



Centro Cardiovascular Universitario. Cátedra de Cardiología, Hospital de Clínicas. Prof. Dr. Ariel Durán Reyes.  
Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas. Prof. Dr. Oscar Noboa.

**ENFERMEDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN  
EL TRASPLANTE RENAL:  
Cohorte 2014-2018, centro de trasplante, Hospital de Clínicas**

Monografía de postgrado en Cardiología

Autor: Dr. Gonzalo Iglesias Villar

Tutores: Prof. Adj. Dr. Arturo Pazos Villamil  
Prof. Agdo. Dr. Marcelo Nin  
Prof. Adj. Dra. Mariana Seija

**Montevideo, Diciembre 2022**



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdeLaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

## **Enfermedad y riesgo cardiovascular en el trasplante renal**

**Centro Cardiovascular Universitario. Cátedra de Cardiología, Hospital de Clínicas. Prof. Dr. Ariel Durán Reyes.**

**Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas. Prof. Dr. Oscar Noboa.**

### **INVESTIGADORES**

Dr. Gonzalo Iglesias Villar (Autor de la monografía). Internista. Postgrado de Cardiología. Centro Cardiovascular Universitario. Cátedra de Cardiología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República.  
[gonzaloiqlesiasvillar@gmail.com](mailto:gonzaloiqlesiasvillar@gmail.com)

Prof. Adj. Dr. Arturo Pazos Villamil (Tutor). Centro Cardiovascular universitario. Cátedra de Cardiología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. [arturopazosvillamil@hotmail.com](mailto:arturopazosvillamil@hotmail.com)

Prof. Agdo. Dr. Marcelo Nin (Tutor). Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. [mninvaez@gmail.com](mailto:mninvaez@gmail.com)

Prof. Adj. Dra. Mariana Seija (Tutor). Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República.  
[mariana.seija@gmail.com](mailto:mariana.seija@gmail.com)



## TABLA DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN - JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO-REVISIÓN.....</b>	<b>3</b>
1.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL TRASPLANTE RENAL .	3
1.1.1. Particularidades en la hipertensión arterial. ....	4
1.1.2. Particularidades en Diabetes Mellitus. ....	5
1.1.3. Particularidades en la dislipemia.....	7
1.1.4. Hiperhomocisteinemia .....	8
1.1.5. Depresión .....	9
1.2. PARTICULARIDADES EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES ...	10
1.2.1. Cardiopatía isquémica .....	10
1.2.2. Cardiopatía hipertensiva .....	12
1.2.3. Insuficiencia cardíaca (IC) con disfunción sistólica.....	13
1.2.4. Miocardiopatía dilatada autoinmune .....	14
1.2.5. IC con FEVI preservada.....	14
1.2.6. Miocardiopatía asociada a la ERC .....	15
1.2.7. Miocardiopatía diabética .....	15
1.2.8. Amiloidosis.....	15
1.2.9. Miocardiopatía chagásica .....	16
1.2.10. Cardiopatías valvulares.....	18
1.2.11. Hipertensión Pulmonar.....	19
1.2.12. Arritmias cardíacas .....	20
1.3. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO. ÍNDICES PRONÓSTICOS .....	23
1.4. EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR PRE TRASPLANTE RENAL .....	25
<b>CAPÍTULO 2. INVESTIGACIÓN DE CAMPO .....</b>	<b>29</b>
2.1. RESUMEN .....	29
2.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	31
2.3. METODOLOGÍA.....	32
2.3.1. Población de estudio.....	32
2.3.2. Criterios de inclusión.....	32
2.3.3. Diseño de estudio .....	32
2.3.4. Aspectos éticos.....	32
2.3.5. Definición operacional de variables.....	33



2.3.6. Procedimiento de recolección de datos.....	33
2.3.7. Análisis estadístico .....	34
2.4. RESULTADOS.....	36
2.4.1. Características basales de la población en estudio.....	36
2.4.2. Contexto nefrológico y comorbilidades.....	38
2.4.3. Factores de riesgo cardiovascular .....	41
2.4.4. Factores de riesgo cardiovascular de novo post trasplante renal .....	45
2.4.5. Control de los factores de riesgo cardiovascular al año post TR .....	47
2.4.6. Cardiopatías pre trasplante renal .....	49
2.4.7. Cardiopatías post trasplante renal .....	55
2.4.8. Caracterización de eventos cardiovasculares en los primeros dos años post TR .....	56
2.4.9. Mortalidad.....	58
2.4.10. Caracterización de otras variables relevantes y scores predictivos. Análisis de asociación con eventos cardiovasculares en post TR .....	60
2.5. DISCUSIÓN .....	72
2.6. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION DE CAMPO .....	77
2.7. CONCLUSIONES.....	78
<b>PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>79</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>80</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>92</b>



## INTRODUCCIÓN - JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el trasplante renal (TR), tanto en lista de espera, como luego del trasplante<sup>1,2</sup>.

La transición epidemiológica y demográfica en las últimas décadas a nivel mundial, observada también en nuestro país, aumentó la incidencia y prevalencia de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la enfermedad renal crónica<sup>3,4</sup>.

El desarrollo bien establecido de la técnica de trasplante renal en Uruguay, con aumento creciente en el número de trasplantes<sup>5,6,7</sup>, la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales en esta población<sup>3</sup>, el tiempo en lista de espera que puede ir de meses a años<sup>8</sup>, así como también la creciente edad de los receptores, son aspectos que coadyuvan a la importancia del tema. A esto se agrega el manejo heterogéneo cardiovascular, particularmente en su etapa preoperatoria, tanto en su evaluación como en su tratamiento<sup>8,9</sup>.

Pese a la importancia del tema, los reportes de prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en este escenario son escasos en Uruguay.

En nuestro medio, Rodríguez Juanicó L, et al<sup>10</sup> documentaron en el primer registro de trasplante renal (1969-1989), una mortalidad de 12,97%, en el seguimiento de los 185 TR realizados en el periodo, predominando entonces las causas infecciosas, y en segundo lugar las cardiovasculares.

Balboa et Al en 2002<sup>11</sup>, documentaron resultado similares, con una mortalidad de 12,82%, 25% de causa cardiovascular, en una serie de los primeros 546 trasplantes renales en un periodo de 20 años en el Instituto de nefrología y urología. Sobre el final del período los autores observaron aumento de la mortalidad de causa cardiovascular, que interpretaron como vinculada al envejecimiento de la población. La edad promedio fue menor que la actual, y solo 4,7% de los receptores fueron mayores de 60 años.

En 2007 en el registro uruguayo de trasplante renal<sup>12</sup>, González et al, documentaron un aumento de la mortalidad cardiovascular (a 43,6%) y una disminución de la mortalidad de causa infecciosa.



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

Más recientemente, en nuestro país, en un estudio retrospectivo, la cohorte estudiada de 270 trasplantados renales, mostró una mortalidad global de 12,27%<sup>13</sup>.

Consideramos por tanto relevante, actualizar el estudio de la patología cardiovascular, y los factores de riesgo en el trasplante renal.



## CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO-REVISIÓN

La patología cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en el paciente trasplantado renal<sup>1,14</sup>. La cardiopatía de mayor prevalencia es la hipertensiva<sup>15</sup>, la de mayor mortalidad es la isquémica<sup>16</sup>. La asociación de varias etiologías es frecuente, por ejemplo la hipertensiva con la cardiomiopatía asociada a la enfermedad renal crónica<sup>17</sup>.

La tasa anual de eventos cardiovasculares totales oscila entre 3.5-5%, 50 veces superior a la población general de similar edad y sexo<sup>18</sup>, y la tasa acumulada a 10 años es de aproximadamente 40%<sup>19</sup>. “La coexistencia de una aterosclerosis acelerada y el desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales cardíacas inherentes al trasplante pueden justificar esta elevada morbi-mortalidad en el marco del tratamiento inmunosupresor”<sup>20</sup>.

Vanrenterghem et al<sup>21</sup> en seguimiento prolongado de más de 2000 trasplantados renales, reportaron que en 15 años, solo un 47% de los supervivientes no tuvieron al menos un evento cardiovascular. Los factores de riesgo asociados con eventos cardiovasculares (CV) fueron sexo masculino, edad, hipertensión arterial (HTA) preexistente, tiempo en diálisis prolongada, evento CV pre trasplante, efecto específico del centro, Diabetes mellitus posttrasplante (DMPT), aumento de la presión del pulso después del trasplante, corticoterapia, uso de azatioprina, albuminemia baja post trasplante, incremento de triglicéridos después del trasplante. Concluyeron que además de los factores de riesgo tradicionales pre TR y la inmunosupresión, los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales posteriores al trasplante también se asociaron con los eventos cardiovasculares fatales y no fatales.

A continuación, analizaremos las particularidades en esta población de los factores de riesgo cardiovascular, de las cardiopatías, de la estratificación de riesgo con escalas pronósticas de valoración de mortalidad global y eventos cardiovasculares mayores, y finalmente las particularidades de la evaluación cardiovascular pre trasplante renal.

### 1.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL TRASPLANTE RENAL

Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en el TR, se pueden clasificar en dos categorías principales<sup>3,20</sup>: en los factores de riesgo cardiovascular clásicos o tradicionales se identifican sexo masculino, edad



avanzada, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, obesidad, sedentarismo, y antecedentes familiares de muerte súbita o cardiopatía isquémica precoz<sup>22,23</sup>. Dentro de los factores de riesgo cardiovascular no tradicionales vinculados a nefropatía en etapa de pretrasplante se identifican, enfermedad renal crónica terminal<sup>24,25,26</sup>, proteinuria<sup>8,27</sup>, tiempo prolongado en diálisis, determinadas nefropatías, hormona paratiroidea intacta (PTHi) elevada<sup>3</sup> y calcificaciones vasculares<sup>28</sup>. En post trasplante, se agregan el uso y tipo de inmunosupresión<sup>29</sup>, y la incidencia de diabetes de novo<sup>30</sup>

Dentro de los no tradicionales, no vinculados a nefropatía, se identifican a la hiperhomocisteinemia<sup>31</sup>, y la depresión.

#### **1.1.1. Particularidades en la hipertensión arterial.**

Siguiendo a Tantisattamo et al<sup>32</sup> se distingue la HTA persistente (40%), la HTA recuperada (28%), y la HTA de novo (19%), en función de si la HTA está presente pre y post trasplante renal, si desaparece en el post trasplante renal, o si no estaba previamente presente y aparece en post trasplante renal respectivamente. Por tanto en este enfoque la HTA postrasplante es la suma de la persistente más la de novo (59%)<sup>33</sup>. Las variaciones en la prevalencia entre los distintos trabajos, se deben en parte a la definición operativa de HTA. En esta población Tantisattamo et al consideran HTA cifras mayores o iguales a 130/80, en función de la guía de ACC/AHA<sup>34</sup>, cifras que mantiene la última guía KDIGO de 2021 para el paciente trasplantado renal<sup>35</sup>.

Por otro lado, cuando la HTA post trasplante es resistente<sup>36</sup>, no solo se asocia a un mayor morbimortalidad del receptor, sino también a una disminución de la supervivencia del injerto<sup>37</sup>.

En el estudio multicéntrico de Arias-Rodríguez et al<sup>36</sup> se documentó una prevalencia de HTA resistente de 18,9%, grupo que además se asocia a sexo masculino y mayor prevalencia de las siguientes variables: hipertrofia ventricular izquierda (HVI), mayor edad, uso de corticoides, sobrepeso, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes, y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Mostró además al igual que otros estudios peor función del injerto en el seguimiento.

La patogenia de la hipertensión es compleja, con interacción de factores inmunológicos (inmunosupresión, disfunción del injerto) y no inmunológicos que



involucran al receptor, al donante, y factores relacionados con el acto quirúrgico<sup>32</sup>.

Resulta útil además para sus diagnósticos diferenciales, identificar el momento de aparición de la HTA. Así, en el post trasplante inmediato la sobrecarga de volumen por hidratación intravenosa contribuye a la misma en forma relevante, aunque también debe de considerarse la inducción con inmunosupresores, la HTA de rebote (por interrupción abrupta de anti hipertensivos) y el inadecuado control del dolor<sup>32</sup>.

Luego en el periodo post trasplante temprano (24 a 52 semanas) debe considerarse la ganancia de peso, el uso de los inhibidores de la calcineurina, los corticoides, el riñón de donante hipertenso, y la estenosis de la arteria renal del riñón trasplantado (RT)<sup>32</sup>. Dos causas bien reconocidas y tratables son la estenosis de la arteria renal del trasplante y el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS).

En forma tardía, se agrega la disfunción crónica del injerto como causa de hipertensión, el SAHOS, falla riñones nativos, e hiperactividad simpática. Independientemente del periodo post trasplante, el riñón trasplantado y la inmunosupresión, se asocian también con la hipertensión post trasplante<sup>32</sup>.

En 2005 Opelz et al<sup>38</sup>, en un estudio clásico de una gran cohorte de 29751 trasplantados renales seguidos a 10 años, demostraron la importancia del control adecuado de la HTA post trasplante. Los autores partieron de HTA postrasplante al año, y reportaron mejores resultados en el grupo que logró control de la PA, tanto en términos de mortalidad cardiovascular, como en la supervivencia del injerto renal.

En nuestro país, Seija et al en 2018<sup>39</sup>, en una cohorte de 128 trasplantados renales entre 2000-2015, del centro de trasplante renal del Hospital de Clínicas, con al menos un año de seguimiento post trasplante, concluyeron que el objetivo de presión arterial < 130/80 mm Hg (según meta KDIGO) se logró en menos del 50% (45%).

### 1.1.2. Particularidades en Diabetes Mellitus.

A la Diabetes Mellitus preexistente (DM), que puede ser causa de la nefropatía, o comorbilidad, se agrega la Diabetes Mellitus de novo o post trasplante (DMPT); ambas se asocian con resultados desfavorables con respecto a eventos cardíacos mayores (muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio no fatal) y a muerte por todas las causas<sup>40</sup>. También se asocia a disfunción y pérdida del injerto y mayores costos de atención<sup>41</sup>.



La prevalencia de nefropatía diabética en diabéticos tipo 1 se ha reportado hasta en un 35% en la evolución de la enfermedad. Por otra parte el 25% de los pacientes con ERC avanzada en programas de salud renal en EE. UU son diabéticos tipo 2, y al comenzar la diálisis pueden llegar hasta un 35%<sup>8</sup>.

La DMPT tiene una incidencia de 20-30% bajo el régimen inmunosupresor que incluye a corticoides, micofenolato y Tacrolimus<sup>42</sup>. Tanto los inhibidores de la calcineurina, como los corticoides son diabetógenos<sup>42,43</sup>; el Tacrolimus por inhibición de la secreción de insulina, y los corticoides fundamentalmente a través de la insulinoresistencia<sup>43</sup>. Los corticoides también causan hipercolesterolemia e hipertensión arterial, que contribuyen al síndrome metabólico, que es un factor de riesgo para la DMPT, eventos cardiovasculares y muerte<sup>43</sup>.

En la cohorte clásica de más de 10.000 trasplantados renales (1996-2000), en EE. UU, Kasiske et al<sup>41</sup> reportaron como factores de riesgo para DMPT mayor edad, obesidad, uso de Tacrolimus, infección por virus de la hepatitis C, receptor afroamericano o hispanos. Los autores documentaron además menor riesgo de DMPT en jóvenes, glomerulonefritis como causa de la nefropatía, y en aquellos con educación universitaria.

Está bien establecida la incidencia, y el riesgo de la DMPT. En cuanto al tratamiento deben de tomarse en cuenta las interacciones que pueden presentarse entre inmunosupresores y antidiabéticos. Con frecuencia se requiere ajuste de dosis por enfermedad residual renal.

En la revisión de Conte y Sechi<sup>44</sup> con enfoque endocrinológico, destacan que el diagnóstico y el manejo son claves; que es preciso evitar subestimar el diagnóstico, pero también valorarlo adecuadamente ya con función renal estable, descartadas infecciones, para ajustar el tratamiento. Consideran que la HbA1c no es fiable en los primeros meses post trasplante, y que se prefiere la prueba de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico. Cuando hay concomitancia con dislipemia e hipertensión, deben usarse fármacos con el menor impacto en el metabolismo glucídico. Recomiendan en postrasplante inmediato insulina, luego hay poca evidencia de calidad para elegir dentro de los antidiabéticos.

Recientemente el perfil cardiorenal de los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2, en diabéticos, supone una marcada esperanza de que pueda ser aplicado en la población de trasplantados<sup>45</sup> aunque preocupa en este



contexto el riesgo aumentado de infecciones del tracto urinario<sup>46</sup>. Otros estudios han demostrado su perfil favorable, tanto en diabéticos como en no diabéticos, como el reciente ensayo EMPA-KIDNEY<sup>47</sup> (Empagliflozina vs placebo), donde se concluyó menor progresión de la ERC y menor resultado final combinado de progresión de la ERC o muerte cardiovascular, pero la población en estudio no incluyó ERC en diálisis o trasplantados renales, por lo que se requieren estudios adicionales al respecto.

El ensayo de Wissing et al<sup>42</sup>, demostró que sustituir Tacrolimus por Ciclosporina, fue eficaz en la reversión de la DMPT, sin aumento del rechazo agudo, pero con reducción de función renal, elevación del LDL y de los episodios infecciosos, por lo que los autores concluyen que se requieren estudios adicionales sobre seguridad.

Por tanto, si bien podría ser de gran ayuda personalizar el régimen inmunosupresor, debe priorizarse el mantenimiento de una adecuada función renal<sup>44,48</sup>.

### 1.1.3. Particularidades en la dislipemia

Presente en más de 50%, su tratamiento puede disminuir la tasa de eventos cardiovasculares<sup>49</sup>, principal causa de muerte de la población trasplantada<sup>50</sup>.

En una cohorte de 100 trasplantados renales, Marcassi et al<sup>51</sup>, documentaron niveles de colesterol total >200 mg/dl en 51%, colesterol HDL <40 mg/dl en 17%, colesterol LDL >100 mg/dl en 57% y triglicéridos >150 mg/dl en el 53%. La cohorte presentaba como particularidades edad promedio de 39,7 años, y bajo porcentaje de diabéticos (6%). En la misma cohorte el sobrepeso (IMC mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>) se reportó en el 25% y la obesidad (IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>) en el 6% de los pacientes.

En una cohorte del Hospital de Clínicas de Montevideo, para estudio de factores de riesgo de progresión de deterioro del filtrado glomerular en trasplantados renales entre 2000-2015, Seija et al<sup>39</sup> documentaron que el sobrepeso se relacionó con una disminución más rápida de la tasa de filtrado glomerular. Dentro de los incluidos (n = 128), la prevalencia de hipercolesterolemia (mayor de 200 mg/dl) fue de 38,4%, de hipertrigliceridemia (mayor de 150 mg/dl) 16,8%, y de LDL mayor a 100 mg/dl de 53,7%<sup>39</sup>. En la misma cohorte, la prevalencia de sobrepeso /obesidad fue de 43,3%.

En cuanto al manejo terapéutico, en una revisión del grupo de nefrología del Istituto Scientifico Ospedale Maggiore, Milán, Italia, Ponticelli et al<sup>50</sup> subrayan la



particularidad del riesgo de miopatía, disfunción del injerto y diabetes de novo con el uso de estatinas. Si bien las estatinas suelen ser bien toleradas, y las consideran la piedra angular del tratamiento (junto a la actividad física y la dieta), prefieren la asociación con ezetimibe, que no afecta la función renal, antes del uso de estatinas a altas dosis<sup>50</sup>.

La fisiopatología de la dislipemia es multifactorial, y entre varios factores concurrentes, los inmunosupresores contribuyen a la misma, y el ajuste de dosis mejora la dislipemia<sup>50</sup>. El uso simultáneo de estatinas con inhibidores de la quinasa mammalian target of rapamycin o mTOR (everolimus) puede alterar la farmacocinética de cualquiera de los fármacos, y en presencia de hipercolesterolemia severa, se recomienda limitar o reducir dosis de inhibidores de mTOR y/o glucocorticoides<sup>50</sup>.

Si bien existen algunos reportes de casos de uso exitoso del anticuerpo monoclonal Alirocumab en trasplantados renales con dislipemia mixta y fracaso previo a estatinas más ezetimibe<sup>52</sup>, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) se han usado poco en este grupo de pacientes, y aún son de alto precio<sup>50</sup>.

Con respecto a los otros hipolipemiantes (niacina, fibratos, resinas) Ponticelli et al consideran que tienen efectos secundarios comunes y eficacia errática; y que los nuevos fármacos que están surgiendo deben evaluarse en cuanto a seguridad y eficacia en trasplantados renales<sup>50</sup>.

Por tanto, la dislipemia en trasplantados, constituye un verdadero problema a mediano y largo plazo, en una población mayoritariamente joven, de alto riesgo cardiovascular, con valores de lípidos en el mundo real por encima de rango objetivo (como muestran las distintas series descritas), y con múltiples interacciones y factores concurrentes que deben analizarse minuciosamente para un manejo adecuado.

#### 1.1.4. Hiperhomocisteinemia

Es un factor de riesgo no tradicional; activa los procesos trombogénicos, y aumenta el efecto de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial o el tabaquismo<sup>31</sup>. Supone además más inflamación y lesión endotelial<sup>53</sup>. El endotelio es particularmente vulnerable, dado que sus células a diferencia de otros tejidos, solo pueden eliminar homocisteína a través de la vía de remetilación que depende del ácido fólico, de la vitamina B12 y de la actividad



normal de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y de la metionina sintasa (MS)<sup>53,54</sup>.

En ERC avanzada en pre trasplante, la hiperhomocisteinemia se reporta hasta en el 85% de los casos, incremento vinculado a las alteraciones metabólicas y a la reducción de la excreción renal<sup>53</sup>.

Por otra parte, si bien el aporte de ácido fólico, reduce la homocisteína en esta población, porque participa en el proceso de su conversión a metionina, no lo normaliza, y además se ha documentado el efecto beneficioso del ácido fólico sobre el endotelio sin reducción de la hiperhomocisteinemia<sup>53</sup>.

Lo que se resume de estos mecanismos complejos en etapa de pretrasplante renal, es que la hiperhomocisteinemia induce estrés oxidativo, antagoniza el efecto vasodilatador del óxido nítrico, activa la producción endotelial de citoquinas proinflamatorias, activa metaloproteinasas e induce síntesis del colágeno con reducción de elasticidad vascular, todo lo cual amplifica el proceso aterosclerótico y la inflamación presentes en la ERC, aumentando la morbimortalidad<sup>53</sup>.

En el escenario del paciente trasplantado renal, en un interesante ensayo controlado, multicéntrico, publicado en *circulation*, Bostom et al<sup>55</sup> aleatorizaron a 4110 trasplantados renales con seguimiento a 4 años; un brazo con dosis altas de complejo vitamínico (ácido fólico 5 mg, B6 pirodoxina 50 mg, B12 cianocobalamina 1 mg) y el otro con dosis bajas de B6 (1,4 mg) y B12 (2 ugr), y sin ácido fólico. Si bien se documentó reducción significativa de la hiperhomocisteinemia en el grupo de dosis altas, no se redujo el resultado final combinado cardiovascular (n=547: infarto agudo de miocardio, muerte súbita resucitada, revascularización coronaria, revascularización arterial renal, enfermedad arterial periférica, endarterectomía carotídea o angioplastia, reparación de aneurisma abdominal) en comparación con el brazo de dosis bajas. En este trabajo se consideró hiperhomocisteinemia mayor o igual a 11 en mujeres, mayor o igual a 12 umol/l en hombres.

### 1.1.5. Depresión

Considerada un factor de riesgo cardiovascular no tradicional, también es un predictor independiente de recurrencia de nuevos eventos cardiovasculares<sup>56</sup>.

Si bien la depresión tiene mayor prevalencia en ERC en etapa de pre trasplante, en receptores de trasplante la prevalencia continúa elevada (21,7%), y mayor a la población general, tal como lo reportan Vučković et al en una serie de Croacia<sup>57</sup>.



Zimbrea et al<sup>58</sup> del departamento de psiquiatría de Trasplantes de la Universidad Yale, en una reciente revisión sistemática, también reportaron alta prevalencia (hasta 85%), mayor demanda de atención y mortalidad post trasplante, e identificaron como factor de riesgo a las dificultades financieras incluyendo el desempleo. En cuanto al enfoque terapéutico, la psicoterapia dinámica fue eficaz, mientras que no se obtuvieron resultados con la terapia cognitiva conductual o terapia de apoyo. Finalmente concluyen que en cuanto al sustrato biológico se requiere investigación adicional para una mejor comprensión y manejo.

## 1.2. PARTICULARIDADES EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Anderson et al<sup>59</sup>, documentaron una tasa de 2,6% de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE: ingreso hospitalario con infarto de miocardio, ictus, angina inestable, insuficiencia cardíaca, cualquier procedimiento de revascularización coronaria y/o cualquier muerte cardiovascular) inmediatamente después del trasplante de riñón, en una extensa cohorte de más de 30000 trasplantados (2002-2018, con seguimiento hasta 2019). Aproximadamente la cuarta parte de los eventos del primer año (201/701), sucedieron en el ingreso índice para la cirugía. Los receptores de trasplante de riñón que sufrieron un MACE no mortal durante el primer año tuvieron una supervivencia del paciente significativamente menor a 1, 3, 5 y 10 años versus los receptores de trasplante renal sin MACE, que confirma que “MACE no es un evento postrasplante benigno y tiene una fuerte asociación con el riesgo de mortalidad a largo plazo”.

### 1.2.1. Cardiopatía isquémica

Esta es la principal causa de muerte tanto en lista de espera como luego del trasplante renal<sup>26,60</sup>. En post trasplante constituye el 30% de la mortalidad global, en pacientes con aloinjerto funcional<sup>8</sup>.

En pre trasplante, la ERC, se considera de riesgo CV muy alto, con aumento de hasta el triple de mortalidad ajustado inclusive con los prevalentes factores de riesgo CV como son la DM y la HTA, de acuerdo con las guías actuales de prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>25</sup>.



Otra particularidad es que además, la ERC modifica la presentación clínica de la enfermedad arterial coronaria<sup>61</sup>. Existe alta prevalencia de enfermedad coronaria extensa asintomática<sup>62</sup>.

La incidencia de IAM en lista de espera y post trasplante renal es elevada. De lima et al<sup>63</sup>, que mantienen una visión intervencionista de evaluación pre TR (en riesgo moderado o alto), publicaron recientemente en su serie de seguimiento de hemodiálisis y TR a 48 meses, una elevada incidencia de IAM de más del 10% (180/1678), además con una muy alta tasa de mortalidad (74%).

Gowdak et al<sup>26</sup> reportaron en su serie de 1060 candidatos a TR (1998-2012) una prevalencia general de enfermedad arterial coronaria (con criterio restrictivo de estenosis angiográficamente severa es decir mayor o igual a 70% y no mayor igual a 50%) en casi la mitad de los pacientes (48,9%) en los que se realizó cineangiocoronariografía (CACG). Los 504 pacientes seleccionados para CACG presentaron uno o más de los siguientes: edad mayor o igual a 50 años, DM, enfermedad cardiovascular, o pruebas no invasivas sugestivas de enfermedad coronaria. Consideraron antecedente de enfermedad cardiovascular con criterio amplio a pacientes con antecedentes de angina, IAM, ACV, disfunción ventricular izquierda, o aterosclerosis extracardíaca). Los autores habían demostrado previamente que dichos criterios amplios fueron predictores de eventos coronarios en este grupo de pacientes<sup>64</sup>.

Los diabéticos, tienen aún mayor incidencia de cardiopatía isquémica<sup>20</sup>. En la serie de Ramanthhan et al<sup>62</sup>, donde se practicó CACG a todos los pacientes diabéticos asintomáticos en pre trasplante renal, con media de edad de 47 años, tuvieron una prevalencia total de estenosis coronaria severa (mayor o igual a 70%) de 37% que aumentó a 48% en el subgrupo de Diabetes tipo II, hallazgo similar a la pequeña serie de Gang et al<sup>65</sup> con media de edad de 49 años y predominantemente hombres.

En resumen: la incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica es muy alta, mayor en diabéticos y mayor aún en la de tipo II, es la principal causa de muerte, puede predecirse con distintos protocolos, y finalmente diagnosticarse con certeza mediante CACG (gold estándar). Lo que está en discusión, como veremos más adelante en el apartado de evaluación CV pre trasplante renal en asintomáticos, en cuanto a eventos perioperatorios, tal como lo planteó Aelten et al<sup>19</sup> en trabajos de hace una década, línea de investigación que se ha profundizado en los últimos años, probablemente en el contexto de la “crisis del paradigma revascularizador”. Sin embargo al igual que en la población



general, las alternativas al paradigma, en la práctica podrían subdiagnosticar en este grupo de pacientes, por ejemplo, lesiones de tronco, donde está bien demostrado el beneficio de la revascularización.

### 1.2.2. Cardiopatía hipertensiva

La cardiopatía hipertensiva, con HVI concéntrica, es causa prevalente de disfunción diastólica, e insuficiencia cardíaca con FEVI preservada<sup>20</sup>.

Como se analizó más arriba, la hipertensión arterial es muy prevalente tanto en lista de espera, como luego de la cirugía<sup>66</sup>. Post trasplante la prevalencia de la hipertrofia ventricular izquierda, es de 30-60%. La HVI limita la capacidad vasodilatadora coronaria, disminuye los capilares miocárdicos, y compromete la perfusión endocárdica<sup>20</sup>. Post trasplante predispone a isquemia miocárdica, y arritmias cardíacas, particularmente con disfunción del injerto asociado<sup>67</sup>.

En una pequeña cohorte, D Hernández et al, si bien reportaron regresión de la HVI post trasplante, mayoritariamente persistió (78%), sobre todo cuando asociaba mayor masa ventricular izquierda pre trasplante renal, presentaban disfunción del injerto o factores de riesgo tradicionales o no se habían usado IECA-ARA II. Por otra parte, aproximadamente la mitad de los pacientes con masa ventricular normal pre trasplante, mostraron al año HVI o al menos aumento de masa ventricular izquierda mayor al 20%<sup>66</sup>.

Desde el punto de vista pronóstico, Paoletti et al<sup>68</sup> del grupo de la Universidad de Génova, demostraron en un seguimiento prolongado (8,4 +/- 3,5 años) que “la regresión de la HVI, independientemente de la estrategia terapéutica adoptada para lograrla, presagia un mejor resultado clínico a largo plazo en los receptores de TR”.

