; 25: p. 706 - 11.
  35. Lindahl JP, Massey RJ, Hartmann A, Aakhus S, y col. Cardiac assessment of patients with type 1 diabetes median 10 years after successful simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2017; 1101: p. 1261-1267.
  36. Lang J, Buettner S, Weiler H, Papadopoulos N, y col. Comparison of interventional and surgical myocardial revascularization in kidney transplant recipients-A single-center retrospective analysis. *ICJ Heart & Vasculature*. 2018; 21: p. 96 - 102.
  37. Dalal A. Organ transplantation and drugs eluting stents: perioperative challenges. *World J Transplant*. 2016 December; 6(4): p. 620-631.

38. Benkö T, Gottmann M, Radunz S, Bienholz A, y col. One-year allograft and patient survival in renal transplant recipients receiving antiplatelet therapy at the time of transplantation. *International journal of organ transplantation medicine*. 2018; 9: p. 13-19.
39. Svensson M, Jardine A, Fellström B, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease after renal transplantation. *Clinical Opinion Organ Transplant*. 2012; 17: p. 393-400.
40. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int*. 2010 sep; 23: p. 1191-1204.
41. Malik AO, Sehgal S, Ahmed HH, Devabhaktuni S, y col. Cardiovascular aspects of patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. [Online].
42. Gillis KA, Patel RK, Jardine AG. Cardiovascular complications after transplantation: Treatment options organ recipients. *Transplantation Review*. 2014; 28: p. 47-55.
43. Bostom A, Pasch A, Madsen T, Roberts MB, y col. Serum calcification propensity and Fetuin-A: Biomarkers of cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *American Journal of Nephrology*. 2018; 48: p. 21-31.
44. Parker Gregg L, Hedayati SS. Management of traditional cardiovascular risk factors in CKD: What are the data? *American Journal Of Kidney Disease*. 2018 November; 72(5): p. 728-744.
45. Hernández AA, Bayés B, Cabello V, Cofán F, y col. Tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante renal. *Nefrología*. 2009; 29 (Sup.Ext.3): p. 16-23.
46. Group KTW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009; 9 (Suppl 3): p. 71 - 79.
47. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, y col. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: A collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: p. 3257-3262.
48. Kasiske B, Cosio F, Beto J, y col. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: A report from the managing dyslipidemias in chronic kidney disease work group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome quality Initiative. *American Journal of Transplantation*. 2004; 4 (Suppl 7): p. 13-53.
49. Jardine AG, Holdaas H, Fellström B, Cole E, y col. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplantation recipients: Post-hoc subgroup analyses of the ALERT study. *American Journal of Transplantation*. 2004; 4: p. 988-995.

50. Tufton N, Ahmad S, Rolfe C, Rajkariar R, y col. New-onset diabetes after renal transplantation. *Diabet. Med.* 2014;: p. 1284-1292.
51. Vicenti F, Schena F, Paraskevas S, Haouser I, y col. A randomized, multicentric study of steroids avoidance, early steroid withdrawal or steroid therapy in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation.* 2008; 8: p. 307-316.
52. Woodle E. A prospective, randomized, multicenter, double blind study of early corticosteroids cessation versus long-term maintenance of corticosteroids therapy with tacrolimus and Mycophenolate mofetil in primary renal transplant recipients: one year report. *Transplantation proceedings.* 2005;: p. 804-808.
53. Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, y col. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *American Journal of Transplant.* 2018; 18: p. 1726-1734.
54. Koomans HA, Ligtenberg G. Mechanism and consequences of arterial hypertension after renal transplantation. *Transplantation.* 2001 SEP; 72 (Suppl)(6): p. S9-312.
55. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, y col. Reduced exposure to calcineurinic inhibitors in renal transplantation. *NEJM.* 2007; 357: p. 2562-75.
56. Van Laecke S, Malfait T, Schepers E, Van Biesen W. Cardiovascular disease after transplantation: an emerging role of the immune system. *Transplant International.* 2018; 31: p. 689-699.
57. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, y col. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: The FAVORIT trial. *American Journal of Transplantation.* 2012; 12: p. 2437-2445.
58. Ziemianski P, Lisik W, Marszatek RJ, Cieciora T, y col. Improvement of graft function following Roux-en Y gastric bypass surgery in a morbidly obese kidney recipient: A case report and literature review. *Annals of Transplantation.* 2014; 19: p. 639-642.
59. Dundon BK, Torpey DK, Nelson AJ, Wong DTL, y col. Beneficial cardiovascular remodeling following arterio-venous fistula ligation post-renal transplantation : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Clinical Transplantation.* 2014; 28: p. 916-925.
60. Stokes MB, Rajwani A, Rao NN, McDonald SP, y col. Cardiac remodeling following ligation of arteriovenous fistula in stable renal transplant recipients: A randomized controlled study. In *The liver meeting 2018, the 2018 Annual Scientific sessions of The American Heart Association (AHA); 2018; San Francisco.* EE UU.

