

ARTÍCULO ORIGINAL

***Factores de riesgo cardiovascular
en pacientes con trasplante renal.***

***Cardiovascular risk factors
in patients with renal transplantation.***

Julio Valdivia Arencibia,^I Carlos Gutiérrez Gutiérrez,^{II} Ernesto Delgado Almora,^{III} Daymiris Méndez Felipe,^{IV} Janete Treto Ramírez,^V Irma Fernández Maderos.^{VI}

^I Especialista de II Grado en Nefrología, Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba .

^{II} Especialista de II Grado en Nefrología, Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba .

^{III} Especialista de II Grado en Nefrología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba .

^{IV} Especialista de I Grado en Nefrología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba .

^V Especialista de I Grado en Nefrología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba .

^{VI} Especialista de II Grado en Bioestadística. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba .

RESUMEN

Introducción. El incremento del número de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento de hemodiálisis y trasplante renal constituye una problemática mundial. El objetivo fue determinar los factores de riesgo y sobrevida en un grupo de estos pacientes. **Métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo, en 88 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que recibieron trasplante renal en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2004. Se contempló cada paciente como un caso (población con reposición (n=98), que cumplieron los siguientes criterios. **Resultados.** En los trasplantados, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, los problemas vasculares y el sangramiento influyeron negativamente en la supervivencia del implante, la dislipidemia mostró efecto protector, la sobrevida del paciente se vio afectada por la enfermedad cardiovascular. Las principales causas básicas de muerte en los pacientes trasplantados fueron las infecciones y la enfermedad cardiovascular. **Conclusiones.** La enfermedad cardiovascular fue el factor de riesgo que más influyó en la sobrevida del paciente trasplantado renal. **Palabras clave:** trasplante renal y factores de riesgo cardiovasculares.

ABSTRACT

The increased number with terminal chronic renal failure on haemodialysis and kidney transplantation is a global problem. The objective was to determine risk factors and survival in a group of these patients. We performed a descriptive longitudinal and prospective study in 88 patients who received renal transplantation between January 1999–December 2004. In transplant hypertension, cardiovascular disease, vascular problems and bleeding negatively influenced the survival of the implant; dislipidemias showed a prospective effect, patient survival was affected by cardiovascular disease. The main causes of death in transplant patients are infection and cardiovascular disease. **Conclusions.** The risk factor more important for the survival was the cardiovascular disease. **Key words:** kidney transplantation and risk factors cardiovascular diseases.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud a nivel mundial, su manifestación más grave, la insuficiencia renal crónica (IRC), ha presentado una incidencia y prevalencia creciente en las últimas décadas y requiere una inversión considerable de los recursos de la asistencia médica. La visión epidemiológica de esta enfermedad ha cambiado notablemente; en la actualidad la ERC afecta un porcentaje significativo de la población, fundamentalmente porque sus causas principales residen en trastornos con alta prevalencia como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la enfermedad vascular y además se relaciona con el envejecimiento. Pese al mejor manejo de los pacientes en diálisis, la morbilidad y mortalidad continúan elevadas. La identificación, prevención y control de los factores de riesgo para esta enfermedad son aspectos claves para el sistema de salud de cualquier país.¹⁻³

Los pacientes portadores de ERC pueden evolucionar a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), para lo cual se dispone de tratamientos de suplencia. Con el desarrollo de estos procedimientos se ha incrementado la sobrevida de los pacientes, lo cual ha mejorado en los últimos años con el conocimiento de los factores de riesgo, que ha permitido optimizar el manejo de la diálisis y el trasplante renal y la manera de alcanzar mejores resultados de sobrevida en los pacientes.⁴

A pesar de los avances médicos en el campo de los trasplantes renales, la morbilidad y mortalidad cardiovascular elevada y la alta prevalencia de la nefropatía crónica del injerto dejan entrever que aún queda un largo camino por recorrer para mejorar el pronóstico en esta población. Sin embargo, la mayor comprensión de los riesgos cardiovasculares durante los estadios iniciales de la ERC y el surgimiento de medidas terapéuticas que demoran su progresión y de la morbilidad asociada ha permitido comprender el valor de las acciones de salud desde etapas muy tempranas.⁴

En Cuba existe un Programa de Atención a la IRC que abarca toda la población a través del médico de familia y el nefrólogo comunitario (unido a la atención en los niveles secundarios y terciarios del sistema de salud para la diálisis y el trasplante renal), que contribuye a disminuir el diagnóstico tardío de esta enfermedad, problema que se presenta universalmente, al efectuar un diagnóstico precoz se favorece la atención integral.¹⁻⁶

Muchos pacientes llegan a las unidades de diálisis con un diagnóstico tardío y complicaciones cardiovasculares, que unido a las complicaciones de los procedimientos de diálisis y trasplante, contribuyen al aumento de la mortalidad que se reporta en la mayoría de las unidades. La identificación de los factores de riesgo y conocer su prevención desde etapas precoces, pudieran influir en el aumento de la supervivencia y la disminución de la mortalidad de los pacientes con IRC.⁷

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo en 88 pacientes con IRCT que recibieron trasplante renal en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2004. Se contempló cada paciente como un caso (población con reposición n=98), que cumplieron los siguientes criterios.