Paoletti et al también demostraron que el uso de inmunosupresores anti-mTOR (Everolimus + bajas dosis de ciclosporina vs dosis estándar de ciclosporina) contribuyó a la regresión de la HVI en los trasplantados renales, independientemente del control de la presión arterial<sup>69</sup>.

Sin embargo, recientemente, en un nuevo ensayo aleatorizado, prospectivo, con everolimus, David-Neto et al<sup>70</sup>, del grupo del trasplante del Hospital de Clínicas, Universidad de Sao Paulo, ahora en trasplantados de 60 o más años, con media de 65 años, con HVI de 63% en grupo everolimus, y 61% en grupo control, no mostró reducción significativa de la HVI (23%) vs el grupo control (19%) que incluía la inmunosupresión estándar actual ( Everolimus + dosis bajas de Tacrolimus vs dosis estándar de micofenolato + Tacrolimus). Los autores concluyeron que la falta de beneficio, pudo “atribuirse al uso



concomitante de Tacrolimus, a la senescencia o ambos”. Una limitación de este estudio fue el número bajo de pacientes, 53 en grupo everolimus, y 47 en el otro grupo.

### 1.2.3. Insuficiencia cardíaca (IC) con disfunción sistólica

La disfunción sistólica en candidatos a trasplante renal, al igual que en la población general, es un predictor potente de mortalidad<sup>71,72</sup>.

Siedlecki et al, del grupo de Washington University, St. Louis, en una cohorte de 653 trasplantados renales (1998-2005) sometidos previamente a tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), documentaron una prevalencia de FEVI descendida (menor o igual a 45%) de 18%, con mayor proporción de HVI, hombres, mayor tiempo en diálisis, cateterismo cardiaco previo. En un seguimiento a 3 años post trasplante renal, concluyeron que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) se asoció en forma independiente con un aumento de 5 veces en el riesgo de mortalidad cardíaca, de 2 veces en riesgo de mortalidad por todas las causas y un aumento del 70% en las complicaciones cardíacas post trasplante<sup>73</sup>.

En FEVI menores de 30%, es clave el ajuste de tratamiento médico, el uso beneficioso de Carvedilol en este contexto se documentó hace ya casi 2 décadas<sup>74</sup>, y particularmente controlar la sobrecarga hídrica mediante diálisis puede ser beneficioso<sup>48</sup>.

Se ha reportado, que en algunos subgrupos de pacientes, tras el TR, puede mejorar la FEVI<sup>75</sup>, hecho que se ha relacionado con la mejoría de la sobrecarga hídrica crónica, y con la significativa disminución del estrés oxidativo post trasplante<sup>76</sup>. Distinguir la miocardiopatía no isquémica reversible de la irreversible, en este contexto sería extremadamente importante, problema que plantean K. Burt et al<sup>75</sup>, en el reporte de 4 casos de miocardiopatías no isquémicas con FEVI entre 20-35 %, reversible tras trasplante renal.

Finalmente, más allá del reporte de casos, en las últimas guías KDIGO de trasplante 2020, recomiendan que si tras optimización de tratamiento el paciente persiste con FEVI menor de 30% y/o con insuficiencia cardíaca en clase funcional III/IV (bajo tratamiento médico óptimo), debe evaluarse para definir si califica o no para trasplante cardio-renal<sup>48</sup>.



#### 1.2.4. Miocardiopatía dilatada autoinmune

Rara, y poco estudiada, es desencadenada por autoanticuerpos. En una revisión de Becker et al de 2017<sup>77</sup> destacan que “la autoinmunidad es cada vez más aceptada como el origen o amplificador de diversas enfermedades. A diferencia de los autoanticuerpos clásicos (AAB), que inducen respuestas inmunitarias que dan como resultado la destrucción del tejido afectado, una clase adicional de AAB se dirige contra los receptores acoplados a proteína G (GPCR; GPCR-AAB). Los GPCR-AAB afectan funcionalmente a sus GPCR relacionados para la activación de cascadas de señales mediadas por receptores. Las enfermedades que se caracterizan por la presencia de GPCR-AAB con evidencia de actividad patogénica específica de la enfermedad podrían denominarse "enfermedad de autoanticuerpos funcionales".

Los autoanticuerpos reportados con destacada importancia en miocardiopatías de autoanticuerpo funcionales, son los GPCR-AABs, y sobre todo los autoanticuerpos del receptor beta1-adrenérgico<sup>78</sup> cardíaco y anti receptor muscarínico 2. Otros potenciales involucrados en la miocardiopatía autoinmune son los autoanticuerpos anti-miosina cardíaca y anti-troponina cardíaca<sup>77</sup>.

En el contexto de trasplante renal, en 2021, Lombardi et al<sup>79</sup> reportaron el caso de un paciente de 42 años, en Hemodiálisis, en lista de espera para segundo trasplante, en ese momento combinado cardio-renal; que presentaba una miocardiopatía dilatada no isquémica (eco, medicina nuclear, CACG), de etiología no aclarada tras evaluación estándar, con disfunción sistólica severa (FEVI 20 %, índice cardíaco 1,53 l/min/m<sup>2</sup>) a pesar de ajuste del tratamiento médico y dialítico, en la que documentaron autoanticuerpos específicos (anti receptor muscarínico 2 y anti receptor beta 1-adrenérgico) involucrados en la cardiomiopatías<sup>77,78</sup>, mejorando con tratamiento de inmunoadsorción, con ascenso de FEVI a 46%, permitiendo así retirar al paciente de la lista de trasplante cardíaco. Los autores destacan la importancia de buscar dichos autoanticuerpos en este contexto de etiología no aclarada, y recomiendan considerar la inmunoadsorción para mejorar la FEVI.

#### 1.2.5. IC con FEVI preservada

Además de la prevalente **cardiopatía hipertensiva** analizada<sup>20</sup>, otras etiologías, ya sea solas o más frecuentemente asociadas se presentan en ésta población.



### 1.2.6. Miocardiopatía asociada a la ERC

En una reciente revisión Jonathan P Law et al <sup>17</sup>, del institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, destacan que “las características clave de la miocardiopatía asociada con la ERC son masa ventricular izquierda aumentada e hipertrofia ventricular izquierda, disfunción ventricular izquierda diastólica y sistólica y fibrosis cardíaca profunda en la histología”. Finalmente destacan que ya existen cambios estructurales y funcionales compatibles con dicha miocardiopatía, en pacientes con ERC en etapa pre dialítica<sup>17</sup>. Wanner et al <sup>61</sup> destacan en su revisión que la fibrosis miocárdica es producto del deterioro de la angio adaptación, la disminución de la angiogénesis capilar, el desajuste capilares- miocitos, y la microarteriopatía miocárdica.

### 1.2.7. Miocardiopatía diabética

En este contexto de alta prevalencia de Diabetes Mellitus como causa de la nefropatía o como comorbilidad, además de la enfermedad arterial coronaria, los diabéticos muestran mayor riesgo de disfunción miocárdica por miocardiopatía diabética<sup>80</sup>.

Conti et al<sup>81</sup>, evaluaron prospectivamente la evolución de la fibrosis miocárdica a los 6 meses post trasplante, a través de resonancia nuclear magnética (RMN) sin contraste de gadolinio (mediante medición de T1 nativo a nivel del tabique medio ventricular); la fibrosis disminuyó en forma significativa en el grupo de menor índice de masa ventricular izquierda, y menor prevalencia de Diabetes, por el contrario en el otro grupo con valores mayores de ambas variables la disminución no tuvo significancia estadística. Concluyeron que el descenso pudo estar asociado a la regresión de la fibrosis reactiva.

### 1.2.8. Amiloidosis

La amiloidosis puede ser la causa de la nefropatía, y salvo casos muy seleccionados, si se demuestra tras estudio correspondiente compromiso cardíaco significativo, las guías actuales KDIGO 2020 de trasplante renal recomiendan no ingresar al paciente a lista de espera. No obstante sugieren que sea evaluado por un cardiólogo con experiencia en amiloidosis, dado que se han descrito trasplantes exitosos cuando el compromiso cardíaco no es significativo<sup>82,83,84</sup>. Recientemente Korman et al<sup>85</sup> del centro de Amiloidosis de la Universidad de Boston, publicaron datos de la mayor serie hasta la fecha en pacientes con amiloidosis AL, con mediana de seguimiento de 7,2 años, de 49 pacientes trasplantados renales entre 1987 y 2017, reportando medianas de



supervivencia del paciente desde el trasplante de 10,5 años y del injerto de 94, 89 y 81% al año, tres y cinco años post trasplante respectivamente. Los autores concluyen que las terapias han progresado significativamente, mejoran la sobrevida de los pacientes, y en casos muy seleccionados (particularmente aquellos con respuesta hematológica completa o parcial muy buena pre trasplante), pueden tener buen resultado con el trasplante renal.

El espectro de su miocardiopatía restrictiva, va desde la disfunción diastólica a la falla biventricular, estando descrita también que la isquemia miocárdica en este contexto, puede deberse a depósitos de amiloide a nivel de la microvasculatura<sup>48</sup>.

### 1.2.9. Miocardiopatía chagásica

La enfermedad de Chagas también presenta particularidades en este contexto; es una causa importante de miocardiopatía terminal en el mundo<sup>86</sup>, se considera una enfermedad desatendida (integra el grupo de “neglected Disease” definida por la OMS), y hoy debido a las migraciones es un problema de salud mundial, más allá de la zonas endémicas<sup>86</sup>.

Pierrotti et al<sup>87</sup>, en sus recomendaciones sobre la enfermedad de Chagas para receptores y donantes de trasplantes de órganos sólidos de 2018, hacen hincapié en diversos aspectos: destacan que la enfermedad aguda, especialmente en inmunodeprimidos y con compromiso cardíaco y/o neurológico puede aumentar la mortalidad<sup>87</sup>; que en receptores la enfermedad puede deberse a trasmisión desde el donante, puede tratarse de una reactivación vinculada a la inmunosupresión, o puede tratarse de una exposición de novo<sup>87</sup>; que es clave el tamizaje de donantes y receptores en pre trasplante y que se considera positivo para el diagnóstico de infección por T. Cruzi 2 pruebas serológicas distintas positivas<sup>87</sup>. Dichas pruebas son de alta sensibilidad y menor especificidad<sup>88</sup>. Por el contrario la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) presenta alta especificidad<sup>89,90</sup>.

Con donante positivo en etapa crónica y receptor de trasplante renal negativo, el riesgo de trasmisión es de 10-20%. Por tanto depende de la urgencia, de la capacidad de detección y tratamiento precoz, y del consentimiento informado asumir dicho riesgo para el trasplante. Si se trata de donante vivo positivo en etapa crónica (epidemiología más 2 pruebas serológicas distintas positivas), se recomienda tratamiento tripanocida por 2 meses, y realizar el trasplante apenas finalizado éste<sup>91,92</sup>; y en situación de urgencia se considera 2 semanas de tratamiento tripanocida como mínimo<sup>92</sup>. Está contraindicado el uso de injertos de donantes que hayan fallecido con enfermedad chagásica aguda<sup>87</sup>. Y se



plantea en donantes vivos con enfermedad aguda sintomática postergar el trasplante. Es interesante consignar que a diferencia del renal, en el trasplante cardíaco el riesgo de transmisión se eleva a 75% con donante positivo y receptor negativo<sup>87</sup>.

En receptores de TR con infección crónica, el riesgo de reactivación es de 8-22%<sup>93,94</sup>, particularmente durante el primer año, y posteriormente frente a aumentos de la inmunosupresión<sup>87</sup>. Clínicamente pueden presentar cuadro febril, miocarditis, meningoencefalitis, lesiones cutáneas atípicas<sup>87</sup>. Pero a diferencia de los trasplantados cardiacos, la miocarditis rara vez se presenta en trasplantados de otro órganos sólidos incluyendo riñón<sup>86</sup>. Radisic et al han reportado también hipotensión arterial aislada<sup>86</sup>.

La RT-PCR cuantitativa, es clave, pues distingue los individuos con reactivación, a diferencia de los métodos serológicos que no lo hacen<sup>95,96</sup>.

Se recomienda seguimiento estricto post trasplante, tanto de D+/R-, como de D-/R+ (que permita un tratamiento inmediato en etapa subclínica): semanal los primeros 2 meses, luego quincenal hasta completar el semestre, luego anual, o frente a aumentos de la inmunosupresión<sup>87</sup>. En caso de transmisión o reactivación, prueba semanal durante el tratamiento hasta obtener 2 resultados negativos<sup>91</sup>.

En cuanto a la profilaxis en D+/R-, se recomienda monitorización estricta con pauta descrita y tratamiento inmediato en caso de requerirse. Las razones para esta conducta son la potencial toxicidad farmacológica, la falta de datos sistemáticos y finalmente a que pueden enmascarse signos de infección<sup>93</sup>. La misma conducta se plantea en relación a la profilaxis para evitar reactivación<sup>97</sup>.

En la revisión sistemática de Radisic et al<sup>86</sup>, concuerdan con este enfoque; seguimiento con PCR en tiempo real o métodos directos de parasitemia, con tratamiento precoz de episodios de transmisión o reactivación, por sobre el tratamiento profiláctico.

En cuanto a la inmunosupresión, faltan datos para recomendar una específica con el objetivo de minimizar riesgo de transmisión o reactivación, pero recomiendan evitar el uso de globulina antitimocítica, mantener las dosis lo más baja posible de inmunosupresores, y de ser posible minimizar el uso de micofenolato<sup>87</sup>; en trasplante cardíaco se ha reportado el reemplazo exitoso por azatioprina<sup>98,99</sup>.

En cuanto al tratamiento, no hay datos en la población inmunosuprimida de tasas de curación; en la población general es de 80 % y 20 % para agudos y crónicos respectivamente<sup>100</sup>. Se realiza con Benznidazol durante 2 meses<sup>87</sup>. De



segunda línea nifurtimox por 3 meses<sup>87</sup>. Ensayos con nuevos fármacos, posaconazol<sup>101</sup> y profármaco de Ravuconazol<sup>102</sup> han mostrado inferioridad que Benznidazol. Por su metabolización a través de la citocromo P450 reductasa tanto Benznidazol como Nifurtimox, pueden aumentar la concentración de Tacrolimus y causar temblores<sup>103</sup>.

Existen dudas sobre plazos de tratamiento, dado que no hay ensayos controlados en esta población<sup>87</sup>. En escenario cardiovascular, en el ensayo BENEFICT, en seguimiento a 5 años, de 2854 pacientes con miocardiopatía chagásica crónica, el Benznidazol en tratamiento máximo de 80 días vs placebo, si bien redujo la parasitemia sérica, no redujo significativamente eventos graves cardiovasculares (primer evento del compuesto de muerte, paro cardíaco reanimado, taquicardia ventricular sostenida, implante de marcapasos o desfibrilador automático implantable, trasplante cardíaco, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular u otro evento tromboembólico)<sup>104</sup>.

#### 1.2.10. Cardiopatías valvulares

Su incidencia es 5 veces mayor en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 diálisis (ERC-5D) que en la población general<sup>105</sup>, y la supervivencia tras reemplazo valvular es menor que en la población general<sup>106</sup>.

La sustitución valvular aórtica constituye el 66% de la cirugías valvulares, seguida de la mitral con 25%<sup>20</sup>.

La calcificación valvular, está presente en 20-30% de los trasplantados renales predominando a nivel aórtico<sup>107</sup>. El Hangouche et<sup>108</sup> al reportaron una prevalencia de calcificación anular mitral (CAM) de 23%, mediante ecocardiogramas transtorácicos realizados dentro del año previo al trasplante renal, en 336 sujetos con edad media de 52 años. Además, tanto la presencia, como la carga de CAM fueron predictores independientes de muerte de causa CV o infarto de miocardio no fatal en post trasplante, en el seguimiento a tres años. Los autores consideran que la CAM debe considerarse en la evaluación pre trasplante renal.

Daragó et al en 2021<sup>109</sup>, del grupo de la Universidad de Debrecen, estudiaron la evolución de las valvulopatías y las calcificaciones valvulares pre y post trasplante renal a los 6 meses y un año, en una cohorte de 180 sujetos entre 2015 y 2018. Documentaron insuficiencia mitral en el 73% de la población (leve 62%, moderada 11%). La calcificación pre trasplante renal estuvo presente en el 21,5% de los sujetos. Al año post trasplante renal se documentó una disminución significativa de la insuficiencia mitral moderada (11% a 2%, p: 0,03) que los autores vincularon con la disminución de la sobrecarga de



volumen cardíaco. Concluyeron además que la calcificación valvular aumentó en forma significativa en los diabéticos al año de seguimiento vs los no diabéticos (incremento a 30,8 y 60% respectivamente,  $p: 0,03$ ). La insuficiencia aórtica no tuvo cambios significativos pre y post trasplante en estos sujetos, documentándose como leve en pre trasplante en el 11,8% y moderada en el 5,4%, y al año del TR 14% y 5,4% respectivamente. Tampoco hubo diferencias significativas en la insuficiencia tricuspídea, leve en el 65,5% y moderada en el 10,7% pre trasplante, y 66,7% y 7,5% al año respectivamente. Las limitaciones del estudio fueron varias, el número pequeño, la falta de grupo control, la exclusión de las regurgitaciones severas, y el estudio retrospectivo.

### 1.2.11. Hipertensión Pulmonar

En los últimos años se ha puesto particular interés en ésta población. En la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión pulmonar (HTP), recientemente publicada, se considera HTP valores de presión arterial media en reposo mayores de 20 mm Hg, medida por cateterismo cardíaco derecho<sup>110</sup>. El otro cambio relevante fue que el valor de corte para resistencia vascular pulmonar aumentada es actualmente mayor a 2 unidades Wood.

En una revisión de múltiples series K. Lentine et al<sup>111</sup> documentan que la HTP está presente de 13 a 50% en la enfermedad renal crónica. Destacan que solo en el 1,1%<sup>112</sup> es severa; y que si bien falta investigación al respecto para concluir, comparten la conducta de la ACC/AHA<sup>113</sup> que debe estudiarse con cateterismo cardíaco derecho (CCD) cuando la presión sistólica en arteria pulmonar (PSAP) estimada por ecocardiograma es igual o mayor de 60 mm Hg.

También plantean completar el perfil hemodinámico con CCD si la PSAP es 45 mm Hg o más (a diferencia de la guía de ACC/AHA que recomienda nivel de corte en 50 mm Hg o mayor) en forma persistente a pesar de tratar causas subyacentes.

En este sentido se destaca la elevada frecuencia de comorbilidades causantes de HTP. Dentro de ellas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el SAHOS, la enfermedad tromboembólica venosa (4 a 8 veces más frecuente en la ERC terminal), todas las cardiopatías que generan HTP del grupo 2 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como las del grupo 1 que además pueden ser la causa de la nefropatía que motiva el trasplante renal como son la esclerodermia y el Lupus Eritematoso Sistémico.



Desde el punto de vista práctico, es suficiente con datos ecográficos si la HTP está estimada como leve o moderada y se reconoce claramente su causa. Puede existir más de una causa<sup>111</sup>.

Finalmente la uremia per se cómo causa de HTP<sup>114</sup> integra el grupo V de la clasificación de la OMS<sup>115</sup>.

La presencia de fístula arterio-venosa (FAV) con alto flujo, asociado a gasto cardíaco alto, con relación mayor a 30% entre el primero y el segundo, y particularmente si presentan disnea, puede hacer necesario en casos seleccionados su banding<sup>116</sup> o ligadura<sup>117</sup>.

La HTP, si bien está asociado a peores resultados en trasplante de donante cadavérico, tanto en mortalidad global como en disfunción del injerto, no justifica (salvo casos muy seleccionados) el retiro de la lista de trasplante<sup>111</sup>.

Lentine et al<sup>111</sup> plantean que la mortalidad también es mayor en lista de espera de TR, y que está documentado además que puede mejorar la HTP post trasplante en algunos casos. No obstante, hacen hincapié en que debe profundizarse la evaluación de severidad y perfil hemodinámico con el fundamento de un mejor tratamiento, y que aún falta evidencia de calidad como para recomendar conductas definitivas. En este sentido destacan que en esta población la HTP del grupo 2 también es la más frecuente; y que debe tomarse en cuenta en los hemodializados con acceso FAV, la caracterización del flujo de la misma para evaluar si puede contribuir a la aparición de insuficiencia cardíaca con perfil de alto gasto cardíaco, otra particularidad de esta población.

### 1.2.12. Arritmias cardíacas

En pre trasplante, la incidencia de arritmias y muerte súbita cardíaca es alta en relación con la población general<sup>20,118,119</sup>.

La prevalencia de fibrilación auricular (FA), la arritmia sostenida más común<sup>120</sup>, varía en las distintas series. En 2018, Turakhia et al<sup>118</sup>, recogen de series de varios autores una prevalencia de fibrilación auricular de 16-21% en ERC pre diálisis, y del 15-40% en dializados. En la guía europea de FA de 2020, se reporta una prevalencia de 15-20% en ERC, lo que se asocia con aumento en la mortalidad<sup>121</sup>.

Sin embargo en una extensa cohorte retrospectiva estudiada por Lenihan CR et al<sup>122</sup>, que recibieron su primer trasplante renal entre 1997 y 2009, el 6,4% presentaban FA antes del trasplante; sus resultados fueron peores,



recomendando los autores especial atención a la FA pre existente en la estratificación de riesgo pre trasplante.

En la cohorte observacional retrospectiva finlandesa, de Hellman et al<sup>123</sup> (2010-2021), siguieron a tres años a todos los trasplantados renopancreáticos del país (n = 200, mediana de edad 42 años, sexo femenino 35%, mediana de tiempo en diálisis 13 meses); la prevalencia de FA preexistente fue baja (4%); durante el seguimiento la incidencia de nueva FA también fue baja (1%). Hubo stroke en el 2%, y el 4% fallecieron. No hubo en este estudio asociación con morbimortalidad cardiovascular ni resultados del injerto.

La FA además de ser causa directa de stroke cardioembólico, es factor de riesgo de ictus isquémico<sup>124</sup>. Rara vez, es consecuencia del ictus por afectación del sistema nervioso autónomo y activación de respuesta inflamatoria sistémica que puede participar en la generación de FA<sup>124</sup>.

En esta población también se recomienda la escala CHA2DS2VASC<sup>119,121</sup>. El uso de anticoagulantes directos se recomienda hasta un valor de corte mínimo de 30 ml/min. Faltan ensayos para definir con certeza, seguridad y eficacia con aclaramientos menores. Estos pacientes se han excluidos de los ensayos más importantes<sup>121</sup>. Estudios observacionales con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o en diálisis, han mostrado menor riesgo hemorrágico con anticoagulantes directos vs los anti vitamina K (AVK), pero se cuestionan el beneficio en términos de reducción de eventos embólicos tal como se documenta en una revisión sistemática reciente de Ha et al<sup>125</sup>. En la práctica además no está aprobado en Europa, el uso de anticoagulantes directos con aclaramientos de creatinina de 15 ml/min, o en dializados<sup>119</sup>. El ensayo RENAL-AF<sup>126</sup>, presentado en la sesión anual de la AHA 2019, realizado en el contexto de FA en hemodializados, finalizó precozmente, no enroló pacientes suficientes en relación al diseño original, con aleatorización de solo 154 pacientes de los 760 de diseño original, y si bien la administración de apixabán fue segura vs warfarina, no se obtuvieron datos concluyentes en relación a eventos. Están en curso un ensayo en Alemania, el NCT02933697<sup>127</sup>, que compara apixabán vs AVK en 222 pacientes hemodializados con FA, con resultado final primario hemorragia o muerte por cualquier causa, y secundario ictus, otros eventos tromboembólicos o muerte de causa cardiovascular.

En cuanto al control del ritmo vs control de frecuencia, se siguen las directivas de la guías de FA vigentes<sup>121</sup>; considerando que esta población desarrolla con más frecuencia taquimiopatía en pacientes con cardiopatía estructural<sup>119</sup>.



Se debe considerar también como particularidades, en etapa de pretrasplante la “dializabilidad” y farmacocinética de los betabloqueantes y otros antiarrítmicos usados en control de frecuencia; la proarritmia de estos fármacos en presencia de cardiopatía estructural, y la elevada frecuencia de infección de dispositivos transvenosos en dializados<sup>119</sup>.

Con respecto a la muerte súbita cardíaca, representa hasta el 35% de la mortalidad global en dializados, se cuenta con evidencia limitada de los mecanismo íntimos implicados, aunque se han identificado factores de riesgo<sup>119</sup>.

Una particularidad descrita en la prevención primaria de muerte súbita cardíaca (MSC), es que el beneficio del cardiodesfibrilador (que tiene las mismas indicaciones que en la población general) disminuye con la disminución de la función renal<sup>128</sup>. Por otra parte a pesar de la alta tasa de MSC en la ERC, no hay datos de la utilidad del cardiodesfibrilador implantable (DAI) con FEVI mayores de 35%<sup>119</sup>.

Es conocido también el papel arritmogénico, con el consiguiente aumento de mortalidad, tanto de la hiperpotasemia como de la hipopotasemia (mayor en la diálisis peritoneal crónica ambulatoria), como con las fluctuaciones rápidas de la kaliemia (mayores en la hemodiálisis crónica ambulatoria)<sup>119</sup>. A su vez se asocia con potencial arritmogénico la hipocalcemia, la rápida corrección de la acidemia, y las altas tasas de ultrafiltración (mayor a 10 ml/hora) que genera hipotensión intradiálisis<sup>119</sup>.

Los factores de riesgo de FA en post trasplante son edad, sexo masculino, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes, y disfunción del injerto<sup>20</sup>. Al año del trasplante renal, en la serie descrita anteriormente por Lenihan et al<sup>122</sup> presentaban FA el 3.6% y a los 3 años el 7.5%.

No se cuenta con ensayos de anticoagulación en FA en receptores de trasplante renal; en la guía europea 2020 de FA<sup>121</sup> recomiendan anticoagulación en función del filtrado glomerular del injerto renal, con especial precaución al ajuste de dosis de anticoagulantes directos, según corresponda.

En cuanto a las arritmias ventriculares post trasplante, A Marcassi et al del grupo de la Universidad Federal de San Paulo<sup>51</sup>, sobre 100 trasplantados renales, relativamente jóvenes con edad promedio de 39,7 +/- 10,1 años, con bajo porcentaje de diabéticos (solo 6%), que estudiaron con holter de 24 horas, ecocardiograma (n = 87) y tomografía coronaria multicorte, reportaron una prevalencia del 30% de arritmias ventriculares al mes y medio post TR, y



concluyeron que el sexo masculino, y las calcificaciones coronarias (presentes en el 26%, siendo 31% severas), fueron factores de riesgo independiente para arritmia ventricular. En el grupo de arritmia ventricular los resultados fueron (total 30): 14 en grado I (extrasístoles ventriculares (EV) < 30 hora), 2 en grado II (EV > 30/h), 4 en grado III (EV polimorfa) y 10 pacientes en grado IV (EV repetitivas pareadas/o en salvas de 3 o más), según clasificación de Lown y Wolf utilizada. La mediana de extrasístoles ventriculares en pacientes con arritmias cardíacas fue de 125 (13,5-359,5) eventos/24 h y de extrasístoles supraventriculares de 73,5 (20-187,2) eventos/24 h. Reportaron además un 57% de HVI y un 5% de insuficiencia cardíaca.

Otro estudio<sup>129</sup>, con solo 2 años de diferencia, del mismo país y del mismo centro, con un número similar de pacientes, con uso de las mismas herramientas (holter, ecocardiograma, y TAC coronaria multicorte) en ERC en etapa no dialítica, mostró arritmia ventricular en el 35%, siendo factores de riesgo independiente mayor edad (62 vs 54 años), y reducción de FEVI.

### 1.3. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO. ÍNDICES PRONÓSTICOS

Es claro, que la población de pacientes trasplantados renales es muy heterogénea. Además se ha reportado la imprecisión de scores de riesgo convencionales como el Framingham Risk Score, para esta población<sup>130</sup>; el mismo subestima el riesgo de eventos cardiovasculares a 5 y 10 años.

D. Hernández et al<sup>131</sup> estratificaron el riesgo de muerte global post trasplante, en bajo, intermedio y alto. Consideran que el riesgo de mortalidad post trasplante es bajo cuando el receptor es menor de 50 años, y no tiene comorbilidad. De riesgo intermedio, si es menor de 50 años pero asocia cardiopatía pre trasplante, o cuando tiene 50-60 años pero no tiene comorbilidad; o es menor de 60 años y asocia una de las siguientes: hipertrofia ventricular izquierda (HVI), diabetes, calcificaciones vasculares, o tiempo en diálisis mayor a 48 meses. Finalmente es de riesgo alto, solo por edad si es mayor de 60 años, o tiene 50-60 años con enfermedad cardiovascular concomitante, o es menor de 50 años y asocia además cardiopatía pre trasplante y una o más de: diabetes, calcificaciones vasculares, o tiempo en diálisis mayor de 48 meses.

Agregan a estas variables clínicas pre trasplante datos del post trasplante, asignando a la presencia de creatininemia al alta mayor de 2.5 mg/dl el mismo valor que la presencia de cardiopatía, permitiendo así escalar riesgo de bajo a intermedio, o de intermedio a alto. La función renal retrasada escala también el



riesgo de bajo a intermedio. Ésta clasificación se correlaciona con la mortalidad global post trasplante<sup>131</sup>.

No obstante, se han usado múltiples scores predictivos. El índice de comorbilidad de Charlson<sup>132</sup> ha mostrado buena correlación con mortalidad global a 10 años, con validación en esta población<sup>133</sup>. Se ha validado también su valor pronóstico post síndrome coronario agudo fuera del escenario del TR<sup>134</sup>.

El índice de Charlson asigna: un punto a: enfermedad coronaria, falla cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, conectivopatía, úlcera péptica, enfermedad hepática leve, y diabetes; 2 puntos a: hemiplejía, enfermedad renal moderada a severa, diabetes con daño de órgano blanco, cualquier tumor, leucemia o linfoma; 3 puntos a: enfermedad hepática moderada a severa, y 6 puntos a: tumor sólido metastásico, o SIDA (se destaca que el índice es previo a la moderna terapia antiretroviral). A partir de los 50 años, se agrega 1 punto por cada década, máximo 4 puntos (80 o más años).