61. Baia LC, Humalda JK, Vervloet MG, Navis G, y col. Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: p. 1968-1978.
62. Lentine K, Costa SP, Weir MR, Robb JF, et al. Cardiac disease evaluation an management among kidney and liver transplantation candidates: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2012; 126: p. 617-663.
63. Giustino G, Mehran R, Serruys PW, Sabik III JF, y col. Left main revascularization with PCI or CABG i patients with chronic kidney disease. Excel trial. *Jornal of American College of Cardiology*. 2018; 72(7): p. 754 - 765.
64. Shroff GR, Herzog CA. Coronary revascularization in patients with CKD stage 5D:Pragmatic considerations. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: p. 3521-3529.
65. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease.Current concepts and dilemmas. *Journal of American College of cardiology*. 2004; 44(7): p. 1343 - 1353.
66. Medicine NYUSo. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01985360>. [Online].; 2016.
67. Farag M, Nikolic M, Arif R, Schmack B, y col. Cardiac surgery in patients with previous hepatic or renal transplantation : a pair - matched study. *Ann Thorac Surg*. 2017; 103: p. 1467 -1474.
68. Kohmoto T, Osaki S, Kaufman DB, Levrerson G, y col. Cardiac surgery outcomes in abdominal solid transplant recipients. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105: p. 757- 762.
69. Vargo PR, Schiltz NK, Johnston DR, Smedira NG, y col. Outcopes of gardiac surgery in patients with previous solid organ transplantation (Kidney, liver and pancreas). *Am J Cardiol*. 2015; 116: p. 1932 - 1938.
70. Taduru SS, Ramakrishnan M, Mustafa RA, Baweja P. Comparison of the frequency of acute renal injury in patients with renal transplantation who underwent percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery. *Am J Cardiol*. 2017; 120: p. 1104-1109.
71. Ferguson ER, Hudson SL, Diethelm AG, Pacifoco AD, y col. Outcome after myocardial revascularization and renal transplantation. *Annals of surgery*. 1999; 2: p. 232-241.
72. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of renal transplantation recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation*. 2004; 109: p. 2866-2871.

73. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu JW, Idroos ML, Dudek R. Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation*. 2011; 91: p. 225-230.
74. Ojo A, Hanson J, Wolf R. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney international*. 2000; 57: p. 307 - 313.
75. Meier-Krieske H, Ojo A, Port F. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: Trends over time for transplant recipients and wait-list patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: p. 1293 - 1296.
76. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney disease*. 1998; 32: p. S112-S119.
77. Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: Post Hoc analysis of the assessment of Lescol in renal transplantation(ALERT) study. *Am J. Kidney Dis*. 2005; 46: p. 529-536.
78. Shayan H, Rocha R, Wei L, Gleason T, y col. Midterm outcomes of Off-pump and On-pump coronary artery revascularization in renal transplantation. *J. Card Surg*. 2011; 26: p. 591-595.
79. Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J.Am.Soc. Nephrol*. 2011; 22: p. 1615-1620.
80. Pham PT, `Pham PA, Pham PC, Parikh s, Danovitch G. Evaluation of adult tramnsplant candidates. *Seminars in Dialysis*. 2010;: p. 595-605.
81. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2015; 28(1): p. 10-21.
82. Gill JS, Landsberg D, Johnson N, Levin A. Cardiovascular events and investigation in patient who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J.Am. Soc.Nephrol*. 2005; 16: p. 808-816.
83. Hernández D. Riesgo cardiovascular y trasplante renal. *Nfrología Sup Ext*. 2015; 6(1): p. 14-20.
84. Rebic D, Hamzic-Mehmedbasic A. Traditional, nontraditional, and uremia-related threats for cardiovascular disease in chronic kidney disease.; 2018.
85. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, Albus C, y col. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease porevention in clinic practice. *European Heart Journal*. 2016; 37: p. 2315-2381.
86. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, MahOnen M, Totonen H, et al. Comntibution of trends in