Crterios de inclusi3n

*Pacientes que recibieron trasplante renal en la instituci3n, con donante vivo o donante cad3ver y llevaron seguimiento en el centro.

*Edad mayor de 15 a1os.

Crterios de exclusi3n

*Edad menor de 15 a1os.

*Pacientes que no recibieron seguimiento sistem3tico en el centro.

Se analizaron las siguientes variables:

- Edad en a1os cumplidos.
- Sexo.
- Tipo de trasplante: primeros y segundos trasplantes .
- Tipo de donante: donante vivo y donante cad3ver.
- Causas de IRC: Hipertensi3n arterial (HTA), glomerulopat3as cr3nicas, diabetes mellitus (DM), enfermedades urol3gicas (reflujo v3sicoureteral, uropat3as obstructivas, enfermedad litiasica), enfermedad renal poliqu3stica y otras no filiadas.
- HTA: Paciente con trasplante renal con cifras de tensi3n arterial mayores o iguales de 140/90 mmHg y/o en m3s de 50% de los controles realizados durante el seguimiento.
- Enfermedad cardiovascular (ECV): Incluye hipertrofia ventricular izquierda, cuadros de angina coronaria, infarto cardiaco e insuficiencia cardiaca .

Causas de muerte:

- Causa b3sica de muerte seg3n necropsia o certificado de defunci3n.

RESULTADOS

Hubo un predominio del sexo masculino en el total de pacientes trasplantados, con un promedio de edad de 37,3 +/- 13,5 a1os y un rango entre 15 y 65 a1os.

(Tabla 1)

Tabla 1

Datos demogr3ficos de los pacientes trasplantados renales.

| Tipo de donante | Sexo | | | | Edad (a1os) | Rango |
|--------------------|----------|------|-----------|------|----------------|---------|
| | Femenino | | Masculino | | Promedio | |
| | n | % | n | % | | |
| Donante cad3ver | 16 | 51,6 | 43 | 64,1 | 41,9 +/- 12,3- | 17 - 65 |
| Donante vivo | 15 | 48,3 | 24 | 35,8 | 30,3 +/- 12,4 | 15 - 62 |
| Total de pacientes | 31 | 100 | 67 | 100 | 37,3 +/- 13,5 | 15 - 65 |

$p = 0.237$

$p = 0.000$

Las principales causas de IRC en los pacientes trasplantados renales fueron la HTA (29,59%), las glomerulopatías (27,55%), la DM (18,36%) y las enfermedades urológicas (12,24%). (Tabla 2)

Tabla 2

Causas de insuficiencia renal crónica en los pacientes trasplantados renales. CIMEQ 1999-2004.

| Causa de insuficiencia renal crónica | No. | % |
|--------------------------------------|-----|-------|
| Hipertensión arterial | 29 | 29,59 |
| Glomerulopatías | 27 | 27,55 |
| Diabetes mellitus | 18 | 18,36 |
| Enfermedad urológica | 12 | 12,24 |
| Enfermedad renal poliquística | 8 | 8,16 |
| Otras | 4 | 4,08 |
| Total | 98 | 100 |

En los pacientes trasplantados el mayor porcentaje correspondió al trasplante con donante cadáver (60,2%) y 39,8% al efectuado con donante vivo relacionado. En ambos tipos de donante la mayoría correspondió a primeros trasplantes. (53,1% y 36,7% respectivamente) (Tabla 3)

Tabla 3

Tipos de trasplante renal. CIMEQ 1999-2004.

| Tipo de trasplante | No. | % |
|---------------------------------|-----|------|
| <u>Donante cadáver</u> | 59 | 60,2 |
| - Primer trasplante | 52 | 53,1 |
| - Segundo trasplante | 7 | 7,1 |
| <u>Donante vivo relacionado</u> | 39 | 39,8 |
| - Primer trasplante | 36 | 36,7 |
| - Segundo trasplante | 3 | 3,1 |
| Total | 98 | 100 |

Los pacientes trasplantados renales que tenían ECV, tuvieron una supervivencia al año de 52%, a los tres años de 37,2% y ninguno alcanzó los cinco años. Los que no tenían enfermedad cardiovascular presentaron una supervivencia de 90% en todo el periodo analizado. Estas diferencias fueron altamente significativas ($p < 0.001$).