Más recientemente Soveri et al<sup>135</sup> en la Universidad de Uppsala, y en la población del ensayo “Assessment of Lescol in Renal Transplantation” desarrollaron y validaron un score predictivo de riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad global a 7 años para receptores de trasplante renal, disponible como calculador en línea denominado “Cardiovascular Risk Calculator for Renal Transplant Recipients” (CRCR-MACE), muy simple e integrador en cuanto utiliza parámetros pre trasplante fácilmente disponibles. Para MACE se utilizan siete variables: edad, enfermedad cardíaca coronaria previa, diabetes, LDL, creatinina, número de trasplantes y tabaquismo. Para la mortalidad total utilizaron seis variables: edad, enfermedad coronaria, diabetes, creatinina, tiempo total en terapia de reemplazo renal y tabaquismo. Comparten por tanto 5 variables, se elimina LDL y se cambia el número de trasplante por el tiempo total en terapia de reemplazo renal.

Sin embargo, y a pesar de la profusa investigación de décadas en cuanto a estratificación pronóstica y scores predictivos, las últimas guías KDIGO 2020 de Trasplante renal, en su apartado cardiovascular, insisten en la necesidad de profundizar la investigación en ese sentido<sup>48</sup>.



#### 1.4. EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR PRE TRASPLANTE RENAL

La evaluación cardiovascular y su tratamiento pre trasplante renal es controversial, particularmente en el paciente asintomático cardiovascular. Tabriziani et al<sup>8</sup>, en una reciente revisión, describen que diversos autores siguen pautas como si se tratase de la evaluación preoperatoria de cualquier cirugía no cardíaca de coordinación de riesgo intermedio; que las pautas propuestas por las sociedades renales, en general, optan por un protocolo de detección más agresivo particularmente enfocado a la búsqueda de cardiopatía isquémica, y finalmente concluyen que la evaluación de la enfermedad arterial coronaria debe basarse en el riesgo y en el estado clínico del paciente individual.

Es importante tomar en cuenta en este contexto, que además de las variables a analizar en cualquier cirugía no cardíaca de coordinación, la evaluación cardiovascular pre trasplante renal debe contemplar el riesgo cardiovascular a largo plazo, el tiempo en lista de espera, y la disponibilidad limitada de donantes<sup>8</sup>.

Por otra parte, presentan otras particularidades, que superan el objetivo de ésta revisión, pero que deben tomarse en cuenta clínicamente; existen factores quirúrgicos y anestésicos que contribuyen a la morbimortalidad perioperatoria, en una población que per se tiene mayor riesgo perioperatorio<sup>8</sup>. La respuesta adaptativa al estrés quirúrgico puede verse superada, existe mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad, riesgo de sobrecarga de volumen, de insuficiencia respiratoria aguda, de hipotermia, de hipercoagulabilidad, de hipertensión arterial, etc<sup>136,137</sup>. Además son frecuentes las disonías (kiperkaliemia), las que asociadas a depósitos cálcicos en el sistema de conducción aumentan el riesgo arrítmico<sup>8</sup>. Así, algunos autores escalan el riesgo de la cirugía de trasplante renal de intermedio a intermedio-alto<sup>8,138</sup>. Por último, como la mayoría de las complicaciones se observan en el post operatorio inmediato es clave la monitorización hemodinámica, y el control de la respuesta al estrés, incluyendo el manejo del dolor una vez revertida la anestesia<sup>8</sup>.

Hasta la fecha el tema de la evaluación preoperatoria en este contexto no está laudado. A las voces de los “abolicionistas”<sup>9</sup> que concluyen que no estaría indicada la búsqueda de isquemia silente en pre trasplante renal en forma sistemática, se ha sumado recientemente las conclusiones del análisis post – Hoc del ischemia-CKD trial<sup>139</sup>. En este trabajo Herzog et al, concluyen que sus hallazgos “no respaldan la angiografía coronaria de rutina o la revascularización coronaria en pacientes en lista de espera para un trasplante renal exclusivamente con el fin de reducir los eventos cardiacos o la



mortalidad”. Sin embargo las limitaciones de este estudio hacen al menos dudar de la posibilidad de que el mismo tenga repercusión en las guías que orientan la práctica clínica. En ese sentido es claro que la población en estudio fue muy pequeña, que es un análisis secundario post hoc de un subconjunto de 194 de 777 sujetos del ischemia CKD<sup>140</sup>, que el tiempo de seguimiento fue corto (mediana 2,4 años), que llama la atención el porcentaje extremadamente alto (más del 30% en cualquiera de los grupos) del resultado primario (mortalidad total o infarto de miocardio no fatal) en un plazo de 3 años (lo que afirma que se trata de grupo de paciente de muy alto riesgo cardiovascular, tratándose de un estudio que incluyó teóricamente solo a la cardiopatía isquémica estable), que solo 51 pacientes fueron trasplantados durante el seguimiento, y que se da en el contexto de un ensayo controlado con tasas de adherencia al tratamiento farmacológico ( y por consiguiente control elevado de los factores de riesgo cardiovascular) que dista mucho del mundo real. Cabe recordar además que en ischemia-CKD no se realizó una TAC coronaria para descartar lesión severa de tronco (manifiestan que si los investigadores consideraban “preocupantes” los hallazgos del estudio funcional podían excluirlo del ingreso al estudio, pero no queda claro cuáles fueron los criterios para ello). Argumentan que solo el 2,5% de los sujetos de la rama invasiva tenía enfermedad de tronco. Finalmente debe recordarse que se excluyó a sujetos con FEVI menor o igual a 35%, o con lesiones de tronco, insuficiencia cardíaca clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), angina refractaria, y síndrome coronario agudo (SCA) en los 2 meses siguientes, procedimiento intervencionista coronario (PCI) o cirugía de revascularización miocárdica (CRVM) en el último año. Finalmente hasta los mismos autores plantean la necesidad de nuevos ensayos controlados para tener evidencia de mejor calidad.

Por otra parte el argumento contrafáctico de los “abolicionistas”, no elimina la escasa disponibilidad de donantes, y por tanto no puede verse este problema como si el mismo no existiese; en definitiva no puede evaluarse al receptor como para cualquier cirugía no cardíaca de coordinación.

Se encuentra en curso el estudio de no inferioridad canadiense australiano CARSK<sup>141</sup> que enrola a 3306 pacientes, seguidos a 5 años durante lista de espera y hasta un año después del trasplante renal; plantea “probar la hipótesis de que la eliminación de las pruebas de detección de enfermedad arterial coronaria oculta en lista de espera no es inferior a la detección regular para la prevención de eventos cardíacos adversos mayores definidos como el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, revascularización urgente y hospitalización por angina inestable. Los resultados



secundarios incluyen la tasa de trasplante, las medidas de seguridad y la rentabilidad de la detección”.

Un aspecto relevante, es también el tipo de estudio funcional de isquemia a indicar. No hay consenso de cual es mejor, depende de cada centro, lo que se evidencia en las diferencias de sensibilidad y especificidad reportadas con las distintas técnicas de imagen de uso habitual<sup>8</sup>.

Herzog et al<sup>142</sup>, destacan evitar el uso de la prueba ergométrica en diabéticos en pre trasplante renal debido a su “alta incidencia de HVI, poca tolerancia al ejercicio, anomalías ST-T y frecuencia cardíaca elevada en reposo, reducción de la frecuencia cardíaca y la respuesta de la presión arterial al ejercicio debido a la disfunción autonómica”. Doukky et al<sup>143</sup> también consideran que la PEG es menos recomendable por más falsos positivos, y mayor dificultad en la interpretación de los trazados por la alta prevalencia de HVI.

El SPECT miocárdico es ampliamente usado en esta población en pre trasplante renal; en un metanálisis reciente de Cantoni et al<sup>144</sup> que incluyó 16 estudios y más de 7000 pacientes con ERC, concluyeron que una perfusión anormal se asocia con eventos cardiovasculares adversos.

Wang et al<sup>145</sup>, en un metanálisis, de evaluación por imagenología cardíaca en pre trasplante renal, reportaron para ecoestrés una sensibilidad de 73% y una especificidad de 88%, y para SPECT miocárdico de 65% y de 76% respectivamente. Los autores sugieren mayor precisión de eco dobutamina vs SPECT para detección de estenosis coronaria mayor a 50%, pero con resultados comparables con un valor de corte de 70% o más. Para explicar la menor sensibilidad de la medicina nuclear en estadios finales de la ERC, se han planteado diversos factores entre los que se destacan la HVI que puede complicar la visualización de defectos de perfusión leves o pequeños por baja resolución espacial y efecto de volumen parcial, así como la isquemia balanceada en enfermedad de “tres vasos”<sup>146,147</sup>.

La tomografía computarizada cardíaca, muy usada en otras poblaciones, tiene el inconveniente aquí, que la alta prevalencia de calcificaciones coronarias puede dificultar la interpretación, porque conduce a artefactos (blooming)<sup>145</sup>. Sin embargo, Mao et al, en un pequeño estudio, reportaron que hasta en un tercio no hubo calcificaciones, y que los resultados fueron concordantes para tronco y vasos principales proximales y medios<sup>148</sup>. En el mismo sentido, más recientemente y con un cohorte mayor, en Dinamarca, Winther et al<sup>149</sup>, reportaron para TAC coronaria una sensibilidad de 93% y una especificidad de



63% para enfermedad arterial coronaria obstructiva, en comparación con 53% y 82% del SPECT respectivamente.

De Bie et al<sup>150</sup>, del grupo de la Universidad de Leiden, concluyeron además que la alta tasa de interpretabilidad (90%), podía deberse a las características particulares de la calcificación en urémicos, que se produce a nivel de capas medias, más que en la íntima, y por tanto los artefactos intraluminales son menos significativos.

En función de estos resultados, la TAC coronaria podría ser particularmente útil por su valor predictivo negativo, en jóvenes con baja prevalencia de calcificaciones coronarias. En el otro extremo su tasa de falsos positivos es alta, y con alta proporción de segmentos no interpretables, por lo que de usarse, debe combinarse con imagenología de mayor especificidad como el SPECT<sup>147,149</sup>.

En cuanto a la cardioresonancia con gadolinio, no se recomienda su uso por el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica en ERC avanzada. Si bien la cardioresonancia de estrés sin gadolinio, se ha estudiado en pequeñas cohortes en pre trasplante renal, reportándose una sensibilidad de 100% y especificidad del 89% para detectar coronariopatía significativa angiográfica<sup>151</sup>, dado la escasez de estudios la guías no la contemplan dentro de las herramientas diagnósticas en pre trasplante renal<sup>147</sup>.



## CAPÍTULO 2. INVESTIGACIÓN DE CAMPO

### 2.1. RESUMEN

**Introducción:** las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el trasplante renal. Los objetivos de este trabajo fueron caracterizar factores de riesgo cardiovascular, cardiopatías, nuevos eventos cardiovasculares (NECV), mortalidad, y analizar la asociación de factores de riesgo y scores pronósticos con los NECV en seguimiento a dos años post TR.

**Métodos:** estudio observacional de tipo cohorte retrospectivo. Se incluyeron 161 sujetos adultos trasplantados renales en el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas entre el 1/01/2014 y el 31/12/2018. Se obtuvieron datos de las historias clínicas y de entrevistas a pacientes.

**Resultados:** la mortalidad global fue del 5%, mayoritariamente cardiovascular (80%). El 19,5% de los sujetos presentaron un primer NECV, y 20% un segundo evento CV, siendo los más frecuentes insuficiencia cardíaca, SCASEST de bajo riesgo, y arritmias. Se asociaron significativamente como factores de riesgo para NECV: dislipemia pre TR, índice de riesgo de LEE elevado, alto riesgo por escala de Hernández, e índice de comorbilidad de Charlson mayor a 4. Tenían evidencia de cardiopatía pre trasplante renal 34%: hipertensiva (73,9%) seguida de isquémica (13%). El control de los factores de riesgo CV al año del trasplante fue sub óptimo (24%).

**Conclusiones:** se documentó alta prevalencia de factores de riesgo CV tradicionales y no tradicionales, en pre y en post trasplante renal, con control subóptimo al año post TR, siendo el peor controlado la dislipemia. La cardiopatía hipertensiva fue la más prevalente, seguida de la isquémica. La mortalidad, mayoritariamente de causa CV, fue similar a la descrita en la literatura internacional. La asociación significativa entre scores elevados de la escala de Hernández, LEE, e ICC con los NECV, abogan para mayor uso de los mismos en la evaluación pre trasplante renal.

**Palabras clave:** trasplante renal. Cardiopatía. Eventos cardiovasculares. Factores de riesgo cardiovascular. Mortalidad cardiovascular. Índice de riesgo de LEE. Índice de comorbilidad de Charlson. Escala de riesgo de mortalidad post TR de Hernández et al.



## ABSTRACT

**Introduction:** cardiovascular diseases are the main cause of death in kidney transplantation. The objectives of this work were to characterize cardiovascular risk factors, heart disease, new cardiovascular events (NECV), mortality, and analyze the association of risk factors and prognostic scores with NECV in a two years follow-up after KT.

**Methods:** observational retrospective cohort study. 161 adult subjects who received kidney transplants at the Hospital de Clínicas Transplant Center between 01/01/2014 and 12/31/2018 were included. Data were obtained from clinical histories and from interviews with patients.

**Results:** overall mortality was 5%, mostly cardiovascular (80%). 19.5% of the subjects presented a first NECV, and 20% a second CV event, the most frequent being heart failure, low-risk NSTEMI, and arrhythmias. The following risk factors for NECV were significantly associated: pre-KT dyslipidemia, high LEE risk index, high risk on the Hernández scale, and Charlson comorbidity index greater than 4. 34% had evidence of heart disease before renal transplantation: hypertensive (73.9%) followed by ischemic (13%). Control of CV risk factors one year after transplantation was suboptimal (24%).

**Conclusions:** a high prevalence of traditional and non-traditional CV risk factors was documented, in pre and post renal transplantation, with suboptimal control one year after RT, dyslipidemia being the worst controlled. Hypertensive heart disease was the most prevalent, followed by ischemic heart disease. Mortality, mostly CV, was similar to that described in the international literature. The significant association between high scores on the Hernández scale, Lee, and ICC with the NECV, advocate for their greater use in the pre-kidney transplant evaluation.

**Key words:** kidney transplantation. Heart disease. Cardiovascular events. Cardiovascular risk factors. Cardiovascular mortality. Revised Cardiac Risk Index (Lee). Charlson Comorbidity Index. Prognostic Index for Mortality in Renal Transplant Recipients After Hospitalization (Hernández).



## 2.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### Objetivos generales

- Caracterizar: las cardiopatías, los factores de riesgo cardiovascular al año del trasplante renal, y los eventos cardiovasculares (fatales y no fatales) en los dos primeros años post trasplante renal.
- Evaluar asociación entre eventos cardiovasculares en post trasplante, y la evaluación preoperatoria cardiovascular, así como con scores predictores de mortalidad global post trasplante.

### Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de la población en estudio.
- Determinar la incidencia y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular pre y post trasplante renal.
- Determinar el control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular al año post TR.
- Determinar la prevalencia de las distintas cardiopatías.
- Determinar la incidencia de los distintos eventos cardiovasculares (fatales y no fatales) en los primeros dos años post trasplante renal.
- Calcular score de LEE pre trasplante renal, índice de comorbilidad de Charlson, y score predictivo de mortalidad global de Hernández.



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

## 2.3. METODOLOGÍA

### 2.3.1. Población de estudio

Todos los pacientes, de 18 o más años, que recibieron trasplante renal en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas en el período 01/01/2014-31/12/2018.

### 2.3.2. Criterios de inclusión

Paciente receptor de trasplante renal en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas en el período 01/01/2014-31/12/2018, con consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios firmado, y seguimiento por 1 año post trasplante renal.

### 2.3.3. Diseño de estudio

Observacional de tipo cohorte retrospectivo.

### 2.3.4. Aspectos éticos

Se obtuvo información retrospectiva de registros médicos, utilizando los equipos informáticos del centro hospitalario para el procesamiento y análisis de datos. Se utilizó una clave de entrada para el acceso. El manejo de dicha información se realizó en estricta confidencialidad, resguardando el interés individual.

La investigación fue avalada por el comité de ética e investigación del Hospital de Clínicas (ver documento 1 del anexo). Así mismo se registró en el MSP, Dirección General de las Salud, División Evaluación sanitaria, con el número 873281 (ver documento 2 del anexo).

Los pacientes firmaron, al momento del trasplante, el consentimiento informado para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios, autorizando en él expresamente el uso de datos de seguimiento clínico por parte del Fondo Nacional de Recursos y entidades académicas avaladas, con fines de investigación (ver documento 3 del anexo).

Dejamos expresa constancia del compromiso de respetar la declaración de Helsinki.

No tenemos conflicto de interés.



### 2.3.5. Definición operacional de variables

Evento cardiovascular no fatal: ingreso de causa cardiovascular por: Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), Síncope cardíaco, Insuficiencia cardíaca descompensada, Tromboembolismo pulmonar (TEP), Accidente Vascular Encefálico (ACV), Accidente isquémico transitorio (AIT), ingreso de causa arrítmica como primer diagnóstico (ej. Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, Taquicardia ventricular, PCR reanimado, taquicardia supraventricular, bradiarritmias), o cualquier causa de origen cardiovascular que figure como motivo de ingreso principal (endocarditis, miocarditis, etc) o interconsulta al servicio de cardiología en pacientes internados. También incluye a la descompensación de insuficiencia cardíaca que sin motivar ingreso, requiere pauta de diuréticos intravenosos en forma ambulatoria.

Evento cardiovascular fatal: los mismos anteriores como causa de muerte; además de la muerte súbita cardíaca o cualquier otra causa cardiovascular de muerte extra hospitalaria documentada.

Factores de riesgo cardiovascular tradicionales: diabetes mellitus, hipertensión arterial, antecedentes familiares de muerte súbita o cardiopatía isquémica precoz, sedentarismo, obesidad, dislipemia y tabaquismo.

Factores de riesgo cardiovascular no tradicionales: depresión, homocisteinemia elevada, PTHi elevada, inmunosupresión prolongada, tiempo en diálisis mayor a 48 meses, proteinuria, calcificaciones vasculares.

### 2.3.6. Procedimiento de recolección de datos

Se utilizaron las historias clínicas de los pacientes que recibieron trasplante renal en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas. Para las variables principales, en casos con muchos datos perdidos, se completó la información con datos obtenidos directamente de entrevista a los pacientes.

#### Variables clínicas:

Datos demográficos de los pacientes:

- Variables cualitativas: sexo, procedencia, tipo de prestador integral de salud, actividad, instrucción formal, medio socio-económico.
- Variables cuantitativas: edad.



#### Pretrasplante:

- Variables cualitativas: etiología de la enfermedad cardiovascular, etiología de la enfermedad renal crónica terminal, factores de riesgos cardiovasculares tradicionales y no tradicionales. Riesgo cardiovascular elaborado. Variables clínicas para la estratificación de riesgo de mortalidad global citado por Hernández.
- Variables cuantitativas: índice de comorbilidad de Charlson.

#### Trasplante:

- Variables cualitativas: características del donante (vivo, cadavérico, cadavérico con criterio expandido), tiempo de isquemia fría prolongada, complicaciones quirúrgicas.

#### Postrasplante:

- Variables cualitativas: eventos cardiovasculares fatales y no fatales, incidencia de nueva cardiopatía. Factores de riesgo cardiovascular “de novo”, control óptimo de factores de riesgo CV al año.
- Variables cuantitativas: tiempo al o los eventos cardiovasculares durante los dos primeros años post trasplante.

#### Variables paraclínicas:

- Variables cualitativas:
- en pre trasplante: proteinuria, homocisteinemia elevada, criterios electrocardiográficos de ritmo, arritmias, signos de HVI, secuela de necrosis, isquemia, etc. Criterios ecocardiográficos de dilatación ventricular izquierda, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y/o ventrículo derecho, disfunción diastólica, hipertrofia ventricular izquierda, valvulopatías significativas, shunt intracardíacos, derrame pericárdico, alteraciones sectoriales de la contractilidad, etc. Criterios de isquemia leve, moderada, severa por estudios funcionales.
- En post trasplante: creatininemia mayor de 2.5 al alta post trasplante, función renal retrasada, y los mismos criterios electrocardiográficos, ecocardiográficos y de los estudios funcionales de isquemia en pre trasplante renal.

#### **2.3.7. Análisis estadístico**

Se realizó utilizando el paquete estadístico IBM SPSS 25. Para evaluar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se valoraron con la media y el desvío estándar o con la mediana y el rango. Las variables cualitativas con el número absoluto y el



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

porcentaje. Las variables cualitativas se analizaron utilizando tablas de contingencia y el estadístico  $\chi^2$  o test de Fisher según estuviera indicado. Para la comparación de los diferentes grupos de variables cuantitativas se utilizó test de Student (dos muestras independientes) o ANOVA (en caso de comparaciones múltiples) con la corrección de Bonferroni. Para el análisis de variables con distribución no normal se utilizó el test de U-Mann-Whitney (en caso de 2 grupos) o Kruskal–Wallis (en caso de comparaciones múltiples). Para el análisis de riesgo se utilizó Regresión Logística Múltiple. Se consideró como significativo un valor  $p < 0.05$ .

Las funciones de supervivencia se valoraron mediante Kaplan-Meier con prueba log-rango (Mantel-Cox) para identificar factores de riesgo relacionados con los nuevos eventos cardiovasculares.



## 2.4. RESULTADOS

### 2.4.1. Características basales de la población en estudio

Se realizaron en el periodo 165 trasplantes renales en el centro de trasplante del Hospital de Clínicas. 161 trasplantes cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 4 por ser menores de 18 años.

<b>Cuadro 1. Características basales de la población en estudio</b>	<b>Población (n =161)</b>
Edad al momento del trasplante renal, años, mediana, (rango)	44,5 (18-75)
Edad mayor o igual a 50 años, %, (n)	32,3(52)
Edad avanzada, 60 o más años, %, (n)	13 (21)
Género masculino, %, (n)	52,2 (84)
Procedente de sector público, %, (n)	74,3 (145)
Procedente del interior del país, %, (n)	65,8 (106)
Activo laboralmente al momento del trasplante, %, (n)	34 (50)
Medio socio económico deficitario, %, (n)	18,9 (27)
Trasplante simple, %, (n)	98,1 (157)
Donante cadavérico óptimo, %, (n)	59,6 (93)
Donante cadavérico criterio expandido, % de 161, (n)	22,4 (35)
ERC conocida pre trasplante, meses, mediana, (rango)	90 (9-600)
Tiempo en diálisis pre TR, meses, media, (rango)	55,4 (0-300)
Primer trasplante renal, %, (n)	85,5 (136)
Nefropatía diabética sola o combinada a otra etiología, %, (n)	27 (42)
Anemia al momento del TR, %, (n)	60,2 (80)
Hipotiroidismo concomitante, %, (n)	19,3 (31)
Tiempo de isquemia fría prolongado > 18 hs, %, (n)	30,6 (45)
Diabetes Mellitus, %, (n)	31,8 (50)
Años de evolución de la Diabetes Mellitus, mediana, (rango)	21,5 (3-50)
Hipertensión arterial, %, (n)	95,5 (149)
Historia de tabaquismo, %, (n)	43,9 (61)
Dislipemia, %, (n)	61,7 (92)
IMC al momento del trasplante, kg/m <sup>2</sup> , mediana, (rango)	24,6 (15,6-36,6)
Obesidad al momento del Trasplante renal, %, (n)	17,2 (26)
Sedentarismo, %, (n)	9,9 (14)
Antecedentes familiares de MSC o cardiopatía isquémica precoz. PS 24,3%	9,3 (al menos)*
Proteinuria pre TR, %, (n). PS 29,8%	67 (al menos)*
Tiempo prolongado en diálisis, mayor a 48 meses, %, (n)	41,8 (62)
PTHi elevada, %, (n)	62,7 (al menos)*
Antecedente de depresión, %, (n)	13,8 (20)

\* Variable con más de 20 % de perdidos

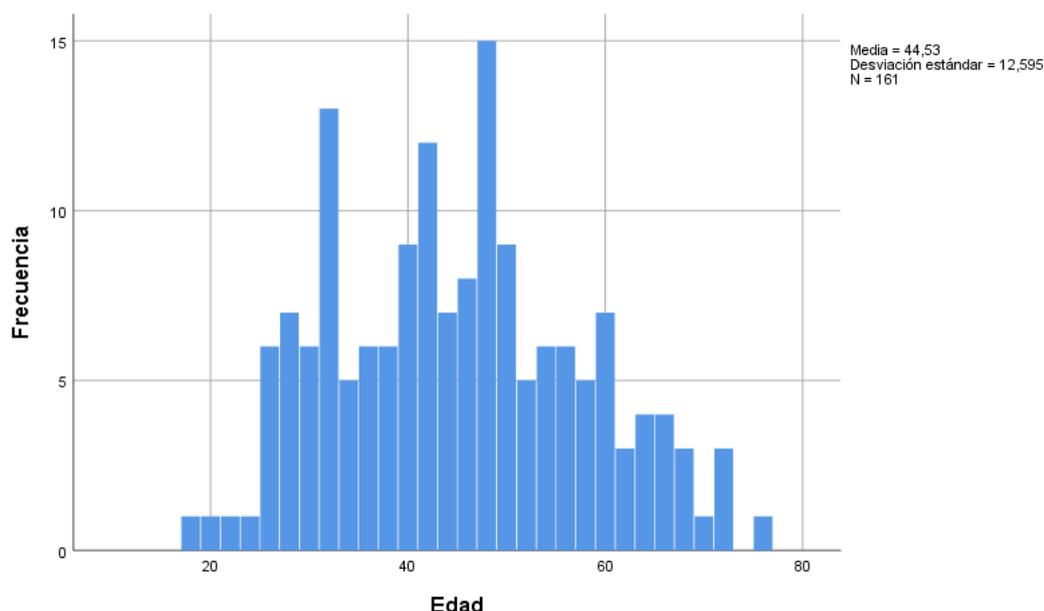


Figura 1. Frecuencia de trasplantados renales. Distribución por edades

El rango etario fue de 18 a 75 años, con media de 44,5 y mediana de 44 años.

El 52,2% eran hombres, el 47,8% mujeres.

Instrucción formal: primaria incompleta 7,1%, primaria completa 29,3%, secundaria incompleta 48,6%, secundaria completa 5,7%, terciaria incompleta 6,4%, y terciaria completa 2,9% (ver figura 1 del anexo).

Prestador integral de salud: sector público 74,3% (69,7% ASSE, 4,6% hospital de Clínicas), sector privado IAMC 25,7% (ver figura 2 del anexo).

Procedencia: interior 65,8%, Montevideo 34,2%. Con excepción de Flores y Florida hubo trasplantados de todos los departamentos del Uruguay (ver cuadro 1 del anexo). En la tasa de trasplantados cada 10.000 habitantes los 3 primeros fueron, en orden decreciente: Lavalleja, Rivera y Canelones.

Activos laboralmente al momento del trasplante renal: 34% (figura 3 del anexo). En el cuadro 4 del anexo se muestra en orden decreciente la frecuencia de profesiones y oficios de los pacientes trasplantados. Al momento del trasplante tenían calidad de pensionistas o jubilados el 31,9%.

Medio socio económico: deficitario 18,9%. Aceptable o mejor 81,9%.



## 2.4.2. Contexto nefrológico y comorbilidades

En el quinquenio se observó un incremento de los TR por año en el centro, con excepción del año 2015.

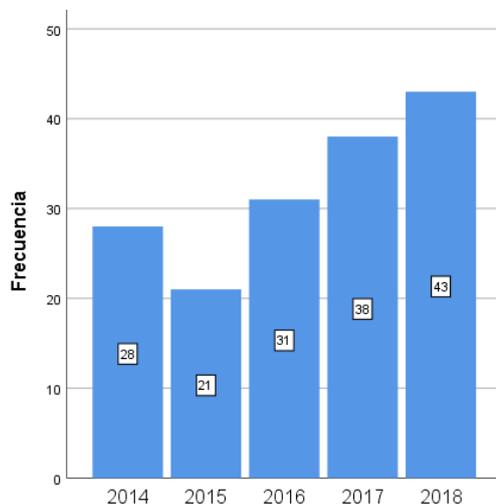


Figura 2. Frecuencia de trasplante renal por año

El 98,1% fue trasplante renal simple, 1,9% renopancreático.

El donante fue cadavérico óptimo en el 59,5%, donante cadavérico con criterio expandido en el 22,4% y donante vivo emparentado en el 17,9%.

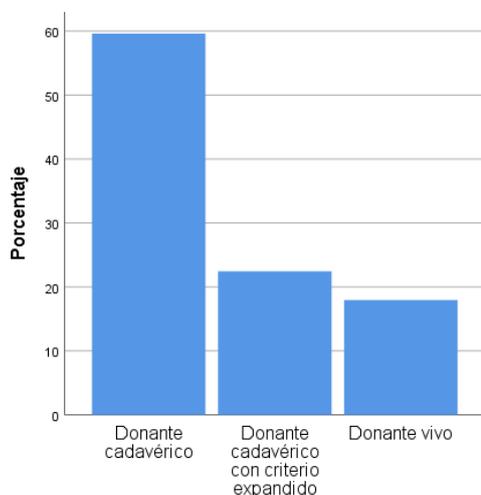


Figura 3. Tipo de donante

La ERC era conocida con una media de 116 meses, y una mediana de 90 meses pre TR, con un amplio rango de 9 a 600 meses.



Se realizó SFR previa en 94,2%. La media fue de 55.4 meses. 55,4% fueron trasplantados antes de los 48 meses de inicio de la SFR. En el 5.8% se realizó trasplante renal anticipado.

Fue primer TR en 85,5% de los casos; segundo trasplante renal en el 14.5%. Dos individuos recibieron primero y segundo trasplante en el periodo analizado.

Los porcentajes de los distintos subgrupos de nefropatías se observan en la figura 4.

Las glomerulopatías sistémicas fueron las más frecuentes (33,5%) siendo el 76,9% de éstas nefropatía diabética. Le sigue la nefropatía lúpica con el 7,6% de las sistémicas y una miscelánea de distintos tipos de vasculitis. La nefropatía diabética sola o combinada a otra etiología representó un 27% del total.

Las glomerulopatías primarias (25,8%) fueron la segunda etiología, predominando la nefropatía Ig A y la glomerulonefritis sin histología.