- survival and coronary events rates to changes in coronary heart disease mortality:10 years result from 37 WHO MONICA projet population. *Lancet*. 1999; 353: p. 1547-57.
87. PEERKIDNEY.ORG. Peer Report:dialysis care and outcome in US. ; 2014.
88. Humar A, Kerr SR, Ramcharan T, Gillingham KJ. Peri-operative cardiac morbidity in kidney transplant recipients: incidence and risk factors. *Clin Transplantation*. ; 15: p. 154-158.
89. O'Reilly M, Englesbe MJ, Rosemberg AL, Shanks AM, et al. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adwers events after general, vascular and urologic surgery. *Anesthesiology*. 2009; 110: p. 58 - 66.
90. Kristieansen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker s, et al. ESC/ESA Guidelines on non cardiac surgery cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal*. 2014; 35: p. 2383-2431.
91. Gu H, Akhtar M, Shah A, Mallick A, y col. Echocardiography predicts major adverse cardiovascular events after renal transplantation. *Nephron Cin Practice*. 2014; 126: p. 75 - 80.
92. Stompor T. Coronary artery calcification in chronic kidney disease: An update. *World Journal of Cardiology*. 2014 april; 6(4): p. 115-129.
93. Winther S, Bottcher M, Jorgensen H, Bouchelouche K, y col. Coronary calcium score may replace cardiovascular risk factors as primary risk stratification tool before kidney transplantation. *Transplantation*. 2016; 100: p. 2177-87.
94. Lopez Muñiz A, Fernandez Rivera C, Ferreiro Hermida T, Calvo Rodriguez M, Alonso Hernández A. ¿Puede el indice de cackcio coronario reemplazar a los factores de riesgo cardiovasculares como herramienta de estratificación primaria de riesgo en pacientes candidatos a trasplante renal? *NefroPlus*. 2017; 9(2): p. 58-61.
95. Kolh P, Windecker S, Alfonso P, Collet J, y col. Guidelines on myocardial revascularization:The Task Force on myocardial revascularizationof The European Society of Cardiology and The European Association for Cardio.Thoracic Surgery. Developed with special contribution of The European Association Of Per. *Eur J Crdiothoracic Surg*. 2014; 46: p. 517-92.
96. Lopez J, Gonzalez E, Miguelena J, Martin M, y col. Toma de decisiones en cirugía coronaria. Indicaciones y resultados del tratamiento quirúrgico del paciente con cardiopatía isquémica. *Cir Cardiov*. 2017; 24(2): p. 91-96.
97. Abbud-Filho M, Adams P, Alberú J, Cardella C, y col. A report of the Lisbon conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation*. 2007;; p. S1-S22.