En los pacientes con HTA se observó una supervivencia al año de 74,2%, a los tres años, 67,9% y 61,1% a los cinco años, mientras que en los no hipertensos la supervivencia fue significativamente superior (96,6% en todo el periodo analizado). ($p = 0.003$) (Tabla 4)

Tabla 4

Factores de riesgo de sobrevida de pacientes con trasplante renal. CIMEQ 1999-2004.

| Factor de riesgo | Porcentaje de sobrevida | | | |
|------------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|
| | 1 año | 3 años | 5 años | p |
| Edad > 60 años | 53,3 | 53,3 | 53,3 | 0.210 |
| Edad < 60 años | 84,4 | 79,8 | 74,8 | |
| Hipertensión arterial | 74,2 | 67,9 | 61,1 | 0.003* |
| No hipertensión arterial | 96,6 | 96,6 | 96,6 | |
| Enfermedad cardiovascular | 52,0 | 37,2 | 0,0 | 0.000* |
| No enfermedad cardiovascular | 90,0 | 90,0 | 90,0 | |
| Hepatopatía | 72,8 | 61,6 | 49,3 | 0.019* |
| No hepatopatía | 87,7 | 87,7 | 87,7 | |
| Diabetes mellitus | 66,2 | 66,2 | 66,2 | 0.122 |
| No diabetes mellitus | 87,4 | 81,7 | 76,3 | |
| Dislipidemia | 85,8 | 56,0 | 56,0 | 0.864 |
| No dislipidemia | 84,3 | 81,8 | 81,8 | |
| Obesidad | 85,7 | 85,7 | 85,7 | 0.624 |
| No obesidad | 87,1 | 72,4 | 72,4 | |
| Necrosis tubular aguda | 76,6 | 70,3 | 70,3 | 0.080 |
| No necrosis tubular aguda | 89,7 | 86,8 | 81,4 | |
| Rechazo agudo | 78,9 | 78,9 | 78,9 | 0.547 |
| No rechazo agudo | 87,3 | 82,9 | 78,3 | |
| Problemas vasculares | 37,4 | 32,4 | 32,4 | 0.000* |
| No problemas vasculares | 86,0 | 81,4 | 76,3 | |
| Sangramiento | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 0.069 |
| No sangramiento | 87,8 | 83,8 | 79,8 | |

Al analizar los resultados del modelo de regresión de Cox para el análisis de los factores que más influyen en la supervivencia de los pacientes trasplantados sólo resultó significativa la presencia de enfermedad cardiovascular. (Tabla 5)

Tabla 5

Sobrevida del paciente trasplantado. Resultados del modelo de regresión de Cox. CIMEQ 1999-2004.

| Factores de riesgo | Exp. (β) | IC (95%) | p |
|---------------------------|------------------|---------------|-------|
| Enfermedad cardiovascular | 4,006 | 1,364 -11,765 | 0.012 |

Se puede observar que las principales causas básicas de muerte en los pacientes trasplantados renales, fueron en orden de frecuencia las infecciones (55,5%) y en segundo lugar la ECV (22%). Es de destacar que 94% de los fallecidos correspondieron a pacientes que recibieron el trasplante renal con donante cadáver. (Tabla 6)

Tabla 6

Causa básica de mortalidad en pacientes trasplantados renales con donante cadáver y de vivo. CIMEQ 1999-2004.

| Causas de mortalidad | Donante cadáver | | Donante vivo | | Total | |
|---------------------------|-----------------|------|--------------|-----|-------|------|
| | No. | % | No. | % | No. | % |
| Infecciones | 9 | 50 | 1 | 5,5 | 10 | 55,5 |
| Enfermedad cardiovascular | 4 | 22,2 | - | - | 4 | 22,2 |
| Shock hipovolémico | 2 | 11,1 | - | - | 2 | 11,1 |
| Cirrosis hepática | 2 | 11,1 | - | - | 2 | 11,1 |
| Total | 17 | 94,4 | 1 | 5,5 | 18 | 100 |

DISCUSIÓN

Es conocido que la HTA es frecuente después del trasplante renal y las principales causas de HTA post trasplante están relacionadas con la hipertensión esencial preexistente, la nefropatía crónica del aloinjerto, los inhibidores de la calcineurina, los esteroides, la glomerulonefritis recidivante, los riñones nativos enfermos y la estenosis de la arteria renal. Se identifica la HTA como factor de riesgo para la ECV y el deterioro renal tanto en la población general como en los receptores de trasplante renal.^{8,9}