Le siguen nefropatías mixtas (13,5%), enfermedad vascular isquémica (8,4%) y una miscelánea todas con 4,5%: sin diagnóstico ni biopsia, enfermedades renales quísticas, nefropatía túbulo intersticial, uropatía obstructiva/nefrouropatía congénita.

Finalmente otras enfermedad renales hereditarias con 0,6%.

La enfermedad vascular isquémica (HTA benigna y maligna) sola o combinada en causas mixtas representa el 12,9%. La nefropatía Ig A es la tercer etiología 9% (segunda como causa única). La glomerulonefritis sin histología se encuentra en cuarto lugar con un porcentaje de 7%.

El cuadro 2 del anexo muestra además la frecuencia de los subgrupos. El porcentaje de cada diagnóstico codificado de nefropatía se observa en la figura 4 del anexo, y su frecuencia absoluta en el cuadro 2a del anexo.

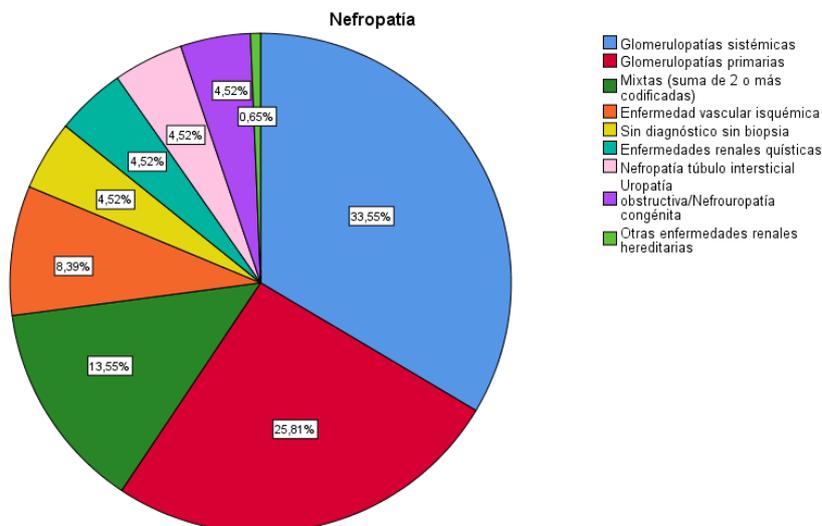


Figura 4. Etiología de la enfermedad renal crónica

La anemia al momento del TR se objetivó en el 60,2% de los casos.

En etapa de TR: las complicaciones quirúrgicas ocurrieron en un porcentaje válido de 32,9% de los casos: mayoritariamente hemorrágicas (hematoma retroperitoneal, perirenal, otras) en 55,1%, urológicas 16,3%, parietales (eventración, evisceración, infección) 12%, y otras 16,3%.

El tiempo de isquemia fría prolongada (mayor o igual a 18 hs) se documentó en el 30,6% de los casos.

La creatininemia al alta post TR superior a 2,5 gr/l (variable para la escala predictor de mortalidad global post TR de Hernández) se documentó con un porcentaje válido de 16,8%.

En etapa de Post TR: la mediana de la creatininemia al año del TR fue de 1,32 gr/l.

Finalmente, en el cuadro 2 se muestran las principales comorbilidades. Se destaca el hipotiroidismo en 31 casos que representó un 19,3% del total de la población, patología psiquiátrica compensada (7,5%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (7,5%), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (6,2%), alcoholismo con abstinencia mayor a un año (6,2%). Le sigue una larga lista que se muestra en el cuadro 3 y la figura 5 del anexo.



Cuadro 2. Principales comorbilidades

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Hipotiroidismo	31	19,3	19,3	19,3
	Patología psiquiátrica. compensada	12	7,5	7,5	26,7
	ERGE	12	7,5	7,5	34,2
	EPOC	10	6,2	6,2	40,4
	OH/ABS MAYOR A 1 AÑO	10	6,2	6,2	46,6
	Gastritis	7	4,3	4,3	50,9

### 2.4.3. Factores de riesgo cardiovascular

#### 2.4.3.1. En Pre trasplante renal

##### A) Factores de riesgo CV tradicionales:

**Sexo masculino:** 52,2%

**Edad avanzada:** el grupo de 60 o más años representó el 13% (vs 4,7% en serie nacional 2002 del INU sobre sus primeros 546 TR); el de 65 o más años el 7,45%.

**Diabetes mellitus:** 31,8% (figura 5). En cuanto a años de evolución (figura 6): media 22.4 años, mediana 21.5 años, moda 21 años, rango 47 (3 a 50). Casi el 90% (88,6%) tenía más de 10 años de evolución al momento del trasplante renal, predominando la insulinorequiriente con una frecuencia relativa de 0.80.

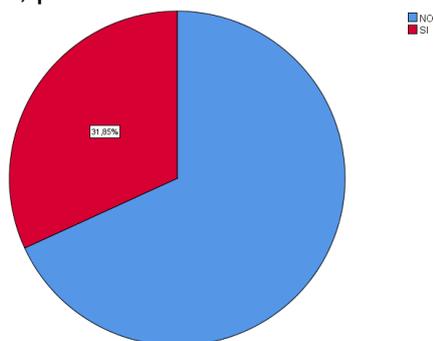


Figura 5. Porcentaje de diabéticos pre trasplante renal

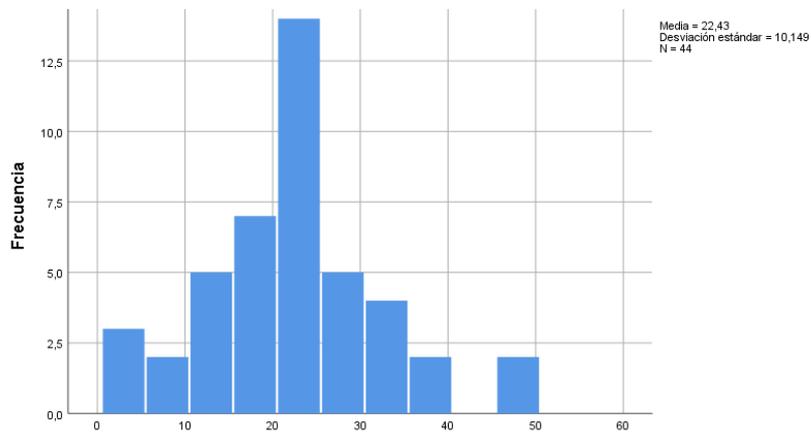


Figura 6. Años desde el diagnóstico de la DM hasta el TR

**Hipertensión arterial:** porcentaje válido de 95,5%, con sólo 3,1% de perdidos. La HTA es “la regla”. No fue posible caracterizar su severidad por perdidos mayor a 20%, aunque al menos el 23% se reportó como estadio III.

**Cuadro 3. Prevalencia de HTA pre trasplante renal**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	149	92,5	95,5	95,5
	NO	7	4,3	4,5	100,0
	Total	156	96,9	100,0	
Perdidos	Sistema	5	3,1		
Total		161	100,0		

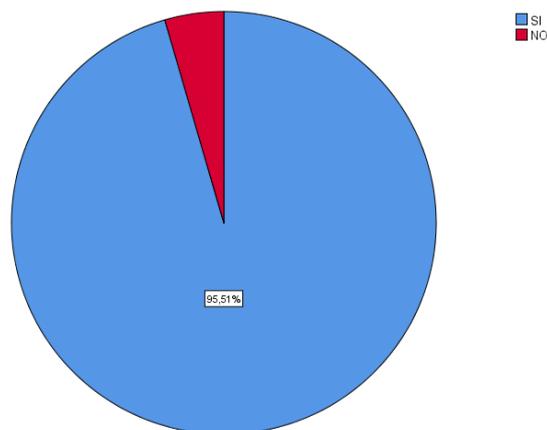


Figura 7. Prevalencia de HTA pre trasplante renal



### Tabaquismo pre trasplante renal: 43,9%.

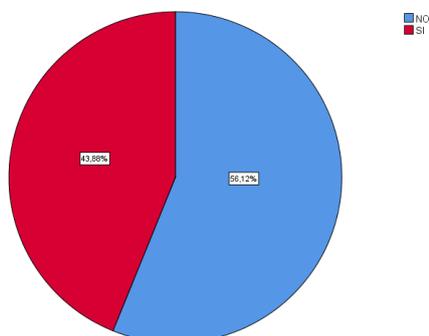


Figura 8. Tabaquismo pre trasplante renal (activo o previo)

**Dislipemia:** 61,7% (cuadro 4, figura 9). La caracterización precisa del subtipo de dislipemia, no fue posible debido a que el 26% de los dislipémicos no estaban completamente caracterizados. Podemos afirmar si, que de los 92 pacientes dislipémicos, al menos 38 presentaron hipercolesterolemia (fr 0.42), 39 LDL alto (fr 0.42), 27 HDL bajo (fr 0.29), 43 hipertrigliceridemia (fr 0.46), y 31 índice aterogénico elevado (fr 0.33).

Cuadro 4. Dislipemia pre trasplante renal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	57	35,4	38,3	38,3
	SI	92	57,1	61,7	100,0
	Total	149	92,5	100,0	
Perdidos	Sistema	12	7,5		
Total		161	100,0		

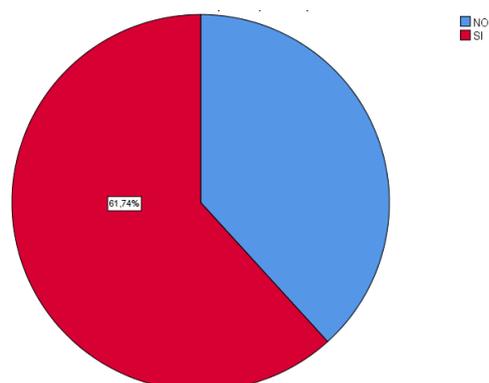


Figura 9. Dislipemia pre trasplante renal



**Antecedentes de obesidad: 17,2%.**

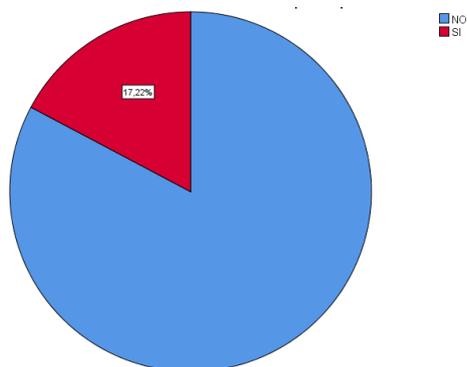


Figura 10. Antecedentes de obesidad pre trasplante renal

IMC al momento del TR: media 24.85, mediana 24.6, mínimo 15.6, máximo 36.4, rango 20.8.

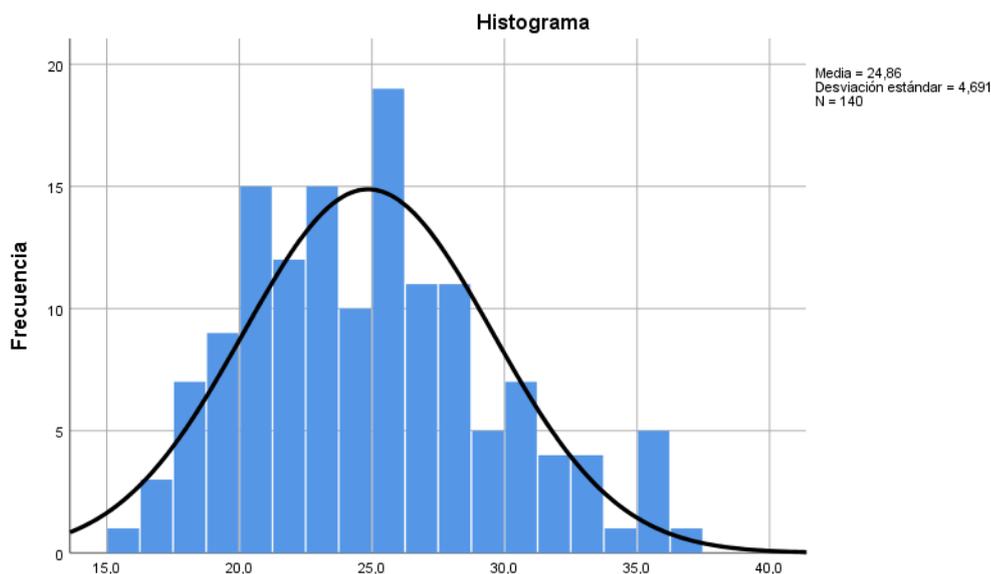


Figura 11. Índice de masa corporal al momento del trasplante renal

**Sedentarismo: 9.9%.**

**Antecedentes familiares de muerte súbita o cardiopatía isquémica precoz:** al menos en 15 casos (9.3% del total de la población en estudio). No se puede extrapolar a porcentaje válido por 24,3% de perdidos.



### ***B1) Factores de riesgo CV no tradicionales, vinculados a nefropatía en etapa de pretrasplante:***

**Enfermedad renal crónica terminal:** población en estudio, 100%.

**Proteinuria:** en al menos un 67% del total (109/161), aunque con porcentaje de perdidos de 29,8%

**Tiempo prolongado en diálisis (mayor a 48 meses):** 54,6%.

**PTHi elevada:** en al menos 62,7% de los 161, aunque con un porcentaje de perdidos del 31,1%.

**Calcificaciones vasculares:** no concluyente, faltan datos, sobre todo radiológicos.

### ***B2) Factores de riesgo CV no tradicionales, no vinculados a nefropatía:***

**Hiperhomocisteinemia:** presente en al menos 12 casos (7,5%) del total de la población en estudio, pero no se realizó el estudio de rutina. Se consignó en 15 casos de los 161, vinculado sobre todo a la evaluación completa de las trombosis recurrentes de las fístulas arteriovenosas.

**Antecedente de depresión:** 13,8%.

#### **2.4.3.2. En post trasplante renal (hasta el año)**

**Hipertensión arterial** durante el primer año post TR: 93,8%.

**Diabetes al año post TR:** 40,8% de los casos.

**Cumplimiento de dieta:** 64% al menos la cumple (perdidos: 22,4%).

**Cumplimiento de actividad física acorde al año:** 58,9%.

**Dislipemia post TR:** 72%.

**Obesidad post TR:** en al menos 22 casos de los 161, 13,7%. Perdidos 25,5%.

#### **2.4.4. Factores de riesgo cardiovascular de novo post trasplante renal**

19%. Del total de 29 casos: 17 (Diabetes de novo), 7 (dislipemia), 5 (obesidad), que corresponden a frecuencias relativas de 0.58, 0.24, y 0.17 respectivamente. La diabetes de novo representa un porcentaje de 10,6% del total de la población en estudio; la dislipemia un 4.3%.

Cuadro 5. Incidencia de FR CV de novo al año del trasplante renal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	119	73,9	81,0	81,0
	SI	28	17,4	19,0	100,0
	Total	147	91,3	100,0	



Perdidos	Sistema	14	8,7		
Total		161	100,0		

Cuadro 6. Tipo de FR CV de novo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Diabetes	17	10,6	58,6	58,6
	Dislipemia	7	4,3	24,1	82,8
	Obesidad	5	3,1	17,2	100,0
	Total	29	18,0	100,0	

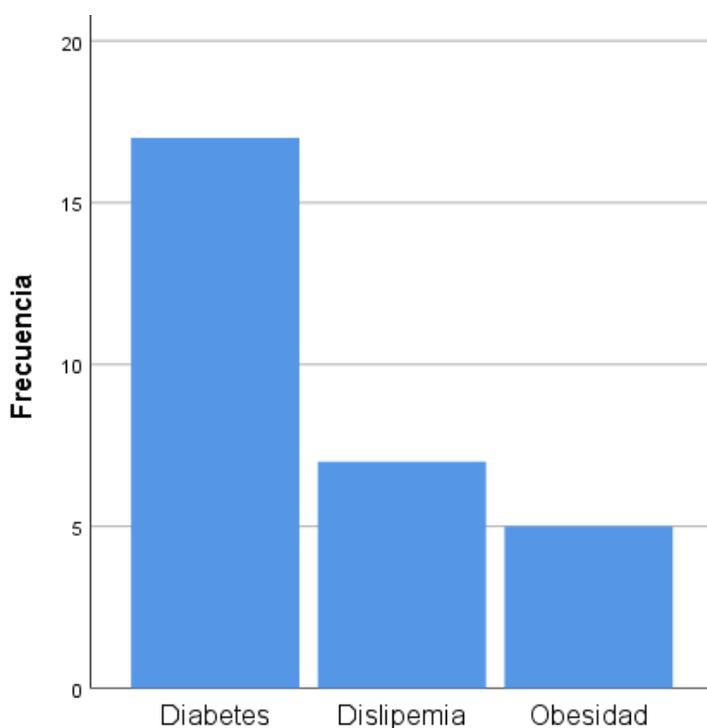


Figura 12. Frecuencia de factores de riesgo CV de novo post TR

**Uso y tipo de inmunosupresión:** todos. Protocolo habitual: tacrolimus, micofenolato y prednisona.



## 2.4.5. Control de los factores de riesgo cardiovascular al año post TR

Control óptimo: No: 75,2%. Si en el 24,8%.

Cuadro 7. Control óptimo de los factores de riesgo CV al año post TR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	100	62,1	75,2	75,2
	SI	33	20,5	24,8	100,0
	Total	133	82,6	100,0	
Perdidos	Sistema	28	17,4		
Total		161	100,0		

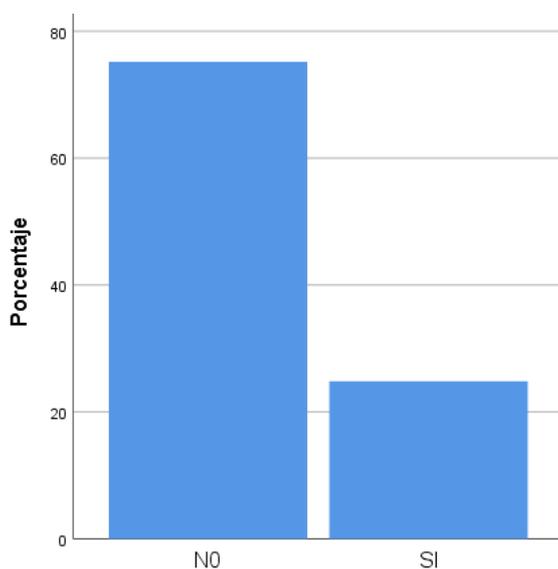


Figura 13. Control óptimo de todos los factores de riesgo post TR

**Control óptimo de la Hipertensión arterial:** en el 64,2%. No en 35,8%.  
Utilización de anti hipertensivos al año del TR: en 78,5% de los casos.

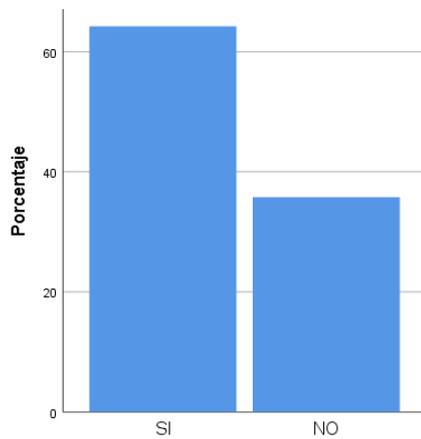


Figura 14. Control óptimo de la HTA al año post TR

Cuadro 8. Uso de medicación CV con efecto anti hipertensivo al año post TR

Válido	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Calcioantagonistas	61	39,4	39,4	39,4
BB	23	14,8	14,8	54,2
IECA	19	12,3	12,3	66,5
ARA II	19	12,3	12,3	78,7
Alfametilidopa	17	11,0	11,0	89,7
Diuréticos	16	10,3	10,3	100,0
Total	155	100,0	100,0	

Fármacos por paciente: 1,51 (155/102 pacientes que reciben anti hipertensivos).

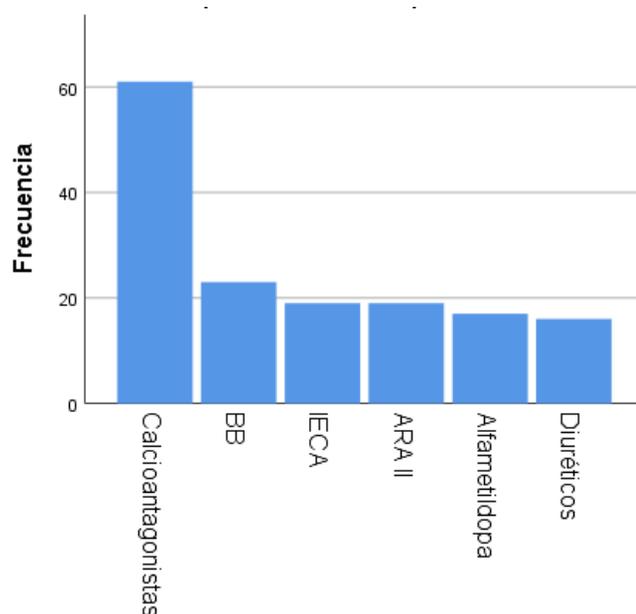


Figura 15. Frecuencia de uso de grupos de anti hipertensivos al año del TR



En grupo calcioantagonistas, Amlodipina representó una frecuencia relativa de 0.88. Betabloqueantes con frecuencias relativas de atenolol, Carvedilol, bisoprolol y propanolol de 0.56, 0.39, 0.08, y 0.04 respectivamente.

En IECA se usó sólo enalapril. En el grupo de ARA II Losartán representó una frecuencia relativa de 0.89. En el uso de diuréticos al año predominó furosemide con frecuencia relativa (solo + combinado) de 0.876.

**Control óptimo de la diabetes post TR:** Si: Fr 0.50. En la mitad de los 58 casos documentados.

**Control óptimo de dislipemia al año del TR:** No: fr. 0.80. Si: fr.0.20.

Uso de tratamiento hipolipemiante: si en 48 de los 90 casos evaluados de los 97 con dislipemia. Frecuencia relativa 0.53.

Grupo de estatinas: atorvastatina con frecuencia relativa de 0.976, y Rosuvastatina de 0.024. Otros hipolipemiantes usados: gemfibrozil 1 caso.

**Control óptimo de peso post TR:** no en al menos 22 casos de los 161, 13.7 % de obesos. Perdidos 25,5%, no se puede calcular porcentajes válidos.

**Cumplimiento de dieta:** 64% al menos la cumple. Perdidos 22,4%.

**Cumplimiento de actividad física acorde al año:** si en 58,9%. No en 41,1%.

#### 2.4.6. Cardiopatías pre trasplante renal

Cuadro 9. Prevalencia de cardiopatías pre trasplante renal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	48	29,8	34,3	34,3
	SI	92	57,1	65,7	100,0
	Total	140	87,0	100,0	
Perdidos	Sistema	21	13,0		
Total		161	100,0		



Cuadro 10. Tipo de cardiopatía principal pre trasplante renal

Válido		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	Isquémica	12	7,5	13,0	13,0
	Hipertensiva	68	42,2	73,9	87,0
	EA	1	,6	1,1	88,0
	IA	3	1,9	3,3	91,3
	otra congénita corregida	1	,6	1,1	92,4
	Sobrecarga de volumen por ERC	1	,6	1,1	93,5
	Otras cardiopatías	2	1,2	2,2	95,7
	El cavidades derechas vinculadas a CDL a SAMS. 5/2014	1	,6	1,1	96,7
	Aortopatía. Disección crónica tipo B	1	,6	1,1	97,8
	Insuficiencias aortica y mitral moderadas	1	,6	1,1	98,9
	Estenosis pulmonar congénita severa. IA moderada a severa asociada Dilatación VI.	1	,6	1,1	100,0
	Total	92	57,1	100,0	

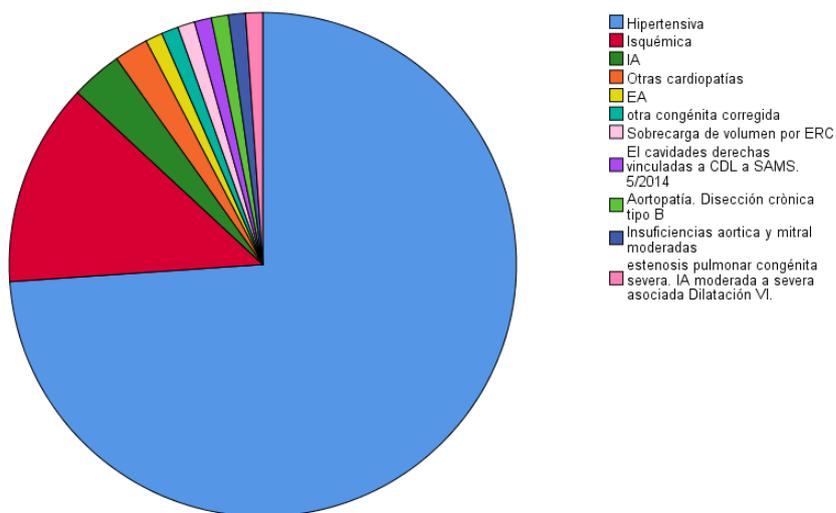


Figura 16. Tipo de cardiopatía principal pre trasplante renal

Surgen de datos de ECG, ecocardiogramas, estudios funcionales de isquemia, tomografías, y/o antecedentes documentados.



Cardiopatía asociada pre TR: en 19 de los 92 casos (Fr 0.20): hipertensiva 11 (FR 0.579), Insuficiencia mitral 3 (FR 0.21), EI previa 1 (FR 0,053) IA 2 (FR 0.0105), EA 1 (FR 0,053).

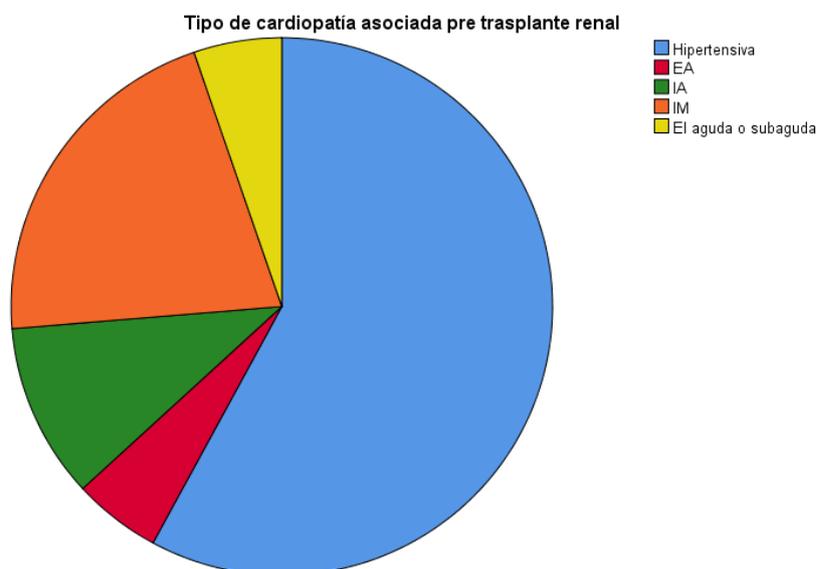


Figura 17. Tipo de cardiopatía asociada pre trasplante renal

La frecuencia relativa acumulada de la hipertensiva es 0.85, en una población que tiene un porcentaje de hipertensión arterial de 95,5%.

Se destaca en cuanto al ritmo informado de los ECG, fue sinusal en el 99% de los 116 con datos, con la excepción de un solo caso en fibrilación auricular, aunque se trata de una variable con casos perdidos mayor al 20%. Ningún paciente era portador de dispositivo como marcapaso o cardiodesfibrilador. Tampoco está consignada en ningún caso la realización de ablación previa por arritmia.

El estudio funcional de isquemia se realizó en un porcentaje válido de 64.8% (frecuencias relativas de 0.75 para centellograma, 0.22 PEG, y 0.024 para ecoestrés).

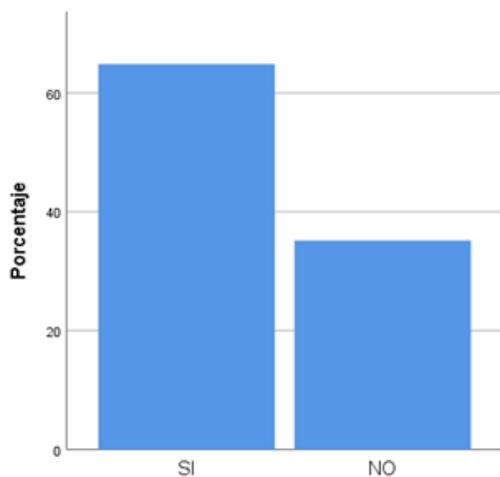


Figura 18. Porcentaje de estudios de ischemia pre trasplante renal

Cuadro 1. Tipo de estudio de ischemia pre TR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Centellograma de perfusión miocárdica	62	75,6	75,6	75,6
	PEG	18	22,0	22,0	97,6
	Ecoestrés	2	2,4	2,4	100,0
	Total	82	100,0	100,0	

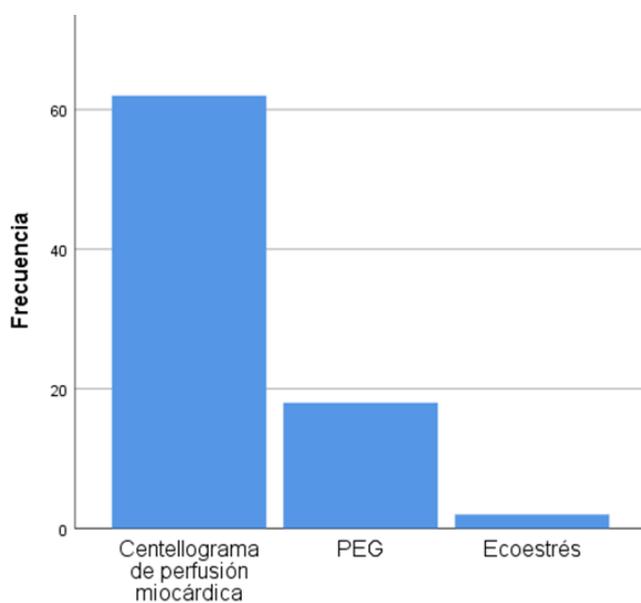


Figura 19. Tipo de estudio de ischemia pre TR



Fueron positivos para isquemia en pauta pre TR 11 casos (todos en centellograma) sobre un total de 82 estudios, Fr 0.134.