98. Zeier M, van der Giet M. Calcineurin inhibitor sparing regimens using m-target of rapamycin inhibitors: an opportunity to improve cardiovascular risk following kidney transplantation? *Transplant International*. 2011; 24: p. 30 - 42.
99. Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L, Koskinen P, y col. Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era. *Transplantation*. 2014; 98: p. 458 - 464.
100. Bestilleiro RS. Eficacia Cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes . fumadores trasplantados renales. Tesis doctoral. A Coruña: Universidad de A Coruña, Medicina; 2016.
101. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *American Journal . of Kidney Disease*. 2010; 56: p. 153-156.
102. Heng AE, Anjot J, Pereira B, Fervenza F, y col. Renal transplant in obese patients and . impact of weight loss before surgery on surgical and medical outcomes: A single. center cohort study. *Experimental and clinical transplantation*. 2018.
103. Hernandez D, Sánchez-Fructuoso A, Gonzalez-Posada JM, Arias M, y col. A Novel Risk . Score for Mortality in Renal Transplant Recipients Beyond the First Posttransplant Year. *Transplantation*. 2009; 88: p. 803-809.
104. Mythili G, Mark K, Belinda J. Pathofisiologic and treatment strategies for . cardiovascular disease in end stage renal disease and kidney transplantation. *Cradiology in Review*. 2015; 23(3): p. 109-118.
105. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant study. Improved long-term outcome after renal . transplantation associated with blood pressure control. *American Journal of Transplantation*. 2005; 5: p. 2725-2731.
106. Chang AR, Appel LJ. Target Blood Pressure for Cardiovascular Disease. Prevention in . Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: p. 1572 -1574.
107. Krüger B, Döhler B, Opelz G, Krämer BK, y col. Pulse Pressure and Outcome in Kidney . Transplantation: Results From the Collaborative Transplant Study. *Transplantation*. 2019; 103: p. 772–780.
108. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipemia and its therapeutic Challenges in Kidney . transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012; 12: p. 1975-1982.
109. Ye H, Wang S, Hu Y, He F, y col. Therapeutic effects of different atorvastatin doses on . vulnerable plaques in coronary arteries assessed by intracoronary optical coherence tomography. *Medicine*. 2018; 97: p. 31(e11718).

- 110 Choudroun G, Kamar N, Dussol B, y col. Correction of postkidney transplant anemia reduce . progression of chronic allograft nephropaty. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: p. 380-386.
- 111 Berben L, Engberg SJ, Rossmeissl A, Gordon EJ, y col. Correlates and aoutcomes of low . physical activity posttransplant: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2019; 103: p. 679-688.
- 112 Kidney Disease Improving Global Outcome Transplant Work Group (KDIGO). Clinical . proctice guideline for for the care of the kidney transplant recipients. *American Journmal of Transplantation*. 2009; 9 (Suppl 3): p. S1-S115.
- 113 Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, y col. Use of cardioprotective medications in . kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009; 9: p. 1811-1815.
- 114 Dawson KL, Patel SJ, Putney D, Suki W, y col. Cardioprotective medication use after renal . transplantation. *Clin Transplant*. 2010; 24: p. E253-E256.
- 115 Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary artery bypass graftin vs . percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel dosease. *JAMA intern Med*. 2014; 174(2): p. 223-230.
- 116 Taduru SS, Ramakrishnan M, Mustafa RA, Baweja PS. Comparison of the frecueny of . acute kidney injury in patients with renal transplant who underwent pecutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery. *American Journal of cardiology*. 2017; 120: p. 1104-1109.
- 117 Chang TA, Leong TK, Boothroyd DK, Hlatky MA, Go AS. Acute kidney injury after CABG . versus PCI. *Journal of The American College of Cardiology*. 2014; 64: p. 985 - 94.
- 118 Halloran K, Irji A, Li D, Jackson K, y col. Coronary Artery Disease and Coronary Artery . Bypass Grafting at the Time of Lung Transplantation Do Not Impact Overall Survival. *Transplantation*. 2019.
- 119 Mehrotra A, Rose C, Pannu N, Gill J, y col. Incidence and consequences of acute kidney . injury in kidney transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012; 59(4): p. 558-565.
- 120 Felix R, Sapia T, Hirose R, Almers L, y col. Cardiac events after kidney transplantation . according to pretransplantation coronary artery disease and coronary revascularization status. *Transplantation Proceedings*. 2016; 48: p. 65-73.



**PUBLICACION DERIVADA DE LA TESIS**

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis

María Teresa Seoane-Pillado<sup>1</sup>, Salvador Pita-Fernández<sup>1\*</sup>, Francisco Valdés-Cañedo<sup>2</sup>, Rodó Seijo-Bestilleiro<sup>1</sup>, Sonia Pértega-Díaz<sup>1</sup>, Constantino Fernández-Rivera<sup>2</sup>, Ángel Alonso-Hernández<sup>2</sup>, Cristina González-Martín<sup>1</sup> and Vanesa Balboa-Barreiro<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** The high prevalence of cardiovascular risk factors among the renal transplant population accounts for increased mortality. The aim of this study is to determine the incidence of cardiovascular events and factors associated with cardiovascular events in these patients.