No se han realizado grandes ensayos prospectivos aleatorios que demuestren que reducir la tensión arterial consiga mejorar la evolución de los receptores de trasplante renal. No obstante, mediante ensayos de intervención en la población general se han establecido los efectos beneficiosos de reducir la tensión arterial y parece razonable extrapolar estos resultados a los receptores de trasplante renal.⁸

En otro orden los pacientes trasplantados renales con cardiopatía mostraron una sobrevida del implante mucho menor que aquellos sin cardiopatía. La ECV es la causa más frecuente de muerte después del trasplante renal. En los pacientes con trasplante renal existe una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, además de los factores clásicos con una prevalencia similar a la población general (edad, sexo, obesidad, tabaquismo, vida sedentaria), otros, como la HTA muestran mayor prevalencia con relación al trasplante. Es muy importante el conocimiento previo de la ECV en estos pacientes. En los receptores adultos de trasplante renal, la enfermedad cardíaca fue la causante de 33% a 37% de las muertes, y un tercio de estas muertes fueron atribuidas a infarto agudo del miocardio. En toda la cohorte de trasplantados renales según la base de datos de USRDS, la mortalidad por infarto agudo del miocardio durante la estancia en el hospital fue de 12,8% y aumentó hasta 17,9% para los mayores de 65 años, con una tasa de mortalidad de 14,5%

para pacientes diabéticos, se atribuyó a causa cardíaca 71% de las muertes de los pacientes en diálisis mientras que en los receptores del trasplante el porcentaje de muerte por causa cardíaca fue de 35%. Aunque mejor que en la población de diálisis, la mortalidad sigue duplicada en receptores del trasplante y es hasta 10 veces mayor de la de los controles de la misma edad en el grupo de 25 a 30 años.¹⁰⁻¹²

Howard y colaboradores¹³, en un estudio de 2501 pacientes trasplantados entre 1970 y 1979, observaron que se redujo la pérdida del injerto desde 36% durante el inicio de la década hasta 11,4% al final, aumentó la tasa de mortalidad con injerto funcional de 23,8% hasta 37,5% con reducción del porcentaje de rechazo que pasó de 65,7% a 44,6%, lo que refleja la influencia de la ECV en la pérdida del injerto y el rechazo.

El papel de la evaluación del riesgo cardíaco antes del trasplante está poco definido. Quizás se necesite profundizar en la investigación de pacientes con mayores riesgos. Gill y col¹⁴ reportaron que los pacientes que no presentaron factores de riesgo CV tuvieron una mortalidad de causa cardíaca significativamente inferior respecto al grupo con riesgo elevado (1% vs 17%), los cuales fueron mayores en pacientes de 70 años, historia de angina, DM, HTA con hipertrofia ventricular izquierda grave, historia de insuficiencia cardíaca congestiva y alteraciones electrocardiográficas.

Otro elemento a considerar en los factores de riesgo cardiovascular es la elección del tratamiento inmunosupresor así como los efectos secundarios derivados de estos fármacos.^{15,16}

Opelz y colaboradores¹⁷ reportan en un estudio de 29751 pacientes trasplantados que la HTA es un factor negativo en la sobrevida de los pacientes con trasplante renal y que no solo está asociada al incremento de la mortalidad sino también a la función del implante, además el control de la HTA pudiera disminuir el riesgo cardiovascular del trasplantado. Estos resultados son encontrados en otras publicaciones más recientes.¹⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leiner BM, Cerf VG, Clark DD, Kahn RE, Kleinrock L, Lynch DC, et al. Una breve historia de Internet. *Novática*. 1997 May (130):4-12.
2. Frutos MÁ, Cabello M. Patient information: when and what. *Nefrología*. 2010;30 Suppl 2:S39-46.
3. Bhinder S, Chowdhury N, Granton J, Krahn M, Tullis DE, Waddell TK, et al. Feasibility of internet-based health-related quality of life data collection in a large patient cohort. *J Med Internet Res*. 2010 Aug 19;12(3):35.
4. Salim A, Malinoski D, Schulman D, Desai C, Navarro S, Ley EJ. The combination of an online organ and tissue registry with a public education campaign can increase the number of organs available for transplantation. *J Trauma*. 2010 Aug;69(2):451-4.
5. Niland JC, Stiller T, Cravens J, Sowinski J, Kaddis J, Qian D. Effectiveness of a web-based automated cell distribution system. *Cell Transplant*. 2010;19(9):1133-42.
6. Bhati CS, Wigmore SJ, Reddy S, Mayer DA, Buckels JA, Derek M, et al. Web-based image transmission: a novel approach to aid communication in split liver transplantation. *Clin Transplant*. 2010 Jan-Feb; 24(1):98-103.
7. Bramstedt KA, Katznelson S. Being Sherlock Holmes: the Internet as a tool for assessing live organ donors. *Clin Transplant*. 2009 Mar-Apr;23(2):157-61.
8. Pradel FG, Jain R, Mullins CD, Vassalotti JA, Bartlett ST. A survey of nephrologists' views on preemptive transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1837-45.