En cuanto a la severidad de la isquemia pre TR: leve en 6 casos, leve a moderada en 2 casos, moderada y extensa en 1 caso, moderada a severa en 1 caso (total 10). 1 caso perdido positivo sin catalogación de severidad (caso fallece en post TR por NECV: ACV). No consta en ningún caso de estos CACG posterior y revascularización.

Cuadro 2. Severidad de la isquemia en estudios funcionales positivos pre TR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	leve	6	3,7	60,0	60,0
	leve-moderada	2	1,2	20,0	80,0
	moderada	1	,6	10,0	90,0
	moderada-severa	1	,6	10,0	100,0
	Total	10	6,2	100,0	

Territorio principal de isquemia: inferior 3, íferolateral basal 1, íferoseptal basal 1, anteroapical 1, anterolateral 1, anterior basal 1, apical (inferior, lateral y anterior) + ápex 1. Total catalogados 9. Perdidos 2.

Territorio de secuela necrótica en centellograma: 1 inferior; 1 anterior no extenso. Total 2.

En cuanto a datos del ecocardiograma pre TR, que es rutina pre trasplante en nuestro medio: FEVI: normal 119 (89,5%), deterioro leve 12 (9%), deterioro moderado 1 (0,8%), severo 1 (0,8%). 133 analizados sobre 140 ecocardiogramas con datos, sobre 161 pacientes (perdidos 17,4%).



Cuadro 3. FEVI pre TR por ecocardiograma

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NORMAL	119	73,9	89,5	89,5
	DETERIORO LEVE	12	7,5	9,0	98,5
	DETERIORO MODERADO	1	,6	,8	99,2
	DETERIORO SEVERO	1	,6	,8	100,0
	Total	133	82,6	100,0	
Perdidos	Sistema	28	17,4		
Total		161	100,0		

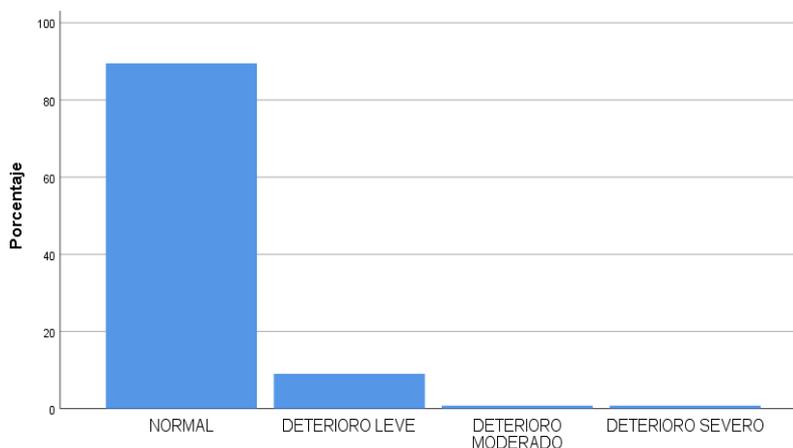


Figura 20. FEVI pre TR por ecocardiograma

Muchas variables del ecocardiograma, no fueron concluyentes por porcentaje de perdidos mayor al 20%; sin embargo se puede afirmar que al menos:

6.2% de la población en estudio presentó dilatación VI, dato que surge de 10 casos en solo 46 ecocardiogramas con datos de este variable.

53,4% del total de la población en estudio presentó HVI. Y que al menos 24,8% presentan HVI leve, 11,8% moderada y 3% severa.

13% (21/46) presentaron AI dilatada.

17,4% informaron disfunción diastólica (28/47 con datos).

18,6% presentaron valvulopatía significativa.

Tipificación de la valvulopatía principal en frecuencia: al menos un 1,2% estenosis aórtica, 7,5% insuficiencia aórtica, 7,5% insuficiencia mitral, 1,9% IT, y 0,6% estenosis pulmonar. Total 30. Se puede concluir los porcentajes mínimos de cada valvulopatía en relación a la población global. Se concluye



también que al menos el 15% de la población en estudio presenta valvulopatía regurgitante.

Al menos 14,9% de la población en estudio tiene una valvulopatía significativa leve, 3,1% moderada, y 0,6% severa respectivamente. La valvulopatía severa fue una estenosis pulmonar.

Al menos 4,3% del total de la población en estudio tiene valvulopatía asociada y por tanto valvulopatía múltiple. Frecuencia absoluta 7, leve 4, moderadas 3.

#### **2.4.7. Cardiopatías post trasplante renal**

Se diagnosticaron 7 casos más; pero por perdidos de 31,7%, solo podemos concluir que al menos 4.3% de los 161 tiene evidencia de nueva cardiopatía en el seguimiento. Frecuencias absolutas: insuficiencia aórtica (IA) 2, insuficiencia mitral (IM) 2, cardiopatía isquémica 1, hipertensiva 1, insuficiencia tricuspídea (IT) 1. Total 7.

En este contexto, se realizaron 57 ecocardiogramas post TR, 38,8% de los trasplantados. FEVI post TR: normal en 50, frecuencia relativa 0.92. Deterioro leve en 4, frecuencia relativa 0.074. No se consigna ningún caso con deterioro severo. Perdidos 3, frecuencia relativa 0.052.

Dilatación VI: 6 casos, frecuencia relativa 0,105.

HVI: en 31 de los 53 con datos de los 57 ecocardiogramas post TR. Frecuencia relativa 0.58. Tipo: concéntrica en 0.86, excéntrica en 0,137, perdidos 0.068.

Severidad de la HVI: leve en 18, moderada en 9, severa 2 casos. Total 29. Perdidos 2.

Dilatación de AI: en 27 casos. Frecuencia relativa 0,56. Perdidos 0.21.

Presencia de valvulopatía significativa: en 22 de 52 (fr 0.42) con datos de los 57 ecocardiogramas. Perdidos 5 (fr 0.087). Tipificación de la valvulopatía principal post TR: IA 13, IM 3, IT 3. Severidad de la valvulopatía principal post TR: leve 16, moderada 6, severa 1.

Presencia de valvulopatía asociada post TR: 10. Tipificación de la valvulopatía asociada post TR: leve 8, moderadas 2.

De otras variables del ecocardiograma no se pudieron obtener porcentajes válidos. Se destaca que en ningún ecocardiograma se informó el Strain Longitudinal Global (SLG).



## 2.4.8. Caracterización de eventos cardiovasculares en los primeros dos años post TR

**Nuevos eventos cardiovasculares (NECV):** 30. El 19,5% presentó al menos un primer evento cardiovascular en el periodo de seguimiento.

Cuadro 4. Primer NECV en el seguimiento a dos años post TR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	124	77,0	80,5	80,5
	SI	30	18,6	19,5	100,0
	Total	154	95,7	100,0	
Perdidos	Sistema	7	4,3		
Total		161	100,0		

Tipo de NECV (primer evento) post TR: insuficiencia cardiaca 7 (abandono de medicación 1, infección 1, crisis HTA vinculada estenosis AR 1, otros 4), angina estable 2, SCASEST 10, arritmias 5 (fibrilación auricular paroxística 2, taquicardia supraventricular sin especificar 1, PCR reanimado en POI con posterior muerte en CTI 1, bradicardia sinusal extrema 1), ACV 3, AIT 1, y oclusión arterial aguda MMII 2.

Cuadro 5. Caracterización del primer NECV post TR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	IC	7	23,3	23,3	23,3
	SCASEST	10	33,3	33,3	56,7
	SCC	2	6,7	6,7	63,3
	ARRITMIAS	5	16,7	16,7	80,0
	ACV	3	10,0	10,0	90,0
	AIT	1	3,3	3,3	93,3
	Oclusión arterial aguda	2	6,7	6,7	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Presentaron además un **segundo evento** 6 (fr 0.20): SCASEST bajo riesgo 2, AIT 1, FA con RVR/IC 1, TEP (planteo inicial IAM, CACG normal) 1, Oclusión arterial aguda eje iliaco derecho y muerte de probable causa CV 1.

El **tiempo en días al primer evento CV** post TR tuvo una media de 183,7 días, una mediana de 117,5 días, una moda de 1, un rango de 1 a 659 días.

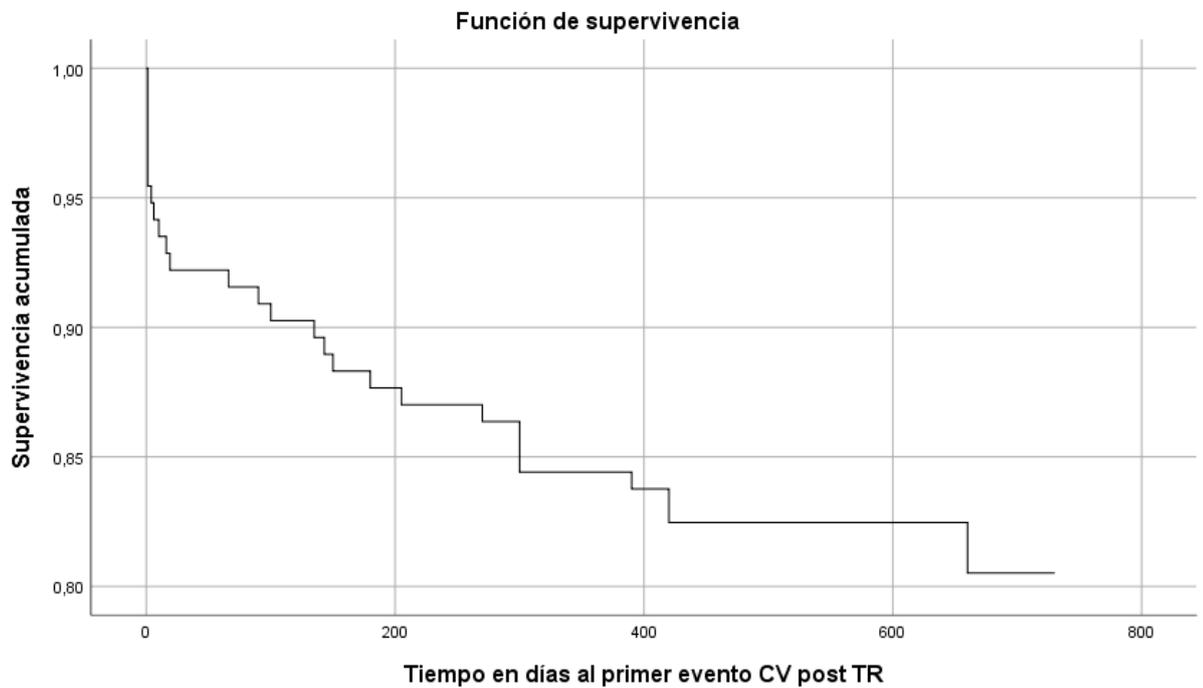


Figura 21. Kaplan-Meier. Tasa libre de NECV vs tiempo en días al primer NECV. Sin factor ni estratos.

Cuadro 6. Tiempo en días al primer evento CV post TR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	7	4,3	23,3	23,3
	4	1	,6	3,3	26,7
	6	1	,6	3,3	30,0
	10	1	,6	3,3	33,3
	16	1	,6	3,3	36,7
	19	1	,6	3,3	40,0
	66	1	,6	3,3	43,3
	90	1	,6	3,3	46,7
	100	1	,6	3,3	50,0
	135	1	,6	3,3	53,3
	143	1	,6	3,3	56,7
	150	1	,6	3,3	60,0
	180	1	,6	3,3	63,3
	205	1	,6	3,3	66,7
	270	1	,6	3,3	70,0
	300	3	1,9	10,0	80,0
	390	1	,6	3,3	83,3
420	2	1,2	6,7	90,0	
660	3	1,9	10,0	100,0	
Total		30	18,6	100,0	



### 2.4.9. Mortalidad

10 en la cohorte; 1 caso (el 144) sin dato de tiempo post TR por lo que se excluye. Otro perdido corresponde a un caso con trasplantectomía inmediata por fallo del injerto (160). De las 8 muertes documentadas en el periodo de seguimiento: 4 de causa cardiovascular con certeza: infarto agudo de miocardio 2, ACV hemorrágico 1, otra causa cardíaca 1 (caso 158, PCR en post operatorio inmediato, pasa a CTI, 58 años, consta el antecedente de taquicardia de complejos anchos en 2 oportunidades).

1 caso con certeza no cardiovascular: sepsis (caso 126 que tuvo antes un NECV).

Otros tres, sin certeza pero probablemente de causa CV: 1 caso (el 113) muere antes del año, se desconoce causa; presentó evento 1 (y por tanto está incluido en NECV) en el mes 3 post TR dado por oclusión eje arterial ilíaco derecho y arteria renal de injerto. Trombosis AR, catalogada como trasplante renal fallido, sale de programa antes del año.

1 caso (el 119 también contado dentro de NECV) que presentó “triple score alto” (alto riesgo escala de Hernández más score LEE alto, más ICC elevado) presentó bradicardia extrema como primer evento, AIT como segundo evento al día 14 post TR, fallece a los 20 meses. Si bien es probable la causa cardiovascular, se desconoce con certeza.

Finalmente 1 caso (el 155) fallece en mes 13 post TR; se desconoce causa, sin dato en historia clínica electrónica nacional (HCEN) tampoco. Se destaca que al mes 10, presentaba hipertensión arterial refractaria a 5 fármacos, habiéndose descartado estenosis de la AR. No está incluido dentro de los NECV, por carencia de datos, pero es probable que hubiese calificado para dicha variable.

Cuadro 7. Mortalidad en función de estratos de riesgo por Escala de Mortalidad global de Hernández et al.

Escala de riesgo Hernández	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Riesgo bajo	17	0	17	100,0%
Riesgo medio	93	0	93	100,0%
Riesgo alto	43	5	38	88,4%
Global	153	5	148	96,7%



Cuadro 8. Comparaciones globales del cuadro 18

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,861	1	,002
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9,856	1	,002
Tarone-Ware	9,859	1	,002

El vector de ponderaciones de tendencia es -1, 0, 1. Este es el valor predeterminado.

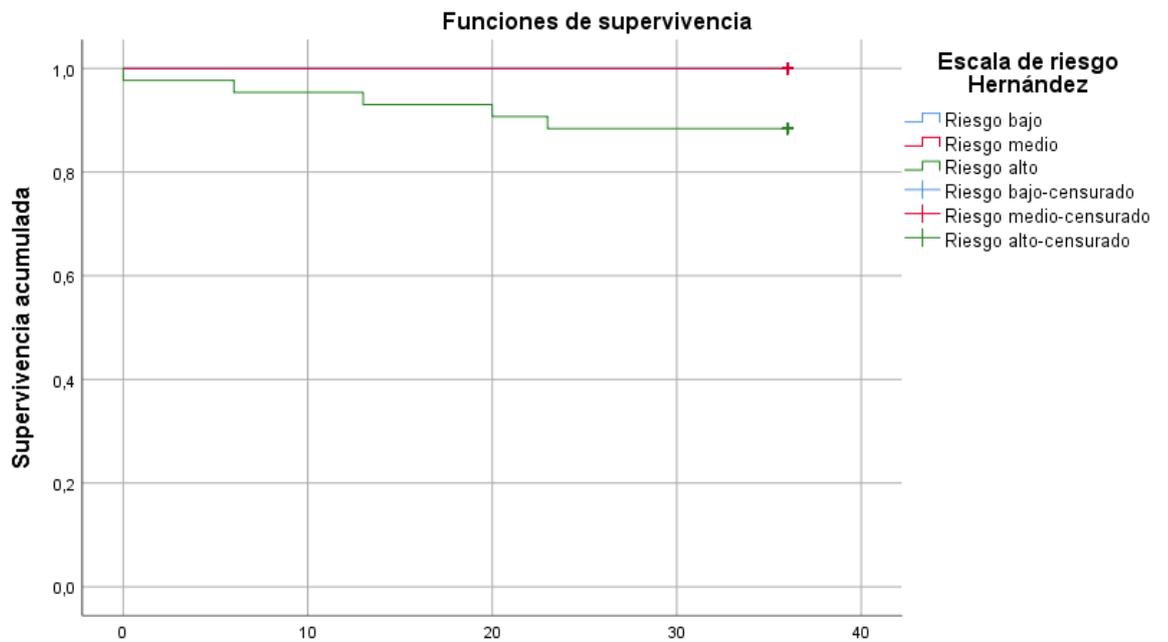


Figura 22. Kaplan-Meier. Mortalidad. Tasa libre de eventos en meses post TR. Por grupos de riesgo de Escala de Hernández et al.



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

## 2.4.10. Caracterización de otras variables relevantes y scores predictivos. Análisis de asociación con eventos cardiovasculares en post TR

Cuadro 19. Variables para análisis de asociación con NECV post TR.

VARIABLES	Población (n =161)	Con NECV (n=30)	Sin NECV (n=124)
Edad al momento del trasplante, años, mediana, (rango)	<b>44 (18-75)</b>	<b>54 (32-71)</b>	<b>41 (20-71)</b>
Edad avanzada, 50 o más años, %, (n)	<b>32,3(52)</b>	<b>60 (18)</b>	<b>24,1 (30)</b>
Edad avanzada, 60 o más años, %, (n)	<b>13 (21)</b>	<b>26,6 (8)</b>	<b>8 (10)</b>
Género masculino, %, (n)	52,2 (84)	53,3 (16)	52,4 (65)
Procedente de sector público, %, (n)	74,3 (145)	66,6 (20)	74,6 (88)
Procedente del interior, %, (n)	<b>65,8 (106)</b>	<b>73,3 (22)</b>	<b>61,7 (80)</b>
Activo laboralmente al momento del trasplante, %, (n)	<b>34 (50)</b>	<b>23,1 (6)</b>	<b>36,8 (43)</b>
Medio socio económico deficitario, %, (n)	18,9 (27)	17,4 (4)	19,7 (23)
Trasplante simple, %, (n)	98,1 (157)	96,7 (29)	98,4 (122)
Donante cadavérico óptimo, %, (n)	59,6 (93)	58,6 (17)	61,3 (76)
Donante cadavérico criterio expandido, %, (n)	<b>22,4 (35)</b>	<b>34,5 (10)</b>	<b>19,4 (24)</b>
ERC conocida pre trasplante, meses, mediana, (rango)	<b>90 (9-600)</b>	<b>108 (21-600)*</b>	<b>88 (9-420)</b>
Tiempo en diálisis pre TR en meses, media, (rango)	<b>55,4 (0-300)</b>	<b>65 (16-180)</b>	<b>50 (0-300)</b>
Primer trasplante renal, %, (n)	85,5 (136)	80 (24)	86,3 (107)
Nefropatía diabética sola o combinada a otra etiología, %, (n)	27 (42)	26,7 (8)	27,4 (34)
Anemia al momento del TR, %, (n)	<b>60,2 (80)</b>	<b>42,9 (9)</b>	<b>64,2 (70)</b>
Hipotiroidismo concomitante, %, (n)	19,9 (31)	16,7 (5)	20,2 (25)
Complicaciones quirúrgicas, %, (n)	<b>32,9 (51)</b>	<b>44,8 (13)</b>	<b>28,5 (35)</b>
Tiempo de isquemia fría prolongado > 18 hs, %, (n)	<b>30,6 (45)</b>	<b>34,6 (9)</b>	<b>29,4 (35)</b>
Creatininemia al alta mayor de 2,5 gr/l, %, (n)	16,8 (25)	12 (3)	17,2 (21)
Diabetes Mellitus, %, (n)	31,8 (50)	31 (9)	31,5 (39)
Años de evolución de la Diabetes Mellitus, mediana, (rango)	<b>21,5 (3-50)</b>	<b>22 (12-37)</b>	<b>21 (3-50)</b>
Hipertensión arterial, %, (n)	95,5 (149)	96,7 (29)	94,4 (117)
Historia de tabaquismo, %, (n)	43,9 (61)	50 (11) *	42,7 (50)
Dislipemia, %, (n)	<b>61,7 (92)</b>	<b>81,5 (22)</b>	<b>57 (69)</b>
IMC al momento del trasplante, mediana en kg/m2, (rango)	24,6 (15,6-36,4)	23,7 (18,8-35)*	25 (16,6-36)
Obesidad al momento del Trasplante renal, %, (n)	17,2 (26)	11,5 (3)	18 (22)
Sedentarismo, %, (n)	9,9 (14)	13 (3) *	9,3 (11)
Antecedentes familiares de muerte súbita o cardiopatía isquémica precoz, %, (n)	9,3 al menos (15)*	12,5 (2) *	12,3 (13)
Proteinuria pre TR en al menos, %, (n)	67,7 (al menos) (109)*	63 (al menos) (19) *	71,8 al menos (89)*
Tiempo prolongado en diálisis, mayor a 48 meses, %, (n)	41,9 (62)	64,28 (18)	37,6 (44)
Historia cardiovascular pre trasplante renal, %, (n)	25,1 (38)		
PTHi elevada, %, (n), porcentaje de perdidos 31,1%	62,7 (al menos) (101)*	60 al menos (18) *	66,9 al menos (83)*
Antecedente de depresión, %, (n)	13,8 (20)	17,4 (4) *	13,2 (11)
Hipertensión arterial post trasplante renal, %, (n)	93,8 (135)	96 (24)	93,2 (110)
Diabetes al año post TR, %, (n)	40,8 (58)	40 (10)	41,4 (48)
Cumplimiento de dieta al año, %, (n)	64 (al menos) (103)*	63 al menos (19) *	79,8 (83)
Incumplimiento de actividad física al año, %, (n)	41,1 (53)	50 (11) *	39,6 (42)
Dislipemia post TR, %, (n)	72,4 (97)	78,3 (18) *	71,2 (79)
Obesidad post TR, %, (n), perdidos 25,5%	13,7 (al menos) (22)*	4,8 (1) *	16,9 al menos (21)*
<b>Factores de riesgo CV de novo post TR, %, (n) (17 D/7 DSL/5 obe)</b>	19,7 (29)	20 (5)	19 (23)
Falta de control óptimo de los FR CV al año, %, (n)	75,2 (100)	69,6 (16) *	76,1 (80)
Control óptimo de la hipertensión arterial al año, %, (n)	64,2 (88)	52,2 (12)	67 (75)
Utilización de anti hipertensivos al año post TR, %, (n)	78,5 (102)	91,3 (21)	75,5 (80)
Control óptimo de la diabetes post trasplante renal, %, (n)	50 (29)	60 (6)	47,9 (23)
Control óptimo de la dislipemia al año del trasplante renal, %, (n)	19,8 (19)	22,2 (4)	19,5 (15)
Uso de hipolipemiantes en dislipémicos evaluados, %, (n)	53 (48)	64,7 (11)	50,7 (37)



Sigue Tabla	Población (n=161)	con NECV	Sin NECV
<b>Realización de estudio funcional de isquemia pre TR. PS 20,5. %, (n)</b>	64,8 (83)	88,4 (23)	59,8 (61)
Centellograma de perfusión miocárdica, %, (n)	74,7 (62)	82,6 (19)	70,4 (43)
PEG, %, (n)	21,6 (18)	17,39 (4)	22,9 (14)
Ecoestrés, %, (n)	2,4 (2)	0 (0)	3,2 (2)
Sin dato de resultado, %, (n)	1,2 (1)	0(0)	1,6 (1)
Estudio funcional positivo para isquemia, %, (n)	<b>13,4 (11)</b>	<b>19,2 (5)</b>	<b>5 (6)</b>
<b>Cardiopatías pre trasplante renal, %, (n)</b>	<b>65,7 (92)</b>	<b>81,5 (22)</b>	<b>61,9 (70)</b>
Cardiopatía hipertensiva pre TR, %, (n)	73,9 (68)	59,1 (13)	78,6 (55)
Cardiopatía isquémica pre TR, %, (n)	<b>13 (12)</b>	<b>31,8 (7)</b>	<b>7,1 (5)</b>
Cardiopatías. Miscelánea. %, (n)	13,1 (12)	9,1 (2)	14,3 (10)
cardiopatía asociada pre TR. %, (n)	<b>20 (19)</b>	<b>40,9 (9)</b>	<b>11,2 (10)</b>
Cardiopatía asociada principal, hipertensiva, %, (n)	57,9 (11)	66,6 (6)	50 (5)
Cardiopatías asociadas, otras (IM, El previa, IA, EA), %, (n)	42,1 (8)	33,3 (3)	50 (5)
<b>Resultado de ECG, %, (n)</b>	72 (116)	73,3 (22)	75 (94)
Ritmo sinusal, %, (n)	99,1 (115)	95,2 (20)	100 (94)
Fibrilación auricular	0,8 (1)	4,8 (1)	0 (0)
HVI	9,3 al menos (15)*	31,8 al menos (7) *	18,6 al menos (8)*
<b>Resultados de ecocardiograma transtorácico pre TR, %, (n)</b>	86,9 (140)	86,6 (26)	91,1 (113)
Datos de FEVI, %, (n)	95 (133)	92,3 (24)	95,5 (108)
FEVI normal, %, (n)	<b>89,5 (119)</b>	<b>83,3 (20)</b>	<b>90,7 (98)</b>
Deterioro leve de FEVI, %, (n)	<b>9 (12)</b>	<b>16,7 (4)</b>	<b>7,4 (8)</b>
Deterioro moderado de FEVI, %, (n)	0,8 (1)	0 (0)	0,9 (1)
Deterioro severo de FEVI, %, (n)	0,8 (1)	0 (0)	0,9 (1)
Datos de HVI, %, (n)	88,5 (124)	84,6 (22)	89,3 (101)
Presencia de HVI (PS 23%), %, (n)	53,4 al menos (86)*	95,5 (21)	64,4 (65)
HVI informada (PS 29,5%) como leve, %, (n)	64,5 (40)*	63,2 (12)	65,1 (28)*
HVI informada como moderada	30,6 (19)*	36,8 (9)	27,9 (12)*
HVI informada como severa	4,8 (3)*	0 (0)	7 (3)*
Dato de tamaño de cavidad ventricular izquierda, %, (n)	32,8 (46)*	30,7 (8)*	33,6 (38)
Dato de dilatación VI, %, (n) NO C: 21 % DE 46; 6,2 % DE 161.	21,7 (10)	10 al menos (3)*	5,6 al menos (7)*
Datos de tamaño auricular izquierdo, %, (n)	32,8 (46)	30,7 (8)	32,7 (37)
Auriculomegalia izquierda, %, (n)	45,7 (21)	20 al menos (6)*	12,1 al menos*
Datos de función diastólica, %, (n)	33,5 (47)	26,9 (7)	34,5 (39)
Disfunción diastólica, %, (n)	59,5 (28)	20 al menos(6)*	17,7 al menos (22)*
<b>Datos sobre estado valvular, %, (n)</b>	52,1 (73)	43,3 (13)	53 (60)
<b>Presencia de valvulopatías (principal y asociada), %, (n)</b>	41,1 (30)	46,1 (12)	38,3 (23)
Insuficiencia aórtica, %, (n)	46,6 (14)	33 (4)	43,4 (10)
Insuficiencia mitral, %, (n)	50 (15)	41,6 (5)	43,4 (10)
Insuficiencia tricuspídea %, (n)	13,3 (4)	0 (0)	17,3 (4)
Estenosis aórtica, %, (n)	10 (3)	8,3 (1)	8,6 (2)
Estenosis pulmonar, %, (n)	3,3 (1)	8,3 (1)	0 (0)
<b>Datos sobre hipertensión pulmonar pre TR</b>	29,2 (47)	30,7 (8)	28,3 (32)
Hipertensión pulmonar (ninguna catalogada como severa)	12,8 (6)	12,5 (1)	12,5 (4)



<b>Sigue Tabla</b>	Población (n=161)	con NECV	Sin NECV
<b>Datos de ecocardiograma post trasplante renal (n: 145)</b>	37,9 (55)		
FEVI normal, %, (n)	<b>92 (50)</b>	<b>80 (12)</b>	<b>97,4 (37)</b>
Deterioro leve de FEVI, % (n)	<b>7,4 (4)</b>	<b>20 (3)</b>	<b>2,6 (1)</b>
Dilatación VI, % (n)	<b>11,5 (6)</b>	<b>28,6 (4)</b>	<b>5,6 (2)</b>
<b>Datos de HVI, %, (n)</b>	92 (53)	93,3 (14)	97,4 (38)
HVI informada, %, (n)	<b>58,5 (31)</b>	<b>71,4 (10)</b>	<b>55,3 (21)</b>
<b>Datos sobre severidad de la HVI, %, (n)</b>	93,5 (29)	100 (10)	97,4 (38)
HVI leve, %, (n)	<b>62 (18)</b>	<b>50 (5)</b>	<b>68,4 (13)</b>
HVI moderada, %, (n)	31(9)	30 (3)	31,6 (6)
HVI severa, %, (n)	<b>6,9(2)</b>	<b>20 (2)</b>	<b>0 (0)</b>
Dilatación de AI, %, (n)	<b>56,3 (27)</b>	<b>78,6 (11)</b>	<b>48,5 (16)</b>
<b>Datos ecográficos de estado valvular, % (n)</b>	91,2 (52)	87,5 (14)	94,8 (37)
<b>Presencia de valvulopatía significativa, % (n)</b>	<b>44,2 (23)</b>	<b>78,6 (11)</b>	<b>32,4 (12)</b>
Insuficiencia aórtica suma principal o asociada, %, (n)	56,5 (13)	45,4 (5)	66,6 (8)
Insuficiencia mitral suma principal o asociada, %, (n)	52,1 (12)	72,7 (8)	33,3 (4)
Insuficiencia tricuspídea suma de principal o asociada, %, (n)	17,3 (4)	18,1 (2)	16,6 (2)
Datos de severidad de la valvulopatía principal post trasplante renal, %, (n)	100 (23)	100 (11)	100 (12)
Leve, %, (n)	<b>69,6 (16)</b>	<b>54,5 (6)</b>	<b>83,3 (10)</b>
Moderada, %, (n)	<b>26,1 (6)</b>	<b>36,4 (4)</b>	<b>16,7 (2)</b>
Severa, %, (n)	<b>4,3 (1)</b>	<b>9,1 (1)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Datos de Strain Longitudinal Global (SLG), %, (n)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Hipertensión pulmonar (ninguna catalogada como severa)</b>	<b>12,8 (6)</b>	<b>28,6 (4)</b>	<b>6,3 (2)</b>
<b>Score de LEE, %, (n)</b>	<b>96,2 (155)</b>	<b>96,6 (29)</b>	<b>100 (124)</b>
Grupo pronóstico II, %, (n)	<b>61,3 (95)</b>	<b>37,9 (11)</b>	<b>66,1 (82)</b>
Grupo pronóstico III, %, (n)	<b>32,3 (50)</b>	<b>48,3 (14)</b>	<b>29 (36)</b>
Grupo pronóstico IV, %, (n)	<b>6,5 (10)</b>	<b>13,8 (4)</b>	<b>4,8 (6)</b>
<b>Score predictivo de mortalidad global post TR (Hernandez y col), %, (n)</b>	<b>96,8 (156)</b>	<b>96,6 (29)</b>	<b>100 (124)</b>
Riesgo bajo, %, (n)	<b>10,9 (17)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>13,7 (17)</b>
Riesgo medio, %, (n)	<b>59,6 (93)</b>	<b>41,4 (12)</b>	<b>64,5 (80)</b>
Riesgo alto, %, (n)	<b>29,5 (46)</b>	<b>58,6 (17)</b>	<b>21,8 (21)</b>
<b>Índice de Comorbilidad de Charlson, mortalidad global a 10 años, %, (n)</b>	<b>95,6 (154)</b>	<b>96,6 (29)</b>	<b>100 (124)</b>
ICC mayor a 3, %, (n)	<b>41,5 (64)</b>	<b>58,6 (17)</b>	<b>37,1 (46)</b>
ICC mayor a 4, %, (n)	<b>20,1 (31)</b>	<b>44,8 (13)</b>	<b>14,5 (18)</b>
<b>Capacidad funcional no evaluable o indeterminada, %, (n)</b>	<b>5,6 (8)</b>	<b>17,4 (4)</b>	<b>3,4 (4)</b>
Capacidad funcional sin dato, %, (n)	<b>0,7 (1)</b>	<b>23,3 (7)</b>	<b>0,8 (1)</b>
<b>Capacidad funcional evaluable, según datos de evaluación anestésica %, (n)</b>	<b>93,7 (133)</b>	<b>82,6 (19)</b>	<b>95,8 (113)</b>
Pobre, %, (n)	<b>4,7 (6)</b>	<b>15 (3)*</b>	<b>2,7 (3)</b>
Buena, %, (n)	<b>93,9 (124)</b>	<b>85 (17)*</b>	<b>95,5 (106)</b>
Excelente, %, (n)	<b>1,5 (2)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1,8 (2)</b>
<b>Capacidad funcional no evaluable y pobre, %, (n)</b>	<b>12,3 (14)</b>	<b>30,4 (7)*</b>	<b>6,1 (7)</b>
<b>ASA asignado por anestesta en preoperatorio inmediato, %, (n)</b>	83,9 (135)	80 (24)	88,7 (110)
ASA 2, %, (n)	6,7 (9)	4,2 (1)	7,3 (8)
ASA 3, %, (n)	91,1 (123)	95,8 (23)	90 (99)
ASA 4, %, (n)	2,2 (3)	0 (0)	2,7 (3)

Los % expresados son los válidos. El \* significa que hay más de 20 % de perdidos en la variable.