**Methods:** An observational ambispective follow-up study of renal transplant recipients ( $n = 2029$ ) in the health district of A Coruña (Spain) during the period 1981–2011 was completed. Competing risk survival analysis methods were applied to estimate the cumulative incidence of developing cardiovascular events over time and to identify which characteristics were associated with the risk of these events.

Post-transplant cardiovascular events are defined as the presence of myocardial infarction, invasive coronary artery therapy, cerebral vascular events, new-onset angina, congestive heart failure, rhythm disturbances, peripheral vascular disease and cardiovascular disease and death. The cause of death was identified through the medical history and death certificate using ICD9 (390–459, except: 427.5, 435, 446, 459.0).

**Results:** The mean age of patients at the time of transplantation was  $47.0 \pm 14.2$  years; 62% were male. 16.5% had suffered some cardiovascular disease prior to transplantation and 9.7% had suffered a cardiovascular event. The mean follow-up period for the patients with cardiovascular event was  $3.5 \pm 4.3$  years. Applying competing risk methodology, it was observed that the accumulated incidence of the event was 5.0% one year after transplantation, 8.1% after five years, and 11.9% after ten years. After applying multivariate models, the variables with an independent effect for predicting cardiovascular events are male sex, age of recipient, previous cardiovascular disorders, pre-transplant smoking and post-transplant diabetes.

**Conclusions:** This study makes it possible to determine in kidney transplant patients, taking into account competitive events, the incidence of post-transplant cardiovascular events and the risk factors of these events. Modifiable risk factors are identified, owing to which, changes in said factors would have a bearing on the incidence of events.

**Keywords:** Kidney transplantation, Cardiovascular diseases, Risk factors, Survival analysis

\* Correspondence: salvadorpita.fernandez@sergas.es  
<sup>1</sup>Clinical Epidemiology and Biostatistics Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña, Hotel de Pacientes 7ª Planta, C/As Xubias de Arriba, 84, 15006 A Coruña, Spain  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis

María Teresa Seoane-Pillado<sup>1</sup>, Salvador Pita-Fernández<sup>1\*</sup>, Francisco Valdés-Cañedo<sup>2</sup>, Rodó Seijo-Bestilleiro<sup>1</sup>, Sonia Pértega-Díaz<sup>1</sup>, Constantino Fernández-Rivera<sup>2</sup>, Ángel Alonso-Hernández<sup>2</sup>, Cristina González-Martín<sup>1</sup> and Vanesa Balboa-Barreiro<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** The high prevalence of cardiovascular risk factors among the renal transplant population accounts for increased mortality. The aim of this study is to determine the incidence of cardiovascular events and factors associated with cardiovascular events in these patients.

**Methods:** An observational ambispective follow-up study of renal transplant recipients ( $n = 2029$ ) in the health district of A Coruña (Spain) during the period 1981–2011 was completed. Competing risk survival analysis methods were applied to estimate the cumulative incidence of developing cardiovascular events over time and to identify which characteristics were associated with the risk of these events.

Post-transplant cardiovascular events are defined as the presence of myocardial infarction, invasive coronary artery therapy, cerebral vascular events, new-onset angina, congestive heart failure, rhythm disturbances, peripheral vascular disease and cardiovascular disease and death. The cause of death was identified through the medical history and death certificate using ICD9 (390–459, except: 427.5, 435, 446, 459.0).

**Results:** The mean age of patients at the time of transplantation was  $47.0 \pm 14.2$  years; 62% were male. 16.5% had suffered some cardiovascular disease prior to transplantation and 9.7% had suffered a cardiovascular event. The mean follow-up period for the patients with cardiovascular event was  $3.5 \pm 4.3$  years. Applying competing risk methodology, it was observed that the accumulated incidence of the event was 5.0% one year after transplantation, 8.1% after five years, and 11.9% after ten years. After applying multivariate models, the variables with an independent effect for predicting cardiovascular events are male sex, age of recipient, previous cardiovascular disorders, pre-transplant smoking and post-transplant diabetes.

**Conclusions:** This study makes it possible to determine in kidney transplant patients, taking into account competitive events, the incidence of post-transplant cardiovascular events and the risk factors of these events. Modifiable risk factors are identified, owing to which, changes in said factors would have a bearing on the incidence of events.