9. Hanif F, Abayasekaraa K, Willcocks L, Jollya EC, Jamieson NV, Praseedom RK, et al. The quality of information about kidney transplantation on the World Wide Web. *ClinTransplant*. 2007;21(3):371 - 6.
10. Trevitt R, Smitherman R, Fitzgerald L, Whittaker C, Ball EA. Internet use by patients--a shift in power? *EDTNA ERCA J*. 2001 Jan-Mar;27(1):28-30.
11. Vinokur AD, Merion RM, Couper MP, Jones EG, Dong Y. Educational web-based intervention for high school students to increase knowledge and promote positive attitudes toward organ donation. *Health Educ Behav*. 2006 Dec;33(6):773-86.
12. Goedecke PA, Winsett RP, Martin JC, Hathaway DK, Gaber AO. Development of a Web site for transplant patient education. *Prog Transplant*. 2001 Sep;11(3):208-13.
13. Kogan A, Sahar G, Orlov B, Singer P, Cohen J, Godovic G, et al. Organ Transplantation Statistics in Different Countries: Internet Review. *Transplant Proc*. 2003;35(2):641-2.
14. Slakey DP, Nowfar S. Internet use by a multidisciplinary transplant clinic population. *Transplantation*. 2003 Jan 15;75(1):155-7.
15. Bramstedt KA, Young JB. Use of the internet by United States heart transplant centers to promote transparency in the process of patient selection. *Telemed J E Health*. 2006 Jun;12(3):359-62.
16. Hanif F, Sivaprakasam R, Butler A, Huguet E, Pettigrew GJ, Michael ED, et al. Information about liver transplantation on the World Wide Web. *Med Inform Internet Med*. 2006 Sep;31(3):153-60.
17. Robinson JK, Alam M, Ashourian N, Khan M, Kundu R, Laumann AE, et al. Skin cancer prevention education for kidney transplant recipients: a systematic evaluation of Internet sites. *Prog Transplant*. 2010 Dec;20(4):344-9.
18. Abdo A, Suárez J, Nuñez M, Abreu M, Perez -Bernal J. www.sld.cu/sitios/trasplante. Portal cubano de trasplantes. En: *Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Comisión de Trasplantes. Actualización en Trasplantes 2007*. Sevilla: Comisión de Trasplantes de Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla; 2007. p. 549-51.
19. Hanif F, Read JC, Gibbs P. The internet as a tool for patient-centered care in transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2009 Dec;7(4):225-7.
20. Bush N, Donaldson G, Moinpour C, Haberman M, Milliken D, Markle V, et al. Development, feasibility and compliance of a web-based system for very frequent QOL and symptom home self-assessment after hematopoietic stem cell transplantation. *Qual Life Res*. 2005 Feb;14(1):77-93.
21. *MatchingDonor.Com* [Internet]. Grand Cayman: Na Media Service; c2011 [citado 30 Ago 2011]. Disponible en: <http://www.matchingdonor.com>
22. Kim BS, Kim YS, Kim S, Kim MS, Lee HY, Kim YL, et al. Outcome of multipair donor kidney exchange by a web-based algorithm. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):1000-6.
23. Morlion B, Knoop C, Paiva M, Estenne M. Internet-based home monitoring of pulmonary function after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:694-697.
24. López-Álvarez P, Caballero F, Willmott S, Cortés U, López -Navidad A. CARREL: An Internet Platform for the Distribution of Human Organs for Transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:3667-8.
25. Bers MU, Beals LM, Chau C, Satoh K, Blume ED, DeMaso DR, et al. Use of a virtual community as a psychosocial support system in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant*. 2010 Mar;14(2):261 - 7.

Recibido: 3 de noviembre del 2010 Aceptado: 7 de marzo del 2011

Julio Valdivia Arencibia. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgica. 216 y 11B, Siboney, Playa, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: jvarencibia@infomed.sld.cu