**Score de LEE calculado:** Grupo pronóstico II: 61,3%. Grupo pronóstico III: 32,3%. Grupo pronóstico IV: 6,5%.

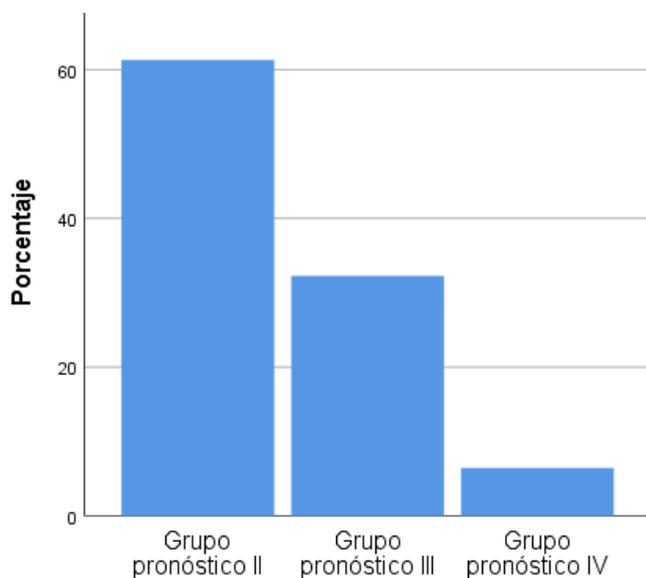


Figura 23. Categorización del riesgo CV pre TR por score de LEE en grupos pronósticos

Cuadro 20. NECV por grupos pronósticos del índice de riesgo de LEE

Índice de riesgo de LEE revisado. Grupo pronóstico	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Grupo pronóstico II	93	11	82	88,2%
Grupo pronóstico III	50	14	36	72,0%
Grupo pronóstico IV	10	4	6	60,0%
Global	153	29	124	81,0%

Cuadro 29. Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,730	2	,008

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Índice de riesgo de LEE revisado. Grupo pronóstico.

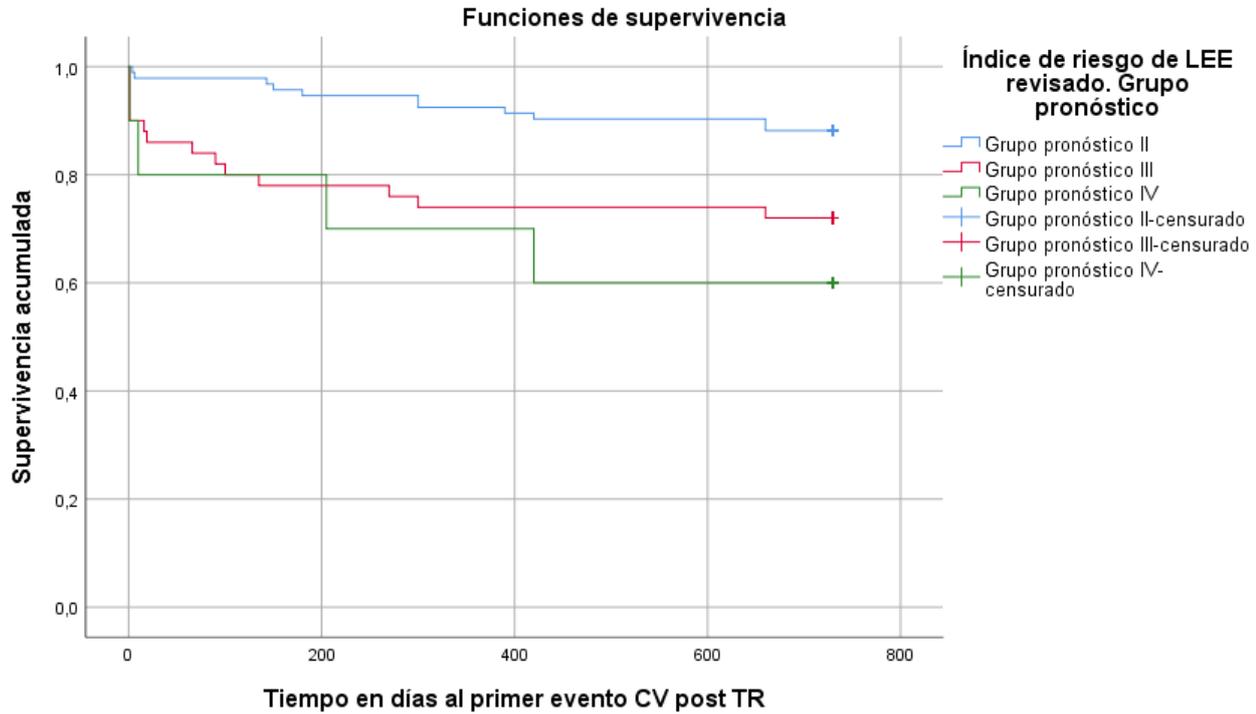


Figura 24. Kaplan-Meier. Tasa libre de NECV vs tiempo en días al primer NECV. Por grupos pronósticos de LEE.

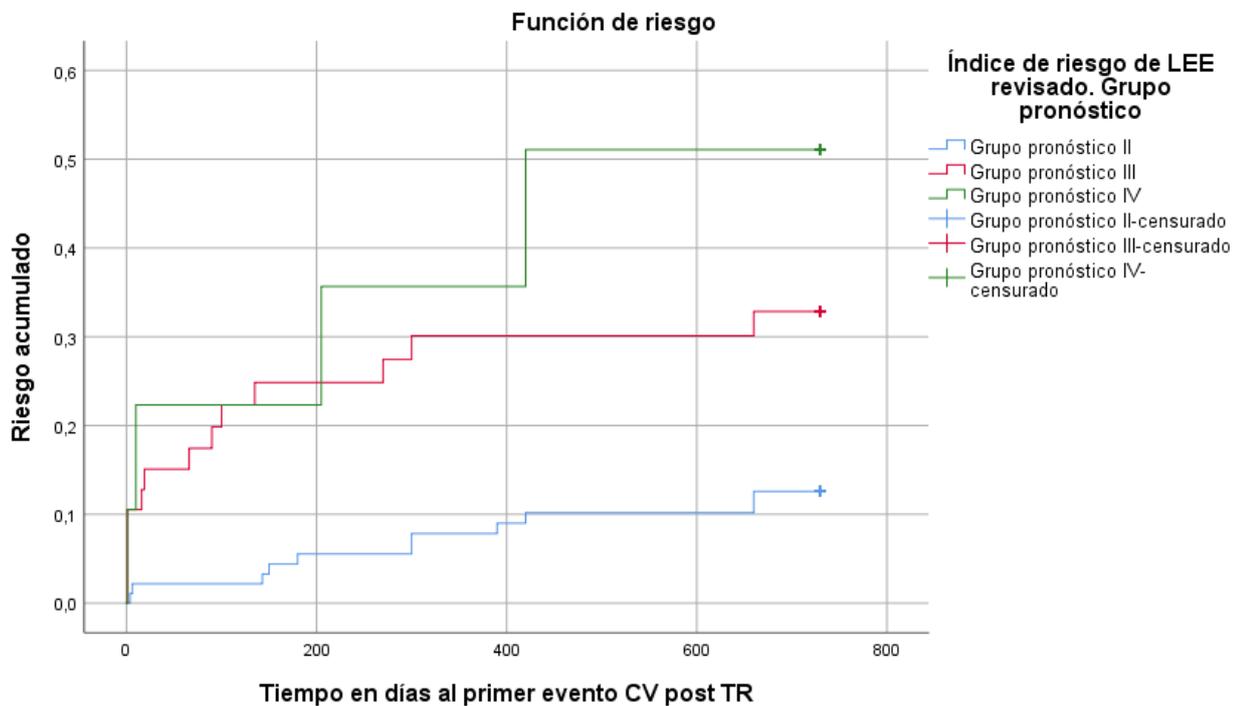


Figura 25. Riesgo acumulado de NECV post TR vs tiempo en días al primer NECV. Por grupos pronósticos de LEE.



**Score predictivo de mortalidad global post TR de Hernández:** calculada en 156 casos. Perdidos 5 (3.1%). Riesgo bajo: 17 casos, porcentaje válido 10,9%. Riesgo medio: 93 casos, porcentaje válido 59,6%. Riesgo alto: 46 casos, porcentaje válido 29,5%.

Cuadro 10. Categorización de riesgo de mortalidad en bajo, mediano y alto por Escala de Hernández et al.

Escala de riesgo Hernández	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Riesgo bajo	17	0	17	100,0%
Riesgo medio	92	12	80	87,0%
Riesgo alto	44	17	27	61,4%
Global	153	29	124	81,0%

Cuadro 11. Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	19,460	2	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Escala de riesgo Hernández.

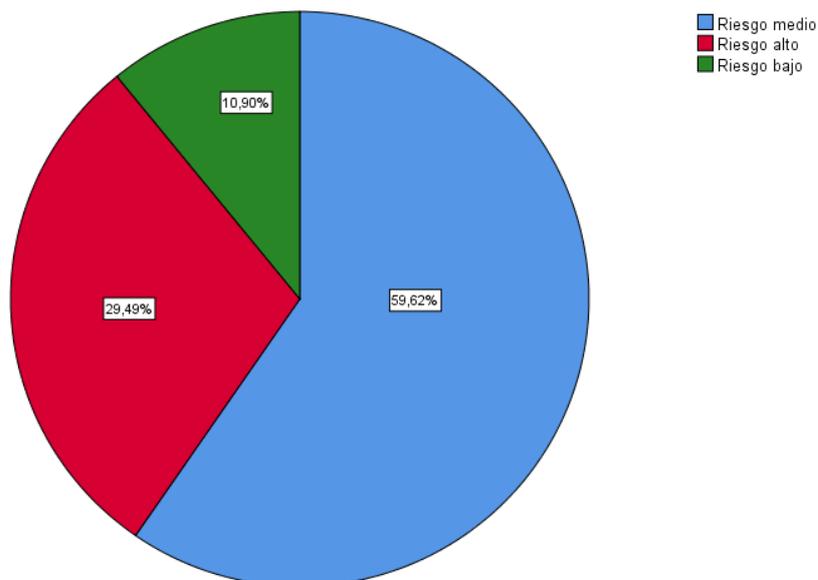


Figura 26. Riesgo de mortalidad por escala de Hernández et al.

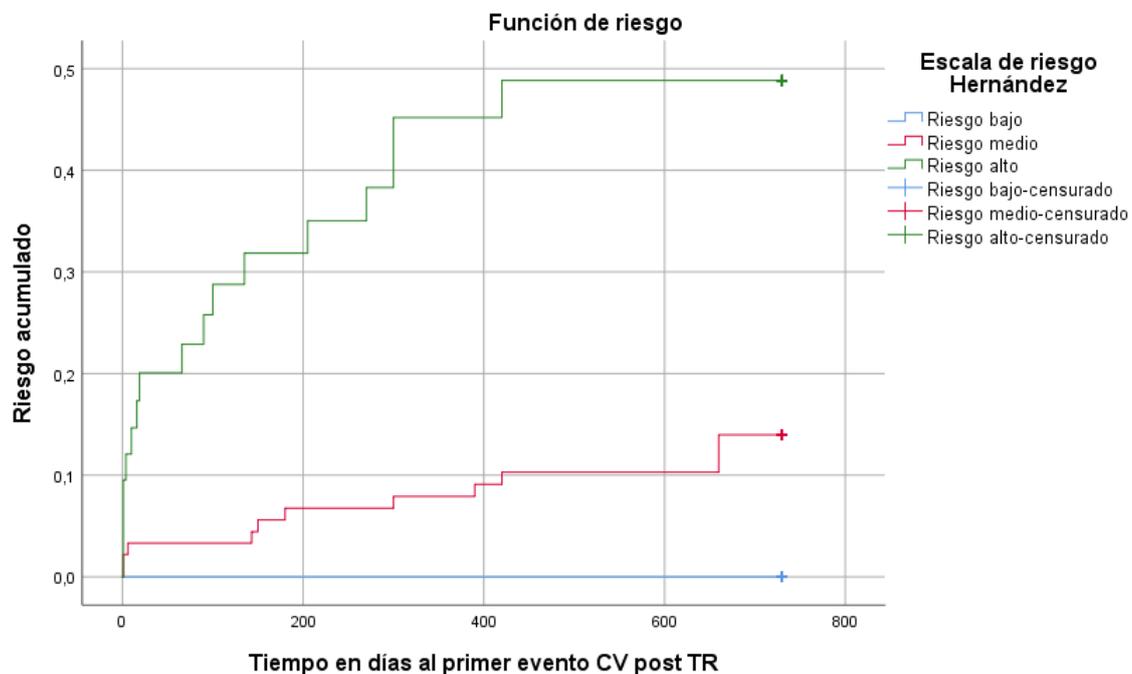


Figura 27. Riesgo acumulado de NECV vs tiempo en días al primer evento. Por escala de riesgo de Hernández et al.

**Índice de comorbilidad de Charlson en la población estudiada** (mortalidad global a 10 años): calculado en 154 de los 161 casos.

Cuadro 12. Categorización de la población en estudio por índice de Comorbilidad de Charlson.

ICC	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
2	55	3	52	94,5%
3	35	9	26	74,3%
4	32	4	28	87,5%
5	16	5	11	68,8%
6	7	3	4	57,1%
7	5	2	3	60,0%
8	3	3	0	0,0%
Global	153	29	124	81,0%

ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson

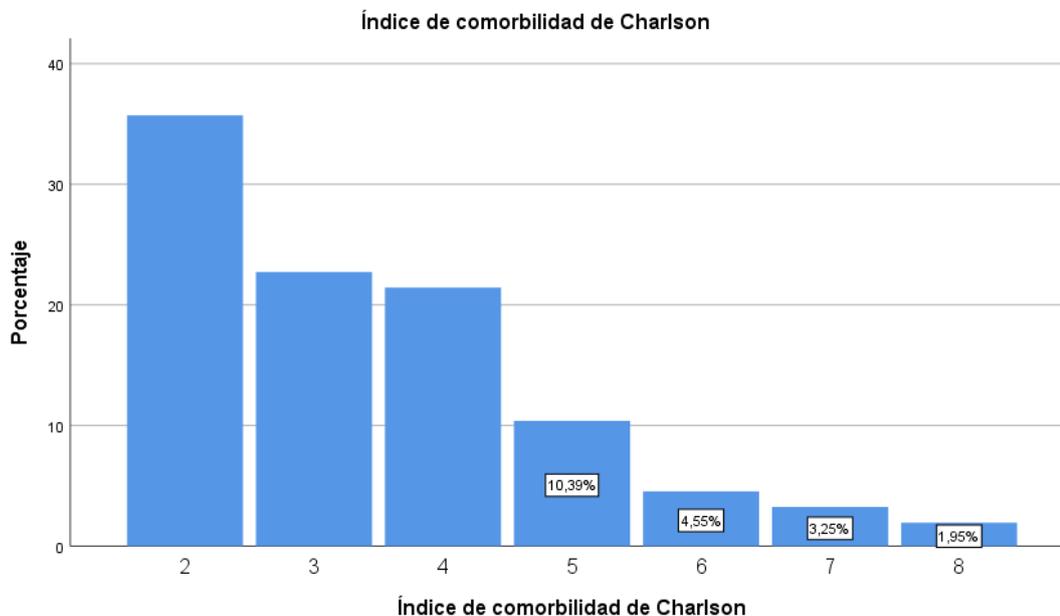


Figura 28. Porcentajes de las puntuaciones del Índice de comorbilidad de Charlson en la población en estudio.

Comparando en 2 grupos, el de mayor de 4 con 31 casos (20,1%), con el resto se observa:

Cuadro 25. Resumen de procesamiento de casos

CharlsonCAT	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
,00	122	16	106	86,9%
1,00	31	13	18	58,1%
Global	153	29	124	81,0%

Cuadro 26. Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,745	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	16,250	1	,000
Tarone-Ware	16,012	1	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Charlson (mayor de 4 vs 4 o menos).

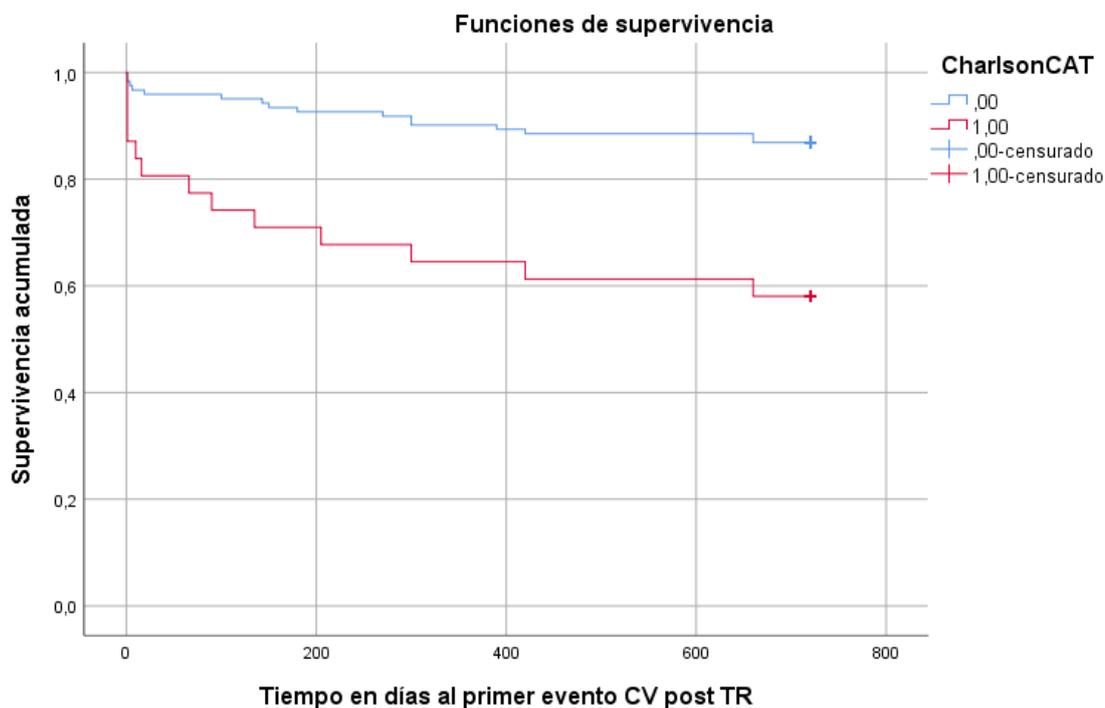


Figura 29. Kaplan-Meier. Tasa libre de NECV vs tiempo en días al primer NECV. Por ICC: mayor a 4 (línea roja) vs hasta 4 o menos (línea azul).

**Capacidad funcional** (evaluable 93,7%, no evaluable o indeterminada en 5,6%, sin datos 0,7%). Dentro de la evaluable, se documentó en porcentajes válidos: pobre 6.7%, buena en 91.9% y excelente en el 1,5%.

Cuadro 13. Categorización de la capacidad funcional evaluable

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Buena (4-10 Mets)	124	77,0	91,9	91,9
	Pobre (menor a 4 Mets)	9	5,6	6,7	98,5
	Excelente (mayor de 10 Mets)	2	1,2	1,5	100,0
	Total	135	83,9	100,0	
Perdidos	Sistema	26	16,1		
Total		161	100,0		

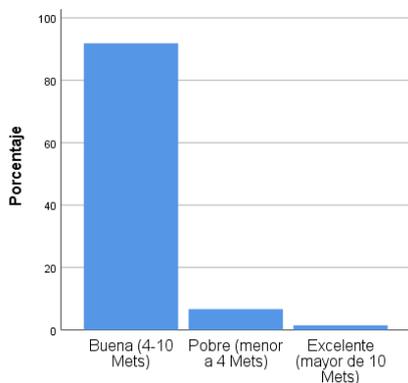


Figura 30. Categorización de la capacidad funcional evaluable

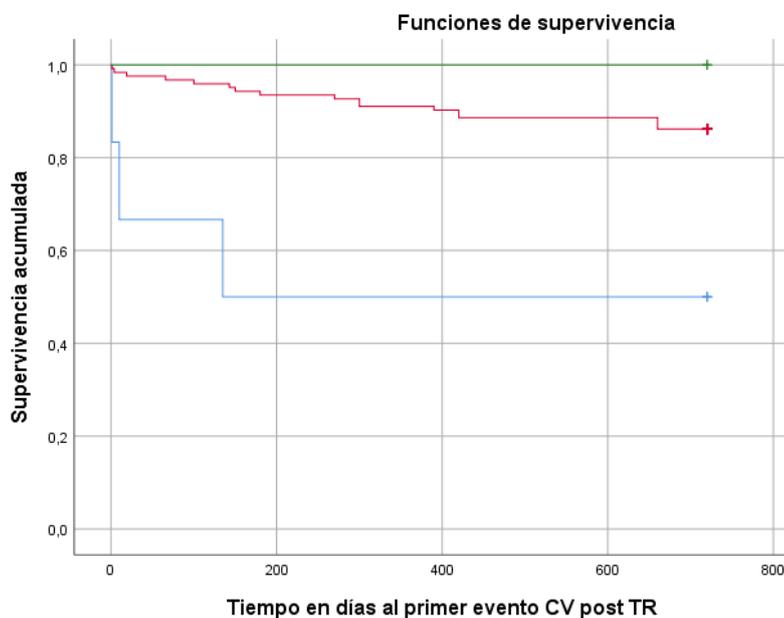


Figura 31. NECV para los distintos niveles de capacidad funcional

Cuadro 28. Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,162	2	,006
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,135	2	,004
Tarone-Ware	10,650	2	,005

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de capacidad funcional evaluable.



A su vez dentro de los sujetos con capacidad funcional indeterminada o no evaluable, al igual que el grupo con pobre capacidad funcional tuvieron un 50 % de NECV.

## Asociación NECV y presencia de dislipemia pre trasplante renal.

Cuadro 14. Prevalencia de dislipemia pre TR

DSL pre trasplante renal	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
NO	57	5	52	91,2%
SI	91	22	69	75,8%
Global	148	27	121	81,8%

DSL: dislipemia

Comparaciones globales	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,164	1	,023

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Dislipemia pre trasplante renal.

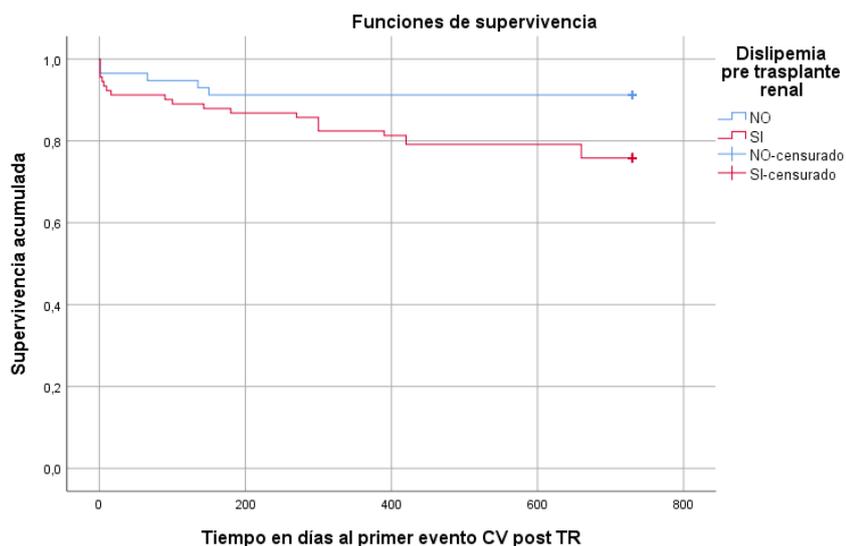


Figura 31. Tasa libre de NECV post TR vs tiempo en días hasta el primer NECV. Por Dislipemia pre TR

## Asociación de historia CV pre trasplante renal y NECV

Cuadro 30. NECV en función de la presencia o ausencia de historia CV pre TR

Presencia de historia clínica CV pre trasplante renal	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
NO	113	16	97	85,8%
SI	38	12	26	68,4%
Global	151	28	123	81,5%



Cuadro 31. Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,620	1	,010

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Presencia de historia clínica CV pre trasplante renal.

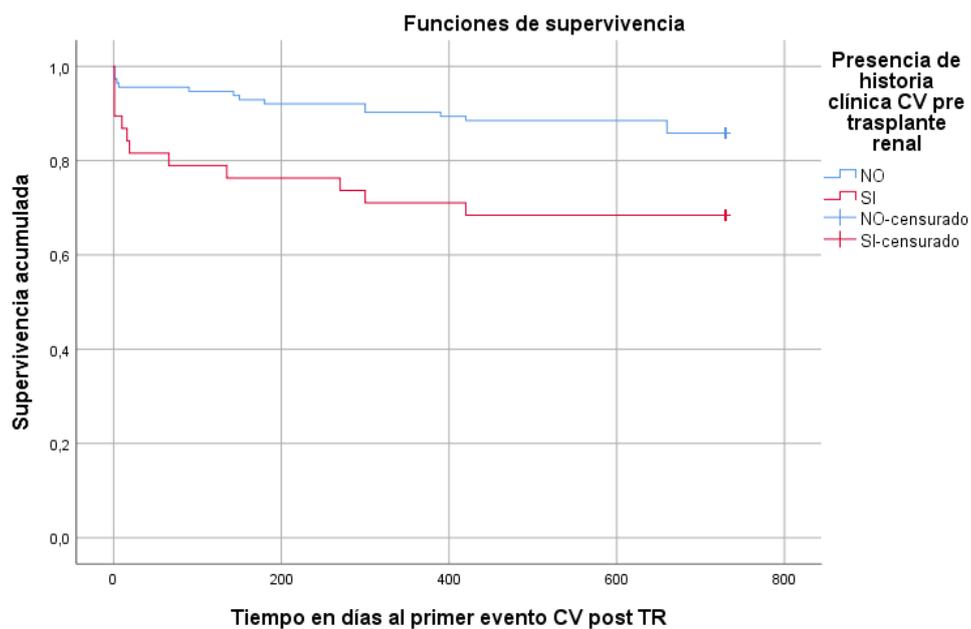


Figura 32. Tasa libre de NECV post TR vs tiempo en días hasta el primer NECV. Por historia CV documentada pre TR.



## 2.5. DISCUSIÓN

Se estudió una población relativamente joven, con mediana de 44,5 años, con leve predominio masculino (52,2%); mayoritariamente procedente del sector público (74,3%) y del interior de Uruguay (65,8%), de medio socio económico al menos aceptable (81,1%), con baja instrucción formal (36% primaria completa o incompleta) y activos laboralmente al momento del trasplante solo un 34%.

En relación al total de trasplantes renales autorizados en Uruguay en el periodo 2014-2018, según datos del FNR<sup>152</sup> (n = 671), la población estudiada es algo más joven, predomina francamente la procedencia del sector público (al revés que en el total), y el predominio del sexo masculino es menor que en el total de trasplantados (59,7%).

En relación a los factores de riesgo CV tradicionales y no tradicionales la población estudiada mostró muy alta prevalencia en pre trasplante renal: HTA 95,5%, dislipemia 61,7%, tabaquismo (activo o previo) 43,9%, DM 31,8%, obesidad 17,2%, y sedentarismo 9,9%.

De los factores no tradicionales se destacaron: proteinuria en al menos 62,7%, tiempo prolongado en diálisis 54,6%, PTHi elevada en al menos 62,7%.