**Keywords:** Kidney transplantation, Cardiovascular diseases, Risk factors, Survival analysis

\* Correspondence: salvadorpita.fernandez@sergas.es  
<sup>1</sup>Clinical Epidemiology and Biostatistics Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña, Hotel de Pacientes 7ª Planta, C/As Xubias de Arriba, 84, 15006 A Coruña, Spain  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## ANEXOS



---

## INFORME DEL COMITÉ ASISTENCIAL DE ÉTICA

Nieves Molins Gouña, Secretaria del Comité Asistencial de Ética del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.

### CERTIFICA:

Que este Comité Asistencial de Ética ha evaluado en su reunión del pasado 6 de Febrero de 2007 el proyecto de investigación " *INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y CÁNCER EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES*", con el número de registro 3/07, presentado por el doctor Salvador Pita Fernández, de la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del CHU Juan Canalejo; considerando que el mismo cumple los requisitos de idoneidad en la referente al proceso informativo y de consentimiento informado.

Lo que firmo en La Coruña a 26 de Febrero de 2007.



Nieves Molins Gouña  
Secretaria del CAE

---

## INFORME DEL COMITÉ ASISTENCIAL DE ÉTICA

Nieves Molins Goua, Secretaria del Comité Asistencial de Ética del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.

### CERTIFICA:

Que este Comité Asistencial de Ética ha evaluado en su reunión del pasado 6 de Febrero de 2007 el proyecto de investigación " *INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y CÁNCER EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES*", con el número de registro 3/07, presentado por el doctor Salvador Pita Fernandez, de la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del CHU Juan Canalejo; considerando que el mismo cumple los requisitos de idoneidad en lo referente al proceso informativo y de consentimiento informado.

Lo que firmo en La Coruña a 26 de Febrero de 2007.



Nieves Molins Goua  
Secretaria del CAE



## Informe do Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza

D. Xoán X. Casas Rodríguez, Secretario do Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza

### CERTIFICA:

Que este Comité avaliou, na súa reunión do 27/02/2007, o estudo:

**Título:** Incidencia de cáncer e eventos cardiovasculares en pacientes transplantados renales, sobre o risco e relevancia clínica de variables modificables  
**Promotor:** Salvador Pira Fernández

**Código Registro CEIC de Galiza:** 2007/019

### E considera que:

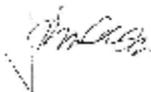
Se cumpren os requisitos éticos aplicables a este tipo de estudos, están xustificadas os riscos e molestias previsibles para o suxeito e é adecuado o procedemento para obter o consentimento informado.

E que este Comité acepta, de conformidade cos seus Procedementos Normalizados de Traballo, que o devandito estudo sexa realizado no Centro e polo investigador seguinte:

L. R. Juan Carniejo	Salvador Pira Fernández
---------------------	-------------------------

O que asina en Santiago de Compostela a miérmolo, 28 de febreiro de 2007



  
Asíno Xoán X. Casas Rodríguez

## Informe do Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza

D. Xoán X. Casas Rodríguez, Secretario do Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza

### CERTIFICA:

Que este Comité avaliou, na súa reunión do 27/02/2007, o estudo:

**Título:** Incidencia de cáncer e eventos cardiovasculares en pacientes transplantados renales, sobre o risco e relevancia clínica de variables modificables  
**Promotor:** Salvador Pira Fernández

**Código Registro CEIC de Galiza:** 2007/019

### E considera que:

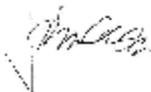
Se cumpren os requisitos éticos aplicables a este tipo de estudos, están xustificadas os riscos e molestias previsibles para o suxeito e é adecuado o procedemento para obter o consentimento informado.

E que este Comité acepta, de conformidade cos seus Procedementos Normalizados de Traballo, que o devandito estudo sexa realizado no Centro e polo investigador seguinte:

E. H. Juan Carniejo	Salvador Pira Fernández
---------------------	-------------------------

O que asina en Santiago de Compostela a miúdo, 28 de febreiro de 2007



  
Asíno Xoán X. Casas Rodríguez