El antecedente de depresión figura en las historias clínicas en un 13,8%, aunque es probable el subregistro de acuerdo a prevalencias más altas (21,7-85%) en estudios internacionales donde se utilizaron test específicos por parte de especialistas<sup>57 58</sup>.

La prevalencia de los factores de riesgo en post TR también fue muy alta.

La HTA se documentó en el 93,8%, prevalencia superior al 59% reportado por Tantisattamo et al<sup>32</sup>. En la diferencia, entre otros factores, podría estar incidiendo los criterios de inclusión utilizados.

La incidencia de factores de riesgo CV de novo post TR fue de 19%, predominando la DMPT y la dislipemia. Esto hizo que ambos factores de riesgo tuvieran mayor prevalencia en post TR (dislipemia 72% y DM 40,8%). De cualquier forma la incidencia de DMPT fue menor que la reportada por Wissing et al<sup>42</sup> (20-30%) con el mismo protocolo de IS usado en el centro. Tacrolimus es diabetógeno por inhibición de la secreción de insulina<sup>42</sup>, mientras que los corticoides son diabetógenos fundamentalmente a través de la insulinoresistencia<sup>43</sup>.

El control de los factores de riesgo al año del trasplante renal fue subóptimo (24,8%), siendo el peor controlado la dislipemia, en solo 20%. La DM se



controló en forma óptima en el 50%. Al año cumplían dieta el 64%, y realizaban actividad física acorde el 58,9%.

Se documentó control óptimo de la HTA en el 64,2% con uso promedio de 1,51 antihipertensivos por paciente. A pesar del control deficiente de la HTA al año, hubo mejor control que en una serie previa del mismo centro (45%), serie que incluyó trasplantados desde el año 2000 <sup>39</sup>. Probablemente la mejoría en los controles, en la IS y en los anti hipertensivos pueda explicar esta diferencia.

Sin embargo a pesar de estos avances sigue siendo un problema relevante, ya referido en estudios clásicos <sup>153</sup>, donde documentaron control óptimo de la HTA en solo 55,5% al año del TR.

En la misma época se documentó mejores resultados en el grupo con control de PA tanto en relación a la mortalidad CV como en cuanto a la supervivencia del injerto <sup>38</sup>, por lo cual el control óptimo de este y el resto de los factores de riesgo CV son objetivos clave para mejorar la supervivencia del paciente y del injerto a corto, mediano y largo plazo.

La prevalencia de cardiopatía pre trasplante fue de 34,3% predominando la hipertensiva (73,9%), seguida de la isquémica (13%).

Solo 10% tenían deterioro de FEVI pre trasplante, mayoritariamente leve (85,7%).

La HVI, a pesar de subregistro por falta de datos algunos ecocardiogramas, se documentó en más de la mitad de los pacientes tanto en pre como en post TR.

Se realizó estudio funcional de isquemia pre trasplante renal en el 64,8% (centellograma 75,6%, PEG 22%, ecoestrés 2,4%). A pesar de su adecuada sensibilidad y especificidad llama la atención el bajísimo porcentaje de ecoestrés, quizás relacionado con la baja disponibilidad del mismo en los prestadores integrales de salud de todo el país en el periodo del estudio.

En el metanálisis de Wang et al <sup>145</sup>, se concluyó que su sensibilidad y especificidad es comparable al centellograma con valores de corte de estenosis coronaria de 70%, pero es más preciso inclusive para detección mayor a 50%. Por otra parte el uso de PEG fue alto, sabiendo que no es un estudio electivo en este contexto con alta prevalencia de diabetes <sup>142 143</sup>. Es esperable que con la disponibilidad creciente de ecoestrés en todo el país, este estudio pueda ocupar como mínimo el espacio de la PEG.

En cuanto a los resultados de los estudios funcionales, fueron positivos para isquemia el 13,4%, todos en centellograma. 90% dentro del rango leve-moderada, un solo caso moderada-severa. Ningún caso fue seguido de



cateterismo cardiaco. Se requiere mayor número de sujetos para evaluar la asociación de esta variable con NECV.

Presentaron un nuevo evento cardiovascular el 19,5% de los trasplantados en el periodo de seguimiento, y un segundo evento un 20% de ellos. Predominaron la insuficiencia cardíaca, y el SCASEST de bajo riesgo. Estos resultados están en consonancia con la literatura internacional, donde se ha reportado una tasa anual de eventos cardiovasculares totales de aproximadamente 5%, 50 veces superior a la población general de similar edad y sexo <sup>18</sup>, con tasa acumulada a 10 años de aproximadamente 40% <sup>19</sup>.

La mortalidad global fue del 5% en seguimiento a 2 años post trasplante renal, mayoritariamente cardiovascular (IAM, ACV). Distintas series nacionales con seguimiento a largo plazo han documentado una mortalidad global que oscila entre 12-13% <sup>10 11 12</sup>. El riesgo de mortalidad global por escala de Hernández et al se validó en la población en estudio, estando todos los fallecidos dentro del grupo del alto riesgo con valor p de 0,002.

Hace más de 20 años, en 2001 Briggs (Chairman ERA-EDTA Registry, Academic Medical Centre, Amsterdam) et al <sup>14</sup> concluían que había “una disminución alentadora en la mortalidad después del trasplante renal durante los últimos 25 años, en particular durante el período posterior al trasplante temprano. Esto ha resultado principalmente de una cirugía y anestesia más segura y menos muertes infecciosas. Las enfermedades cardiovasculares y malignas ahora representan la mayoría de las muertes. Una reducción lenta pero constante de las muertes cardiovasculares es hoy en día un objetivo factible a medio plazo, mientras que el progreso en la prevención de la malignidad es un objetivo más lejano”.

Recientemente, con datos del registro andaluz de TR, Villanego et al <sup>154</sup> publicaron los cambios en el tiempo de las causas de mortalidad en seguimiento a 10 años post TR, de 3 décadas sucesivas hasta 2018. Sobre 9.905 trasplantados renales, se produjeron 1861 muertes con injerto funcionando. En el resultado global las causas más frecuentes fueron enfermedad cardiovascular (25,1%), infecciones (21,5%) y neoplasias (19,9%). Aunque en la última década las CV bajaron a 23,9% y las oncológicas ascendieron a 26,8%. En el análisis multivariado para muerte tardía cardiovascular, edad del receptor, retrasplante, diabetes y primera etapa fueron factores de riesgo. Dos datos destacables del registro son que la edad del receptor en 30 años aumentó una mediana de 14 años, actualmente en 63 años. El otro es que en la variable principal, que es la causa de muerte, hay un porcentaje elevado de causa desconocida (17%). Quizás en ese grupo puedan



existir más causas de muerte CV que oncológica, por lo súbito de muchas de ellas, aunque esto es especulativo y requiere investigación adicional.

El score de LEE pre trasplante en grupos pronósticos fue: II 61,3%, III 32,3%, IV 6,5%. El ICC mayor a 4: 20,1%. Escala de riesgo Hernández: bajo 10,9%, medio 59,6% alto riesgo 29,5%. Capacidad funcional: pobre 6,7%, buena 91,9%, excelente 1,5%.

La asociación significativa de NECV post TR con scores elevados en la escala de Hernández ( $p$  0,002), en el índice de riesgo de LEE ( $p$  0,008), y en el índice de comorbilidad de Charlson ( $p$  <0,001), abogan para mayor uso de los mismos en la evaluación cardiológica pre trasplante renal.

Fueron además factores de riesgo para NECV: dislipemia pre trasplante renal, historia cardiovascular previa, y pobre capacidad funcional.

La DM integra los scores que mostraron asociación con los NECV. A su vez asoció mayor porcentaje de historia CV previa y dislipemia variables que también se asociaron con los NECV, así como mayor mortalidad en el periodo de seguimiento (8,1 vs 1,8). Sin embargo en el análisis univariado no mostró asociación con el primer NECV. Si bien es especulativo, y requiere mayor investigación, podría explicarse por la alta prevalencia en los NECV de la IC, subgrupo donde la DM se comportó como “protector”. La leve tendencia a favor en otros subgrupos (SCASEST), así como la clara tendencia a favor en subgrupos con muy pocos casos (como el de oclusión arterial aguda), no permitió compensar la diferencia del subgrupo IC. Por otra parte la mediana de evolución de la DM de más de 20 años hace más probable que ya hubiesen tenido más eventos CV previos no fatales. Para una investigación más específica al respecto, deberíamos aumentar el periodo de seguimiento a 5 y 10 años, y buscar asociación con un resultado final más específico, particularmente cardiopatía isquémica y vascular periférico.

Tampoco hubo asociación con NECV en el periodo de seguimiento a 2 años post trasplante renal con las variables: medio socio económico deficitario, actividad laboral pre trasplante renal, obesidad pre trasplante renal, historia de tabaquismo pre trasplante renal, depresión pre trasplante renal, y sedentarismo pre trasplante renal. Ya hemos hecho referencia al probable subregistro en depresión y sedentarismo, que requieren por tanto estudios más específicos. En cuanto al tabaquismo, al igual que para DM, requiere nuevas investigaciones por las mismas consideraciones; se conoce desde hace años, que el riesgo aumentado de mortalidad también se aplica a los trasplantados



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

renales, tal como los documentaron Briggs et al con<sup>14</sup> “un riesgo dos veces mayor de muerte cardiovascular en comparación con los no fumadores con un cociente de riesgos instantáneos de 2,2 y un valor de p de -0,001”

Finalmente, el desafío desde el punto de vista cardiovascular en este grupo de pacientes, particularmente en la evaluación CV pre TR, no es solo sortear la cirugía y sus complicaciones en el primer mes; muy por el contrario la intervención cardiológica deber procurar desde el primer contacto cuidar al paciente en lo cardiovascular y contribuir al cuidado del futuro injerto a corto, mediano y largo plazo, así como contribuir a abatir la morbimortalidad con injerto funcionando. Por otra parte no debe soslayarse, que a diferencia de otras evaluaciones cardiovasculares preoperatorias (con la excepción del pequeño grupo con donante vivo), la misma se realiza con fecha incierta de coordinación quirúrgica de TR, con pacientes que pueden esperar años, siendo clave también determinar en el suma final de una evaluación preoperatoria en este contexto, en cuanto tiempo debería actualizarse dicha evaluación en función del riesgo individual elaborado. En ese sentido como mencionamos en la revisión, se espera que el ensayo en curso Canadiense australiano <sup>141</sup> arroje luz al respecto.



## 2.6. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION DE CAMPO

Además de las inherentes a cualquier estudio retrospectivo de cohortes, otras limitaciones son la heterogeneidad de la población en estudio, y la alta prevalencia de factores de confusión que presentan los pacientes trasplantados renales. Para minimizar estas limitaciones optamos por seguir a 2 años una cohorte reciente, trasplantada en el mismo centro, y por tanto con protocolo estandarizado igual.

La pérdida de datos en algunas variables relevantes, como los antecedentes familiares de muerte súbita o cardiopatía isquémica precoz, no se da exclusivamente en este contexto, y debería en un futuro mejorarse su registro.

Algo similar sucedió en variables de la evaluación cardiológica pre trasplante renal; hubo muchos datos perdidos en ECG, ecocardiograma, y evaluación clínica cardiológica. Debe consignarse que la población estudiada, si bien es de un solo centro de trasplante, son de todo el territorio nacional, de distintos prestadores de salud, con estudios diversos no sujetos a protocolo único. La evaluación clínica cardiológica también fue muy heterogénea. Esto sugiere la necesidad de mejorar el registro así como protocolizar y cumplir adecuadamente la evaluación pre trasplante en todo el territorio nacional. Por el contrario, los ecocardiogramas post trasplante renal, realizados por distintos motivos casi en el 40% de los TR, fueron casi todos en el CCVU, y se dispuso por tanto de mayor información.

En cuanto a los datos de estadística analítica, el número de sujetos fue insuficiente para evaluar la asociación de algunas variables con los NECV.

En la caracterización de la mortalidad, tuvimos dificultades para tipificar con certeza la causa en algunos casos, al fallecer en otro centro, no estar los datos en la Historia clínica electrónica nacional, y no lograr localizar los contactos.



## 2.7. CONCLUSIONES

La población estudiada mostró muy alta prevalencia de factores de riesgo CV en pre y en post TR, con control subóptimo al año post trasplante. El agregado de factores de riesgo CV de novo (sobre todo DMPT y dislipemia) aumentó aún más su prevalencia. Estos hallazgos resaltan el alto riesgo de esta población, y la necesidad de un mejor control de los FR CV.

Un tercio de los sujetos mostró evidencia de cardiopatía en pre trasplante, con predominio amplio de la hipertensiva, seguida de la isquémica.

El 19,5% de los sujetos presentó al menos un NECV en los primeros dos años post trasplante. En el mismo periodo la mortalidad global fue del 5%, mayoritariamente cardiovascular, similar a lo reportado en la literatura internacional.

La asociación significativa de NECV post TR con valores elevados en la escala de Hernández, en el índice de riesgo de LEE, y en el índice de comorbilidad de Charlson abogan por mayor uso de los mismos en la evaluación cardiológica pre trasplante renal. La dislipemia, la historia CV previa y la pobre capacidad funcional también se asociaron con NECV post TR.

Sería útil en un futuro, investigar con mayor número de sujetos, la asociación de los NECV post TR con niveles de severidad de isquemia pre TR en los distintos estratos de riesgo elaborados por los índices predictores (Charlson, Hernández, y LEE). Esto podría contribuir a diseñar estrategias de manejo, sobre todo en el contexto de la cardiopatía isquémica asintomática.

Finalmente, sería relevante profundizar en la investigación y validación de los índices predictores de morbimortalidad CV y global post TR en un estudio multicéntrico, así como realizar guías locales que tomen en cuenta las particularidades del país, tal como lo plantean en el apartado CV las últimas guías KDIGO de TR.



## PERSPECTIVAS FUTURAS

El aumento de la tasa anual de trasplantes, la creciente edad de los receptores y de los otros factores de riesgo CV, el manejo heterogéneo cardiovascular, el uso de donantes con criterio expandido, entre otros factores, hacen prever una mayor necesidad de evaluación cardiológica en este grupo de pacientes.

A su vez la intersección de la nefrología y la cardiología tienen varios escenarios entre los que se destaca el paciente en lista de espera para primer trasplante o trasplantes ulteriores, pacientes en hemodiálisis crónica ambulatoria, en diálisis peritoneal crónica ambulatoria, los pacientes con Enfermedad renal crónica en sus distintos estadios, y finalmente los pacientes cardiorrenales con elevada y creciente prevalencia. En ese amplio contexto renal asistimos a pacientes con patologías cardiovasculares diversas, crónicas y/o agudas, y realizamos evaluaciones preoperatorias para cirugías cardíacas o no cardíacas de coordinación y de urgencia, todo lo cual representa un gran desafío por su complejidad fisiopatológica. El trabajo en conjunto entre ambas especialidades es clave.

En consonancia con lo antedicho, en los últimos años, estamos asistiendo a un creciente interés en el mundo por la cardionefrología, de forma similar a lo que ocurrió previamente con la cardio oncología. En ese sentido, se han formado recientemente en otros países, grupos de trabajo en cardionefrología desde las sociedades científicas respectivas, generando unidades cardiorrenales y documentos de consenso<sup>155</sup>. Por las unidades formadas rotan postgrados de cardiología, nefrología y medicina interna, nutriendose mutuamente de conocimientos teóricos y prácticos, y generando probablemente a mediano y largo plazo transdisciplinariedad.

El Hospital de Clínicas, en tanto hospital universitario de la UdelaR, pionero en múltiples áreas (incluyendo la realización del primer trasplante renal de nuestro país hace más de 50 años), con disponibilidad de estudio y tratamiento de todas las técnicas de sustitución de la función renal, así como disponibilidad de técnicas avanzadas de estudio y tratamientos en cardiología y cirugía cardíaca, está en condiciones óptimas para la formación de una unidad de cardionefrología. Una unidad de este tipo, con objetivo asistencial, docente, de investigación y extensión, y de referencia nacional, permitiría mejorar el estudio y tratamiento de este grupo de pacientes (incluyendo impulsar guías nacionales), y a la vez la formación de recursos humanos en cantidad y calidad suficiente para el mejor manejo de pacientes cardiorrenales para todo el territorio nacional.



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

## AGRADECIMIENTOS

A la enfermera universitaria Mónica Lemos, del servicio de pre trasplante renal, por su colaboración en el ajuste de la lista de trasplantados, que nos permitió acceder a datos de todos los pacientes.

A la Dra. María Yanine Schol, por la lectura crítica de esta monografía.

A la Prof. Maite Iglesias, por su aporte en las correcciones de estilo, sintaxis y ortografía.

Al servicio de trasplante del hospital de Clínicas, por su imprescindible labor tanto en lo asistencial como en lo académico.

A la UdelaR, la universidad de todos, por tener siempre las puertas abiertas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lentine KL, Hurst FP, Jindal RM, Villines TC, Kunz JS, Yuan CM, et al. Cardiovascular Risk Assessment Among Potential Kidney Transplant Candidates: Approaches and Controversies. *American Journal of Kidney Diseases*. enero de 2010;55(1):152-67.
2. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol*. 2018;48(6):472-81.
3. Subiza AK, Odriozola M, Ríos P, Lamadrid V, Mazzuchi N, Gadola L. Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica. *Revista Uruguaya de Cardiología*. agosto de 2016;31(2):5-5.
4. Ferreiro A. Riesgo cardiorrenal: de la práctica clínica a la generación de conocimiento (y viceversa). *Revista Uruguaya de Cardiología*. agosto de 2016;31(2):3-3.
5. González-Martínez F, Orihuela S, Alvarez I, Dibello N, Curi L, Nin M, et al. Development of the National Kidney Transplantation Program in Uruguay. *Transplant Proc*. octubre de 2015;47(8):2336-9.
6. González-Martínez F, Curi L, González-Carballido G, Nuñez N, Manzo L, Kurdián M, et al. Preemptive kidney transplantation--a team experience in Uruguay. *Transplant Proc*. noviembre de 2014;46(9):2984-6.
7. Orihuela S, Curi L, Nin M, Manzo L, Gonzalez G, Nuñez N, et al. First 1500 Kidney Transplants at the Institute of Nephrology and Urology in Uruguay: Analysis of the Results. *Transplant Proc*. marzo de 2016;48(2):616-9.
8. Tabriziani H, Baron P, Abudayyeh I, Lipkowitz M. Cardiac risk assessment for end-stage renal disease patients on the renal transplant waiting list. *Clinical Kidney Journal*. 1 de agosto de 2019;12(4):576-85.
9. Sharif A. The Argument for Abolishing Cardiac Screening of Asymptomatic Kidney Transplant Candidates. *American Journal of Kidney Diseases*. junio de 2020;75(6):946-54.
10. RodríguezJuanicó DL, Bonasso JP, Orihuela S, Curi L, Balboa O, Guido LG, et al. Registro uruguayo de trasplante renal. 1989. 1989;7.
11. Balboa O. Trasplante renal en el Uruguay. *Revista Cirugía del Uruguay*. 20 de abril de 2002;72(1):30-4.
12. Resultados\_del\_Programa\_de\_Trasplante\_Renal\_del\_Uruguay\_Compatibility\_Mode.pdf [Internet]. [citado 30 de octubre de 2022]. Disponible en: [https://www.nefrologia.hc.edu.uy/images/Resultados\\_del\\_Programa\\_de\\_Trasplante\\_Renal\\_del\\_Uruguay\\_Compatibility\\_Mode.pdf](https://www.nefrologia.hc.edu.uy/images/Resultados_del_Programa_de_Trasplante_Renal_del_Uruguay_Compatibility_Mode.pdf)
13. Altamirano E, Correa F, Lamberti L, Montandon A. Causas y factores de riesgo de fracaso tardío de los trasplantes renales: experiencia del Hospital de Clínicas 2000-2017 [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/442/437>
14. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de agosto de 2001;16(8):1545-9.
15. Pérez Rodríguez A, Leyva de la Torre C, Enamorado Casanova A, Pérez de Prado Valdivia JC, Gutiérrez García F, Rodríguez Torres JC. Enfermedad cardiovascular en pacientes con trasplante renal. *Revista Cubana de Medicina*. marzo de 2014;53(1):37-49.



16. Morales JM, Marcén R, Andrés A, Molina MG, Castillo DD, Cabello M, et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* diciembre de 2008;(111):S94-99.
17. Law JP, Pickup L, Pavlovic D, Townend JN, Ferro CJ. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *J Hum Hypertens.* 22 de septiembre de 2022;
18. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol.* 2019;32(3):389-99.
19. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JI, Weimar W, Borm GF, de Fijter JW, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int.* octubre de 2008;21(10):985-91.
20. Teresa Vazquez Sanchez, Domingo Hernández Marrero. Complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal | Nefrología al día [Internet]. [citado 5 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-complicaciones-cardiovasculares-el-trasplante-renal-143>
21. Vanreenterghem YFC, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, et al. Risk Factors for Cardiovascular Events After Successful Renal Transplantation. *Transplantation.* 27 de enero de 2008;85(2):209-16.
22. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* marzo de 1951;41(3):279-86.
23. O'Donnel CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 1 de marzo de 2008;61(3):299-310.
24. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* febrero de 2005;16(2):496-506.
25. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 7 de septiembre de 2021;42(34):3227-337.
26. Gowdak LHW, de Paula FJ, César LAM, Bortolotto LA, de Lima JJG. A new risk score model to predict the presence of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Res.* 1 de noviembre de 2013;2:18.
27. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Atherosclerotic risk factors are increased in clinically healthy subjects with microalbuminuria. *Atherosclerosis.* 20 de enero de 1995;112(2):245-52.
28. Bover J, Górriz JL, Ureña Torres P. Detección de las calcificaciones cardiovasculares: ¿una herramienta útil para el nefrólogo? [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699516300856>
29. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs.* 12 de noviembre de 2009;69(16):2227-43.
30. González-Posada JM, Hernández D, Genís BB, Tamejón LP, Pérez JG, Maceira B, et al. Aumento en el riesgo cardiovascular asociado a la aparición de diabetes mellitus postrasplante renal en España. *Clin Investig Arterioscler.* 1 de noviembre de 2007;19(6):309-10.
31. Jolda-Mydłowska B. [Homocysteine as the factor of atherosclerosis risk]. *Pol Merkur Lekarski.* mayo de 2004;16(95):480-3.



32. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, Reddy UG, Dafoe DC, Ichii H, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2020 [citado 30 de agosto de 2022];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00229>
33. Malek-Hosseini SA, Ghahramani N, Behzadi S, Rais-Jalali GA, Ahmad E, Salahi H, et al. Incidence of Posttransplant Hypertension Among Renal Allograft Recipients. *Transplantation Proceedings*. 1 de mayo de 1998;30(3):775-6.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. junio de 2018;71(6):1269-324.
35. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. marzo de 2021;99(3):559-69.
36. Arias-Rodríguez M, Fernández-Fresnedo G, Campistol JM, Marín R, Franco A, Gómez E, et al. Prevalence and clinical characteristics of renal transplant patients with true resistant hypertension. *J Hypertens*. mayo de 2015;33(5):1074-81.
37. Chew-Wong A, Alberú-Gómez J, Abasta-Jiménez M, Márquez-Díaz F, Correa-Rotter R. Hipertensión arterial postrasplante renal: factores de riesgo asociados e influencia en la supervivencia del injerto renal. *Gaceta médica de México*. diciembre de 2005;141(6):461-7.
38. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*. noviembre de 2005;5(11):2725-31.
39. Seija M, Nin M, Santiago J, Apaza L, Castaño A, Poggi L, et al. Being Overweight Is Related to Faster Decline in Annual Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant. *Transplantation Proceedings*. diciembre de 2018;50(10):3392-6.
40. Hjelmæsæth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney International*. 1 de febrero de 2006;69(3):588-95.
41. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(2):178-85.
42. Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, Rath T, Witzke O, et al. 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 Transplantation*. 2018;18(7):1726-34.
43. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplant Rev (Orlando)*. abril de 2014;28(2):37-46.
44. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol*. 1 de agosto de 2018;55(8):763-79.
45. Ujjawal A, Schreiber B, Verma A. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) in kidney transplant recipients: what is the evidence? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 13 de abril de 2022;13:20420188221090000.



46. Cantarin MPM. Diabetes in Kidney Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 1 de noviembre de 2021;28(6):596-605.
47. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 4 de noviembre de 2022;
48. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. abril de 2020;104(4S1):S11-103.
49. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? | *Nefrología* [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-ha-mejorado-supervivencia-del-injerto-articulo-X0211699513002692>
50. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, Corsini A. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. marzo de 2020;19(3):257-67.
51. Marcassi AP, Yasbek DC, Pestana JOM, Fachini FC, De Lira Filho EB, Cassiolato JL, et al. Ventricular arrhythmia in incident kidney transplant recipients: prevalence and associated factors. *Transpl Int*. enero de 2011;24(1):67-72.
52. Papatotiriou M, Ntrinias T, Savvidaki E, Papachristou E, Goumenos DS. Treatment of Mixed Dyslipidemia With Alirocumab in a Kidney Transplant Recipient: A Case Report. *Transplant Proc*. noviembre de 2021;53(9):2775-8.
53. Cianciolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, Ronco C, Zannini C, La Manna G. Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First? *Cardiorenal Med*. octubre de 2017;7(4):255-66.
54. Li YN, Gulati S, Baker PJ, Brody LC, Banerjee R, Kruger WD. Cloning, mapping and RNA analysis of the human methionine synthase gene. *Hum Mol Genet*. diciembre de 1996;5(12):1851-8.
55. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA, et al. Homocysteine-Lowering and Cardiovascular Disease Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Circulation*. 26 de abril de 2011;123(16):1763-70.
56. Ortiz JMD, Martínez TM, Rubia RG. Depresión y estado de salud mental percibida como predictores de recurrencia de eventos cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(Supl 1):263-4.
57. Vučković M, Radić J, Gelemanović A, Bučan Nenadić D, Kolak E, Radić M. Associations between Depression, Nutritional Status and Mediterranean Diet in Dalmatian Kidney Transplant Recipients. *Nutrients*. 15 de diciembre de 2021;13(12):4479.
58. Zimbrean PC. Depression in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 1 de diciembre de 2022;27(6):535-45.
59. Anderson B, Qasim M, Evison F, Gallier S, Townend JN, Ferro CJ, et al. A population cohort analysis of English transplant centers indicates major adverse cardiovascular events after kidney transplantation. *Kidney International*. 1 de octubre de 2022;102(4):876-84.
60. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. enero de 2014;63(1 Suppl):A7.
61. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*. 16 de julio de 2016;388(10041):276-84.
62. Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, Feurer ID, Kazancioglu R, Shaffer D, et al. Screening Asymptomatic Diabetic Patients for Coronary Artery Disease Prior to Renal Transplantation. *Transplantation*. 27 de mayo de 2005;79(10):1453-8.



63. De Lima JJG, Gowdak LHW, Reusing JO, David-Neto E, Bortolotto LA. Invasive coronary artery disease assessment and myocardial infarction in patients on renal replacement therapy. *Int Urol Nephrol*. agosto de 2022;54(8):2083-92.
64. Gowdak LHW, de Paula FJ, César LAM, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coronary Artery Disease*. noviembre de 2007;18(7):553-8.
65. Gang S, Dabhi M, Rajapurkar MM. Ischaemia imaging in type 2 diabetic kidney transplant candidates--is coronary angiography essential? *Nephrol Dial Transplant*. agosto de 2007;22(8):2334-8.
66. Hernández D, González A, Rufino M, Laynez I, de la Rosa A, Porrini E, et al. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant*. septiembre de 2007;22(9):2678-85.
67. Arnol M, Starc V, Knap B, Potočnik N, Bren AF, Kandus A. Left Ventricular Mass Is Associated With Ventricular Repolarization Heterogeneity One Year After Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(2):446-51.
68. Paoletti E, Bellino D, Signori A, Pieracci L, Marsano L, Russo R, et al. Regression of asymptomatic cardiomyopathy and clinical outcome of renal transplant recipients: a long-term prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de julio de 2016;31(7):1168-74.
69. Paoletti E, Marsano L, Bellino D, Cassottana P, Cannella G. Effect of Everolimus on Left Ventricular Hypertrophy of De Novo Kidney Transplant Recipients: A 1 Year, Randomized, Controlled Trial. *Transplantation*. 15 de marzo de 2012;93(5):503-8.
70. David-Neto E, Filho MPM, de Sá ÍJAS, Avena F, de Andrade JL, de Paula FJ. The impact of mTOR inhibitors in the regression of left ventricular hypertrophy in elderly kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. agosto de 2022;36(8):e14742.
71. Mattos AM de, Siedlecki A, Gaston RS, Perry GJ, Julian BA, Kew CE, et al. Systolic Dysfunction Portends Increased Mortality among Those Waiting for Renal Transplant. *JASN*. 1 de junio de 2008;19(6):1191-6.
72. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients | *Circulation* [Internet]. [citado 4 de octubre de 2022]. Disponible en: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
73. Siedlecki A, Foushee M, Curtis JJ, Gaston RS, Perry G, Iskandrian AE, et al. The impact of left ventricular systolic dysfunction on survival after renal transplantation. *Transplantation*. 27 de diciembre de 2007;84(12):1610-7.
74. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 7 de mayo de 2003;41(9):1438-44.
75. K. Burt R, Gupta-Burt S, N. Suki W, G. Barcenas C, J. Ferguson J, Buren CTV. Reversal of Left Ventricular Dysfunction after Renal Transplantation. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 1 de diciembre de 2008 [citado 22 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-111-8-635>
76. Tabriziani H, Lipkowitz MS, Vuong N. Chronic kidney disease, kidney transplantation and oxidative stress: a new look to successful kidney transplantation. *Clin Kidney J*. febrero de 2018;11(1):130-5.



77. Becker NP, Müller J, Göttel P, Wallukat G, Schimke I. Cardiomyopathy - An approach to the autoimmune background. *Autoimmun Rev.* marzo de 2017;16(3):269-86.
78. Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, et al. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* mayo de 2004;113(10):1419-29.
79. Lombardi Y, Hiesse C, Ridet C, Touzot M. From combined heart-kidney to kidney transplantation program: what nephrologists should know about dilated cardiomyopathy. *Transpl Int.* agosto de 2021;34(8):1573-5.
80. van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation.* septiembre de 1990;82(3):848-55.
81. Contti MM, Barbosa MF, Del Carmen Villanueva Mauricio A, Nga HS, Valiatti MF, Takase HM, et al. Kidney transplantation is associated with reduced myocardial fibrosis. A cardiovascular magnetic resonance study with native T1 mapping. *J Cardiovasc Magn Reson.* 27 de marzo de 2019;21(1):21.
82. Kofman T, Grimbert P, Canouï-Poitaine F, Zuber J, Garrigue V, Mousson C, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study. *Am J Transplant.* noviembre de 2011;11(11):2423-31.
83. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV, Boudville N, Brown FG, et al. End-stage renal failure due to amyloidosis: outcomes in 490 ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* febrero de 2013;28(2):455-61.
84. Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, Pinney JH, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Whelan CJ, et al. Solid Organ Transplantation in AL Amyloidosis. *American Journal of Transplantation.* 2010;10(9):2124-31.
85. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, Sloan JM, Doros G, Sanchorawala V, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int.* febrero de 2019;95(2):405-11.
86. Radisic MV, Repetto SA. American trypanosomiasis (Chagas disease) in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* diciembre de 2020;22(6):e13429.
87. Pierrotti LC, Carvalho NB, Amorin JP, Pascual J, Kotton CN, López-Vélez R. Chagas Disease Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation.* febrero de 2018;102(2S):S1.
88. Otani MM, Vinelli E, Kirchhoff LV, del Pozo A, Sands A, Vercauteren G, et al. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion.* junio de 2009;49(6):1076-82.
89. Gilber SR, Alban SM, Gobor L, Bescrovaine J de O, Myiazaki MI, Thomaz-Soccol V. Comparison of conventional serology and PCR methods for the routine diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* junio de 2013;46(3):310-5.
90. Melo MF, Moreira OC, Tenório P, Lorena V, Lorena-Rezende I, Júnior WO, et al. Usefulness of real time PCR to quantify parasite load in serum samples from chronic Chagas disease patients. *Parasit Vectors.* 12 de marzo de 2015;8:154.
91. Chagas' Disease Argentine Collaborative Transplant Consortium, Casadei D. Chagas' disease and solid organ transplantation. *Transplant Proc.* noviembre de 2010;42(9):3354-9.
92. Dias JCP, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. [Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015]. *Epidemiol Serv Saude.* junio de 2016;25(spe):7-86.



93. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis*. septiembre de 1999;29(3):561-7.
94. Lattes R, Lasala MB. Chagas disease in the immunosuppressed patient. *Clin Microbiol Infect*. abril de 2014;20(4):300-9.
95. Duffy T, Bisio M, Altchek J, Burgos JM, Diez M, Levin MJ, et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(4):e419.
96. de Freitas VLT, da Silva SCV, Sartori AM, Bezerra RC, Westphalen EVN, Molina TD, et al. Real-time PCR in HIV/Trypanosoma cruzi coinfection with and without Chagas disease reactivation: association with HIV viral load and CD4 level. *PLoS Negl Trop Dis*. agosto de 2011;5(8):e1277.
97. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect Dis*. agosto de 2012;25(4):450-7.
98. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LFP, Issa VS, et al. Mycophenolate Mofetil Increased Chagas Disease Reactivation in Heart Transplanted Patients: Comparison Between Two Different Protocols. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(8):2017-21.
99. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TAD, Cordeiro JA, Burdmann EA. Effects of a Mycophenolate Mofetil-Based Immunosuppressive Regimen in Chagas' Heart Transplant Recipients. *Transplantation*. 15 de agosto de 2007;84(3):441-2.
100. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. junio de 2012;45(3):286-96.
101. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 15 de mayo de 2014;370(20):1899-908.
102. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease: proof-of-concept randomized placebo-controlled study of benznidazole and three E1224 dosing regimens. *Lancet Infect Dis*. 1 de abril de 2018;18(4):419-30.
103. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic Trypanosoma cruzi infection. [citado 5 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://core.ac.uk/outputs/13104480>
104. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. octubre de 2015;373(14):1295-306.
105. Herzog CA. Kidney disease in cardiology. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de enero de 2011;26(1):46-50.
106. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-Term Survival of Dialysis Patients in the United States With Prosthetic Heart Valves. *Circulation*. 19 de marzo de 2002;105(11):1336-41.
107. Kocyigit I, Unal A, Elcik D, Korkar H, Sen A, Yasan M, et al. Association Between Cardiac Valvular Calcification and Serum Fetuin-A Levels in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. junio de 2015;47(5):1398-401.
108. El Hangouche N, Gomez J, Asfaw A, Sreenivasan J, Akhtar T, Teshome M, et al. Impact of pretransplant mitral annular calcification on the incidence of cardiac events after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1 de marzo de 2020;35(3):526-33.



109. Daragó A, Szabó E, Barkó D, Schwegler G, Szabó RP, Nagy AC, et al. Effects of Kidney Transplantation on Valvular Heart Diseases. *Transplantation Proceedings*. 1 de junio de 2021;53(5):1433-8.
110. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 26 de agosto de 2022;ehac237.
111. Lentine KL, Villines TC, Axelrod D, Kaviratne S, Weir MR, Costa SP. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Kidney Transplant Candidates and Recipients: Concepts and Controversies. *Transplantation*. enero de 2017;101(1):166-81.
112. Li Z, Liang X, Liu S, Ye Z, Chen Y, Wang W, et al. Pulmonary Hypertension: Epidemiology in Different CKD Stages and Its Association with Cardiovascular Morbidity. *PLOS ONE*. 19 de diciembre de 2014;9(12):e114392.
113. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. *Circulation*. 31 de julio de 2012;126(5):617-63.
114. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With End-Stage Renal Disease. *CHEST*. 1 de mayo de 2003;123(5):1577-82.
115. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal [Internet]*. 1 de enero de 2019 [citado 4 de octubre de 2022];53(1). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913>
116. Lee H, Thomas SD, Paravastu S, Barber T, Varcoe RL. Dynamic Banding (DYBAND) Technique for Symptomatic High-Flow Fistulae. *Vasc Endovascular Surg*. 1 de enero de 2020;54(1):5-11.
117. Aitken E, Kerr D, Geddes C, Berry C, Kingsmore D. Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. *J Vasc Access*. diciembre de 2015;16(6):459-66.
118. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*. 21 de junio de 2018;39(24):2314-25.
119. Wanner C, Herzog CA, Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. agosto de 2018;94(2):231-4.
120. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 de febrero de 2014;129(8):837-47.
121. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 1 de febrero de 2021;42(5):373-498.



122. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Scandling JD, Turakhia MP, Winkelmayr WC. Outcomes After Kidney Transplantation of Patients Previously Diagnosed With Atrial Fibrillation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(6):1566-75.
123. Hellman T, Ahopelto K, Rähä J, Jarvisalo MJ, Lempinen M, Helanterä I. Atrial Fibrillation and Adverse Outcomes in Patients Undergoing Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 1 de abril de 2022;54(3):795-800.
124. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. *Stroke*. marzo de 2016;47(3):895-900.
125. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 6 de agosto de 2019;171(3):181-9.
126. Pokorney S, Pokorney SD. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, 16 November 2019.
127. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, Gerss J, Kirchhof P, Breithardt G, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open*. 10 de septiembre de 2018;8(9):e022690.
128. Spatola L, Rivera RF, Migliore F, Bilato C, Mugnai G. Cardiovascular implantable electronic devices in hemodialysis patients: an updated review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 1 de diciembre de 2021;22(12):867-73.
129. Bonato FOB, Lemos MM, Cassiolato JL, Canziani MEF. Prevalence of ventricular arrhythmia and its associated factors in nondialyzed chronic kidney disease patients. *PLoS One*. 2013;8(6):e66036.
130. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 17 de julio de 2007;50(3):217-24.
131. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation*. 15 de febrero de 2005;79(3):337-43.
132. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
133. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SSA. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*. julio de 2005;46(1):136-42.
134. Betancourt EBC, Mengana LIO, Martorell DFR, Rodríguez IA, Balón EL, Rojas IC. Índice de CHARLSON como predictor de supervivencia tras un síndrome coronario agudo. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 1 de abril de 2017;23(2):312-21.
135. Soveri I, Holme I, Holdaas H, Budde K, Jardine AG, Fellström B. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation*. 15 de julio de 2012;94(1):57-62.
136. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. julio de 2000;85(1):109-17.
137. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med*. julio de 1987;147(7):1273-8.



138. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, Goldstein DS, Linehan WM, Loriaux DL, et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 1987;64(5):986-94.
139. Herzog CA, Simegn MA, Xu Y, Costa SP, Mathew RO, El-Hajjar MC, et al. Kidney Transplant List Status and Outcomes in the ISCHEMIA-CKD Trial. *J Am Coll Cardiol.* 27 de julio de 2021;78(4):348-61.
140. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med.* 23 de abril de 2020;382(17):1608-18.
141. Ying T, Gill J, Webster A, Kim SJ, Morton R, Klarenbach SW, et al. Canadian-Australasian Randomised trial of screening kidney transplant candidates for coronary artery disease-A trial protocol for the CARSK study. *Am Heart J.* agosto de 2019;214:175-83.
142. Herzog CA. How to Manage the Renal Patient with Coronary Heart Disease: The Agony and the Ecstasy of Opinion-Based Medicine. *JASN.* 1 de octubre de 2003;14(10):2556-72.
143. Doukky R, Olusanya A, Vashistha R, Saini A, Fughhi I, Mansour K, et al. Diagnostic and prognostic significance of ischemic electrocardiographic changes with regadenoson-stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 1 de agosto de 2015;22(4):700-13.
144. Cantoni V, Green R, Acampa W, Assante R, Zampella E, Nappi C, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* febrero de 2022;29(1):141-54.
145. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 de diciembre de 2011;2011(12):CD008691.
146. Hakeem A, Bhatti S, Trevino AR, Samad Z, Chang SM. Non-invasive risk assessment in patients with chronic kidney disease. *J Nucl Cardiol.* mayo de 2011;18(3):472-85.
147. Kassab K, Doukky R. Cardiac imaging for the assessment of patients being evaluated for kidney transplantation. *J Nucl Cardiol.* abril de 2022;29(2):543-57.
148. Mao J, Karthikeyan V, Poopat C, Song T, Pantelic M, Chattahi J, et al. Coronary computed tomography angiography in dialysis patients undergoing pre-renal transplantation cardiac risk stratification. *Cardiol J.* 2010;17(4):349-61.
149. Winther S, Svensson M, Jørgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Pedersen BB, et al. Diagnostic Performance of Coronary CT Angiography and Myocardial Perfusion Imaging in Kidney Transplantation Candidates. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 1 de mayo de 2015;8(5):553-62.
150. de Bie MK, Buiten MS, Gaasbeek A, Boogers MJ, Roos CJ, Schuijf JD, et al. CT Coronary Angiography Is Feasible for the Assessment of Coronary Artery Disease in Chronic Dialysis Patients, Despite High Average Calcium Scores. *PLoS One.* 10 de julio de 2013;8(7):e67936.
151. Dundon BK, Pisaniello AD, Nelson AJ, Maia M, Teo KSL, Worthley SG, et al. Dobutamine Stress Cardiac MRI for Assessment of Coronary Artery Disease Prior to Kidney Transplantation. *American Journal of Kidney Diseases.* mayo de 2015;65(5):808-9.
152. <https://www.fnr.gub.uy/visualizador-autorizaciones>.



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdeLaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

153. Kasiske BL et al. Hypertension after kidney transplantation. Am J Kidney Dis. 2004;(43):1071-81.

154. Villanego F, Vígara LA, López V, de Gracia M del C, Rodríguez-Benot A, Bernal G, et al. Cambios en el tiempo de las causas de muerte con injerto funcionando en los receptores de trasplante renal. Nefrología. 1 de enero de 2023;43(1):91-101.

155. de la Espriella R, González M, Górriz JL, Soler MJ, Díez J, de Sequera P, et al. Bases para la creación de las unidades clínicas cardiorrenales. Documento de consenso de los grupos de trabajo cardiorrenal de la SEC y la SEN. REC: CardioClinics. 1 de octubre de 2021;56(4):284-95.



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

## ANEXOS

Anexo. Documento 1. Aprobación del CEI del Hospital de Clínicas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
HOSPITAL DE CLÍNICAS  
"DR. MANUEL QUINTELA"  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE COMISIONES  
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 28 de Octubre de 2021

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 28 de Octubre de 2021

En relación al proyecto presentado por el Centro de Nefrología y la Cátedra de Cardiología

**"Enfermedad y riesgos cardiovascular en el trasplante renal"**

Investigador responsable: Dr. Gonzalo Iglesias

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 28 de Octubre de 2021 hasta la fecha de finalización del mismo.

Prof. Dr. Raúl Ruggia  
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación

	<p>Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR. Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.</p>	
---	---	--

Anexo. Documento 2. Constancia de solicitud de registro de proyecto en la Dirección General de la Salud. División Evaluación Sanitaria. Ministerio de Salud Pública.

 <p>Ministerio de Salud Pública</p>	<p><b>Dirección General de la Salud</b> <b>División Evaluación Sanitaria</b></p>	<p>Solicitud de registro/autorización de proyectos de investigación en seres humanos</p>
--	--	--

Montevideo, 30-11-2020.

### Constancia de Solicitud de Registro de Proyecto

El presente documento hace constar que el proyecto: Enfermedad y riesgo cardiovascular en trasplante renal fue ingresado el día 30-11-2020, bajo el Nro. 873281 con los siguientes datos:

#### Datos del investigador coordinador del proyecto

Nombre: Gonzalo Iglesias Villar  
Documento de identidad: cedula : 25361833  
Institución a la cual pertenece: Cátedra de cardiología. Postgrado. Cursos finalizados  
Función en el proyecto: Autor  
Correo electrónico: gonzaloiglesiasvillar@gmail.com  
Teléfono de contacto: 099425872

“Esta constancia no implica la aprobación del protocolo registrado ni la autorización para su realización”



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

Anexo. Documento 3. Consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios



Página 1 de 2

### CONSENTIMIENTO PARA EL USO DE DATOS PERSONALES EN EVALUACIONES DE RESULTADOS SANITARIOS

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es una persona pública no estatal creado en 1980 y regulado por la Ley 16.343 de 1992, cuya misión es financiar en forma eficiente procedimientos de medicina altamente especializada y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y la sostenibilidad económico-financiera del sistema".

El art. 465 de la Ley 19.355, faculta al FNR a realizar auditorías en las Historias clínicas de los pacientes de los institutos y entidades a quienes se les financian actos médicos o medicamentos con la finalidad de que las prestaciones asistenciales se desarrollen con los mejores estándares de calidad y de seguridad.

Para cumplir tal cometido, un equipo de técnicos del FNR realiza auditorías y evaluaciones de resultados de los procedimientos y medicamentos financiados.

Estas evaluaciones también pueden ser realizadas por entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR.

Para que esto último pueda llevarse a cabo, es necesario que usted otorgue el consentimiento a efectos de que la información que resulta de su tratamiento forme parte de las evaluaciones referidas.

La información que se utilice no identificará a su persona bajo ningún concepto, ya que los datos se manejan de forma innominada, es decir, anónima.

Este consentimiento puede ser revocado en cualquier momento y sin expresión de causa alguna, sin que ello altere la cobertura financiera de esta Institución.

**Por las razones expresadas, que he comprendido, puedo consentir:**

Que la información que surge de los registros existentes en el Fondo Nacional de Recursos, en cuanto a la prestación que se me brinda actualmente, pueda ser utilizada por los técnicos del organismo o entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR, con el único objetivo de realizar evaluaciones de los resultados y manteniendo siempre la reserva de mis datos personales.

**Marque con una cruz lo que corresponda.**

**Si autorizo**

**No autorizo**

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Cedula de Identidad

**De no saber o no poder firmar, se recabará la huella digital y la firma de dos testigos.**



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

**Las siguientes son situaciones especiales en las cuales no firma el paciente:**

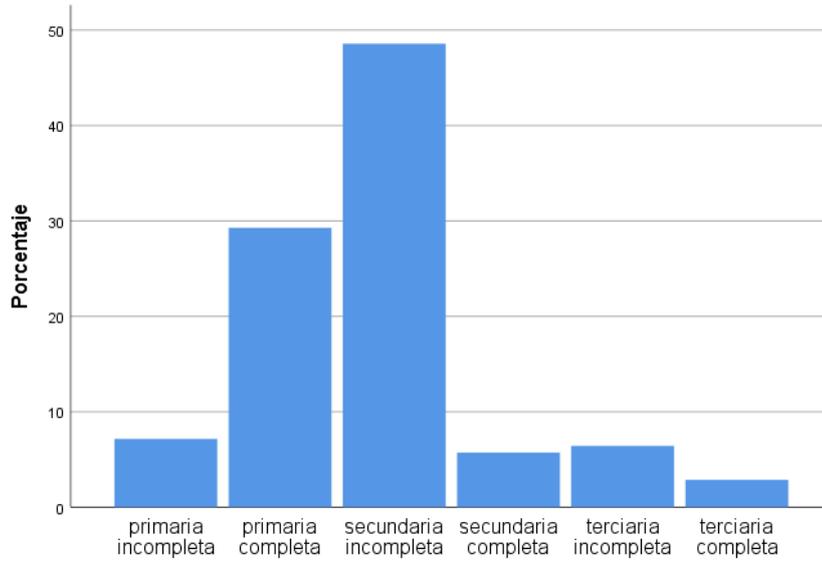
<b>Paciente circunstancialmente impedido</b> de entender y consentir por razones de su estado de salud.	<b>c)</b> Firmará el familiar, cónyuge o concubino que lo acompañe. <b>d)</b> Si no se encuentra acompañado firmarán dos testigos, uno de los cuales puede ser el médico.
Paciente menor <b>de 18 años</b>	Deberá firmar su padre, madre o tutor.
Paciente declarado <b>legalmente incapaz</b>	Deberá firmar su curador.

**En todos los casos se deberá dejar constancia de:** a) la calidad en que se firma (padre, madre, tutor, familiar, esposo, concubino o testigo) b) la imposibilidad del paciente de hacerlo. c) siempre deberá firmar el médico tratante.

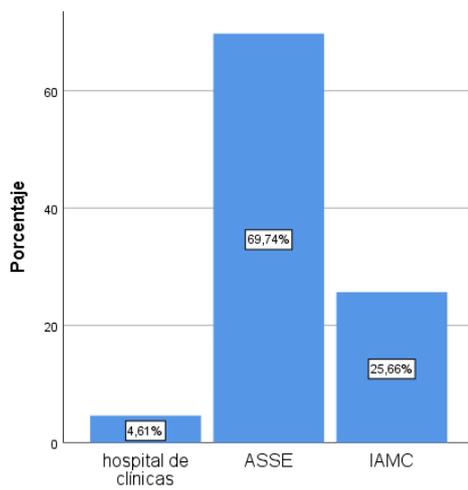
**Nombre de quien firma.....CI .....**

**Vínculo con el paciente: Padre /Madre  Tutor  Curador  Testigo**

**Causa de la imposibilidad: Impedimento circunstancial  Menor de 18 años  Incapacidad legal**



Anexo. Figura 1. Caracterización de la instrucción formal de la población en estudio

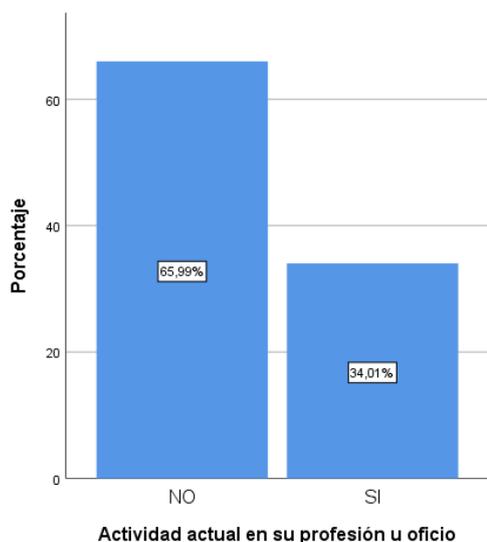


Anexo. Figura 2. Porcentajes de prestadores integrales de salud de la población en estudio



Anexo. Cuadro 1. Procedencia por departamento de la población trasplantada

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Montevideo	55	34,2	34,2	34,2
	Canelones	39	24,2	24,2	58,4
	Rivera	11	6,8	6,8	65,2
	Lavalleja	9	5,6	5,6	70,8
	San José	8	5,0	5,0	75,8
	Maldonado	8	5,0	5,0	80,7
	Soriano	6	3,7	3,7	84,5
	Colonia	6	3,7	3,7	88,2
	Artigas	3	1,9	1,9	90,1
	Paysandú	3	1,9	1,9	91,9
	Tacuarembó	3	1,9	1,9	93,8
	Cerro Largo	3	1,9	1,9	95,7
	Rocha	2	1,2	1,2	96,9
	Salto	2	1,2	1,2	98,1
	Río Negro	1	,6	,6	98,8
	Treinta y Tres	1	,6	,6	99,4
	Durazno	1	,6	,6	100,0
	Total	161	100,0	100,0	



Anexo. Figura 3. Porcentaje de activos al momento del trasplante renal



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

#### Anexo. Cuadro 2. Nefropatía por subgrupos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Glomerulopatías sistémicas	52	33,5	33,5	33,5
	Glomerulopatías primarias	40	25,8	25,8	59,4
	Mixtas (suma de 2 o más codificadas)	21	13,5	13,5	72,9
	Enfermedad vascular isquémica	13	8,4	8,4	81,3
	Sin diagnóstico sin biopsia	7	4,5	4,5	85,8
	Enfermedades renales quísticas	7	4,5	4,5	90,3
	Nefropatía túbulo intersticial	7	4,5	4,5	94,8
	Uropatía obstructiva/Nefrouropatía congénita	7	4,5	4,5	99,4
	Otras enfermedades renales hereditarias	1	,6	,6	100,0
	Total	155	100,0	100,0	



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

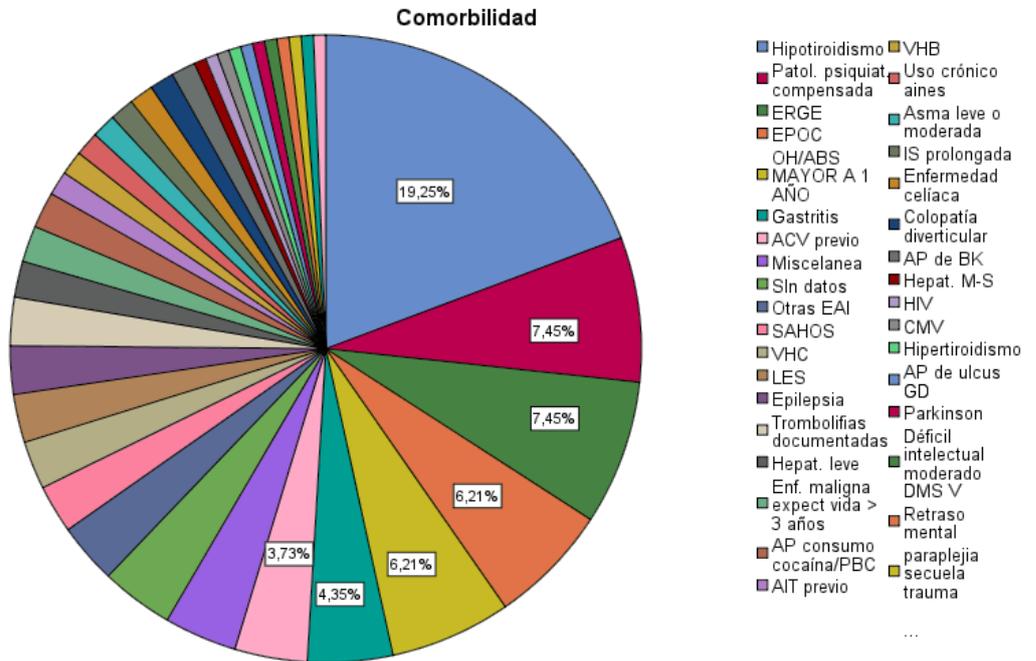
#### Anexo. Cuadro 2a. Nefropatías. Frecuencia por subgrupos y tipos específicos

<b>1001. Sin diagnóstico, sin biopsia</b>	<b>7</b>
<b>Glomerulonefritis primarias (40):</b>	
1101. GN sin histología	11
1121. Hialinosis focal y segmentaria 1º	3
1122. Hialinosis focal y segmentaria 2º	2
1123. Hialinosis focal y segmentarias sin especificar	2
1131. GN membranosa primitiva	3
1144. GN membrano proliferativa sin especificar	2
1151. Nefropatía Ig A	14
1158. Otras glomerulopatías	1
1159. GN MO nefropatía C3	1
1166. GN MP con depósito de complemento e inmunoglobulinas	1
<b>Glomerulopatías sistémicas (52):</b>	
1201. Nefropatía lúpica	4
1211. Nefropatía diabética tipo I	30
1212. Nefropatía diabética tipo II	9
1213. Nefropatía diabética sin especificar	1
1224. Vasculitis de Schonlein-Henoch	3
1225. Nefropatía por SAF primario	1
1245. Enfermedad de Goodpasture	1
1246. Vasculitis MPO	2
1248. Vasculitis paucimune ANCA negativo	1
<b>Uropatía obstructiva/nefrouropatía congénita (7)</b>	
1301. Nefropatía litiásica	1
1311. Otras uropatías obstructivas	1
1317. Hipoplasia renal unilateral	1
1318. Hipoplasia renal bilateral	1
1320. Monorreno congénito	1
1322. RVU bilateral	2
<b>Nefropatía túbulo intersticial (7)</b>	
1401. Nefropatía por drogas	1
1403. NTI infecciosa (PN crónica)	4
1410 NTI sin causa conocida	2
<b>Enfermedades renales quísticas (7)</b>	
1501. Poliquistosis renal	3
1506. Poliquistosis renal autosómica dominante	4
<b>Enfermedad vascular isquémica (13)</b>	
1601. Hipertensión arterial benigna	12
1602. Hipertensión arterial maligna	1
<b>Enfermedades renales hereditarias (1)</b>	
1703. Síndrome de Alport	1
<b>Mixtas (21)</b>	
1123/1601: Hialinosis focal y segmentaria + Hipertensión arterial benigna	1
1212/1601: Nefropatía diabética tipo I + hipertensión arterial benigna	2
1248/1320: vasculitis paucimune ANCA negativo + monorreno congénito	1
1301/1807: nefropatía litiásica + pérdida traumática o quirúrgica del riñón	2
1310/1710: ligadura de uréteres + otras nefropatías hereditarias	1
1317/1322: hipoplasia renal unilateral + RVU bilateral	2
1318/1321: hipoplasia renal bilateral + RVU unilateral	1
1322/1403: RVU bilateral + NTI infecciosa	5
1403/1122: NTI infecciosa + hialinosis focal y segmentaria secundaria	1
1403/1301: NTI infecciosa + nefropatía litiásica	1
1601/1320: hipertensión arterial benigna + monorreno congénito	2
1601/1401: hipertensión arterial benigna + nefropatía por drogas	1
1601/1403: hipertensión arterial benigna + NTI infecciosa	1





E. Maligna/ expectativa vida > 3 años	3	1,9	1,9	81,4
AP consumo cocaína/PBC	3	1,9	1,9	83,2
AIT previo	2	1,2	1,2	84,5
VHB	2	1,2	1,2	85,7
Uso crónico aines	2	1,2	1,2	87,0
Asma leve o moderada	2	1,2	1,2	88,2
IS prolongada	2	1,2	1,2	89,4
Enfermedad celíaca	2	1,2	1,2	90,7
Colopatía diverticular	2	1,2	1,2	91,9
AP de BK	2	1,2	1,2	93,2
Hepatopatía M-Severa	1	,6	,6	93,8
HIV	1	,6	,6	94,4
CMV	1	,6	,6	95,0
Hipertiroidismo	1	,6	,6	95,7
AP de ulcus GD	1	,6	,6	96,3
Parkinson	1	,6	,6	96,9
Déficit intelectual moderado DMS V	1	,6	,6	97,5
Retraso mental	1	,6	,6	98,1
Paraplejia secuela trauma	1	,6	,6	98,8
Hipoparatiroidismo severo post Q	1	,6	,6	99,4
Poliradiculoneuropatía severa trastorno marcha	1	,6	,6	100,0
Total	161	100,0	100,0	



Anexo. Figura 5. Comorbilidades



Cátedra de Cardiología. Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. UdelaR.  
Enfermedad y riesgo cardiovascular en el Trasplante renal.

Anexo. Cuadro 4. Profesión/oficio.

**Frecuencia en orden decreciente (sobre 124 casos, perdidos 23%):**

- 16 casos: Ama de casa
- 11: empleada supermercado, tienda, informática, automotora, otros empleados (suma).
- 6. Auxiliar de servicio
- 5: Trabajador rural
- 4: Empleada doméstica
  - Administrativo
  - Obrero de la construcción
  - Peluquera
- 3: Almacenero/a
  - Militar reiterado
  - Costurera/modista
- 2: Mecánico motos/auto
  - Diseñador gráfico/industrial
  - Chofer
  - Cocinero
  - Policia
  - Soldador
  - Carpintero
  - Auxiliar de enfermería
  - Monteador
  - Obrero frigorífico
  - Obrero planta pesquera/pescador
  - Obrera de planta de papel
  - Panadero
  - Feriante
  - Vendedor ambulante
  - Vendedor de ropa
- 1: Artesano cuero
  - Calefaccionista
  - Capitán de barco pesquero
  - Comerciante
  - Cuadrillero caminería rural
  - Cuidadora de enfermos
  - Docente
  - Electricista
  - Licenciada en enfermería
  - Jardinero
  - Kiosquera
  - Librero
  - Lustrador de muebles
  - Maquinista naval
  - Moza
  - Cuidadora de niños
  - Tallerista de rehabilitación infantil
  - Tisanera en sanatorio
  - Operador de rampa aeropuerto
  - Gomero
  - Obrero metalúrgico
  - Estudiante
  - Pintor de obra
  - Psicóloga
  - Recepcionista
  - Sereno
  - Relacionista público
  - Bancario/analista marketing
  - Zapatero
- Sin datos 10.
- Sin consignar oficio/profesión: figura solo Jubilado/desocupado/pensionista: 27. Total 161.